

Мочевая инфекция у беременных с хронической болезнью почек: клиника, диагностика, современные подходы к лечению и профилактике, перинатальные исходы

(Лекция)

О.Н. Ветчинникова^{1,2}, И.Г. Никольская³

¹ Хирургическое отделение трансплантологии ГБУЗ "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Россия

² Кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Россия

³ Акушерское наблюдательное отделение ГБУЗ "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии", Министерства Здравоохранения Московской области, 109028 Москва, ул. Покровка, 22а, Россия

Infection of urinary tract in pregnant women with chronic kidney disease: a clinic, diagnosis, modern approaches to treatment and prevention, perinatal outcomes

(Lecture)

Olga N. Vetchinnikova^{1,2}, Irina G. Nikol'skaya³

¹ Surgical Department of Transplantation M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkin st., 129110 Moscow, Russian Federation

² Chair of Transplantation Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute 61/2 Schepkin st., Moscow 129110, Russian Federation

³ Observational Obstetric Department Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22 a Pokrovka st., Moscow 109028, Russian Federation

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, мочевиная инфекция, бессимптомная бактериурия, пиелонефрит, антибактериальная терапия, перинатальные исходы

Резюме

Беременные, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), относятся к группе риска развития/обострения инфекции мочевыводящих путей (МВП) вследствие наличия дополнительных ("специфических") факторов риска. У этих женщин истинная бактериурия определяется одинаково часто при всех стадиях ХБП, у страдающих хроническим пиелонефритом в 70%, хроническим гломерулонефритом – в 45% случаев ($p=0,02$). Согласно результатам отечественного многоцентрового

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga N. Vetchinnikova

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

исследования "ДАРМИС", доминирующим возбудителем мочевой инфекции у беременных с ХБП является кишечная палочка, характеризующаяся множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, а также высокой частотой регионального выявления штаммов с продукцией β -лактамаз расширенного спектра действия – 9,6% в целом по России, 25% в Московской области.

Варианты течения мочевой инфекции у беременных с ХБП: 1) бессимптомная бактериурия, 2) острый цистит; 3) острый (гестационный) пиелонефрит у пациенток с гломерулярной патологией, 4) обострение хронического пиелонефрита, включая пиелонефрит трансплантата. Обсуждается влияние характера первичного почечного заболевания на клиническую симптоматику, склонность к рецидивированию и генерализации инфекционно-воспалительного процесса в МВП у беременных с бессимптомной бактериурией, острым/обострением хронического и обструктивным пиелонефрите. Рассмотрены диагностические критерии и особенности у беременных с инфекцией МВП.

Современные подходы к тактике антибактериальной терапии и профилактике представлены в соответствии с отечественными и международными рекомендациями, структурой возбудителей, особенностями клинического течения, функцией почек.

Беременные с ХБП, перенесшие инфекцию МВП, имеют высокий риск рождения недоношенных детей, которым требовалось проведение искусственной вентиляции легких и перевод на этапное выхаживание.

Abstract

Pregnant women with chronic kidney disease (CKD) are at risk of developing of urinary tract infection (UTI) due to the presence of additional risk factors. In these women, true bacteriuria was found equally frequent at all stages of CKD, in those with chronic pyelonephritis in 70% of cases, in patients with chronic glomerulonephritis in 45% of cases ($p=0.02$). According to the results of the national multicenter study "DARMIS", the intestinal pathogen of UTI in pregnant women with CKD is *E. coli*, characterized by multiple resistance to antibacterial drugs, as well as a high frequency of regional detection of strains with production of beta-lactamases of the extended spectrum of action – 9.6% as a whole in Russia, 25% in the Moscow region.

UTI in pregnant women with CKD occurs in the form of: (1) asymptomatic bacteriuria, (2) acute cystitis; (3) acute pyelonephritis in patients with glomerular pathology, (4) exacerbation of chronic pyelonephritis, including renal transplant. The influence of the nature of primary renal disease on clinical symptoms, the tendency to recurrence and generalization of the infectious inflammatory process in urinary tract in pregnant women with asymptomatic bacteriuria, exacerbation of chronic and obstructive pyelonephritis are discussed. Diagnostic criteria in pregnant women with UTI are discussed.

Modern approaches to the tactics of antibiotic therapy and prevention are presented in accordance with national and international recommendations, the structure of pathogens, the peculiarities of the clinical course, and kidney function.

Pregnant women with CKD who underwent UTI have a high risk of giving birth to premature babies who were required to carry out artificial lung ventilation and transfer to stage nursing.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, pyelonephritis, antibacterial therapy, perinatal outcomes

Инфекция мочевыводящих путей (МВП) у беременных с хронической болезнью почек (ХБП), включая и тех женщин, у которых почечное заболевание не связано с инфекцией, представляет собой важную междисциплинарную клиническую проблему. Ведением таких пациенток занимаются поликлинические терапевты и терапевты родовспомогательных лечебных учреждений, акушеры-гинекологи, нефрологи, урологи, химиотерапевты. Имеющаяся на сегодняшний день информация рассматривает данную проблему с разных позиций, что существенно затрудняет и диагностику, и лечение инфекции МВП у беременных с ХБП. Присоединение инфекции МВП опасно развитием широкого спектра возможных осложнений, как во время беременности, так и во время родов и в послеродовом периоде. К серьезным последствиям инфекции МВП у беременных

с ХБП относится также снижение почечных функций и прогрессирование ХБП.

Распространенность

Беременные, страдающие ХБП, имеют высокую предрасположенность к развитию инфекции МВП, что объясняется общими для всех женщин, присоединившимися в период гестации и "специфическими" для пациенток с ХБП факторами риска (табл. 1) [1-5].

Скрининговое исследование на бактериурию, проведенное у беременных с ХБП 1-5 ст., наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИИАГ, показало следующее [6]. Истинная бактериурия в различном титре (10^3 - 10^5 КОЕ/мл) определялась у 55% женщин: среди страдающих хроническим гломерулонефритом – у 45% и у страдающих хроническим пиелонефритом

Таблица 1 | Table 1

Факторы риска развития инфекции МВП у женщин с ХБП в период беременности

Risk factors for urinary tract infection in women with CKD during pregnancy

Общие	Гестационные	"Специфические"
1. особенности анатомического строения и топографии мочевых путей у женщин 2. врожденные аномалии МВП 3. инфекция МВП в анамнезе (нелеченая бессимптомная бактериурия) 4. воспалительные заболевания женских половых органов 5. иммунодефицитные состояния 6. генетическая предрасположенность	1. нарушение уродинамики, вследствие гормонального дисбаланса, пузырно-мочеточничково-лоханочного рефлюкса, сдавления мочеточников во второй половине беременности увеличенной и ротированной вправо маткой и расширенными яичниковыми венами 2. ослабление в конце беременности сфинктера уретры 3. бикарбонат- и глюкозурия 4. пограничные и патологические варианты течения беременности (многоводие, многоплодие, крупный плод, узкий таз) 5. гестационная иммуносупрессия	1. изменение функции иммунной системы организма 2. утрата антибактериальных свойств мочи 3. снижение защитных механизмов МВП 4. иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки

на фоне мочекаменной болезни и врожденной наследственной нефропатии – 70% ($p=0,02$). Бактериурия в титре более 10^5 КОЕ/мл регистрировалась почти у половины женщин с положительным бактериологическим посевом мочи и почти в два раза чаще у пациенток с хроническим пиелонефритом (рис. 1).

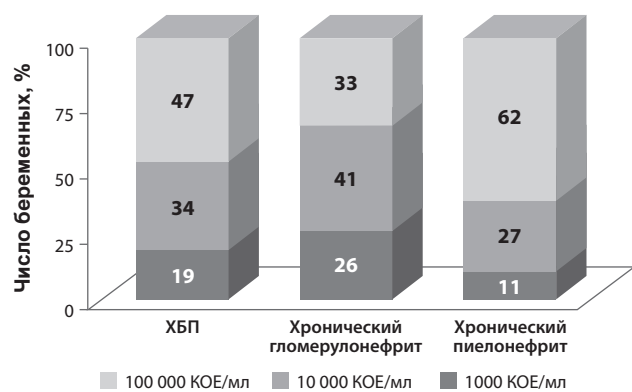


Рис. 1. Встречаемость истинной бактериурии у беременных с ХБП

Fig. 1. Frequency of bacteriuria in pregnant women with CKD

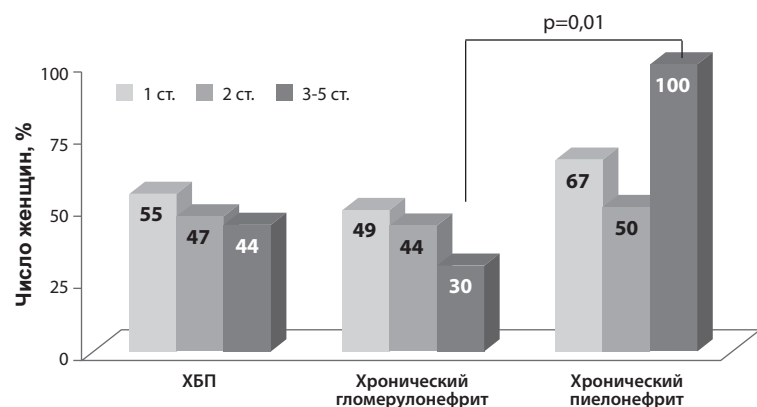


Рис. 2. Распространенность бактериурии у беременных при различной тяжести ХБП

Fig. 2. Frequency of bacteriuria in pregnant women with different severity of CKD

В целом уропатогены высевались одинаково часто при всех стадиях ХБП, но у женщин с хроническим пиелонефритом чаще, чем у беременных с хроническим гломерулонефритом (рис. 2).

Спектр возбудителей

Основными возбудителями инфекции МВП у беременных с ХБП, также, как и в общей популяции, являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, среди них по-прежнему преобладает кишечная палочка. Уропатогенные штаммы кишечной палочки имеют определенные факторы вирулентности, за счет которых хорошо приспосабливаются к размножению в МВП. К ним относятся жгутики, обеспечивающие продвижение возбудителя против тока мочи, адгезины, оформленные в виде фимбрий/пилей, способствующие связыванию бактерий с уроэпителием, а также внутриэпителиальное образование биопленок [7-9].

По данным упомянутого выше скринингового исследования на бактериурию грамотрицательная микрофлора высевалась у 73,6% беременных; частота обнаружения кишечной палочки среди грамотрицательных микроорганизмов составила 74,4%. У пациенток с хроническим пиелонефритом прослеживается тенденция к преобладанию грамотрицательной флоры, у женщин с гломерулярной патологией она встречается реже – соответственно в 81% и 66% случаев (рис. 3) [6].

Несколько лет назад завершившееся многоцентровое исследование "ДАРМИС", в котором принимал участие и Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, установило, что для возбудителей мочевой инфекции у беременных с ХБП

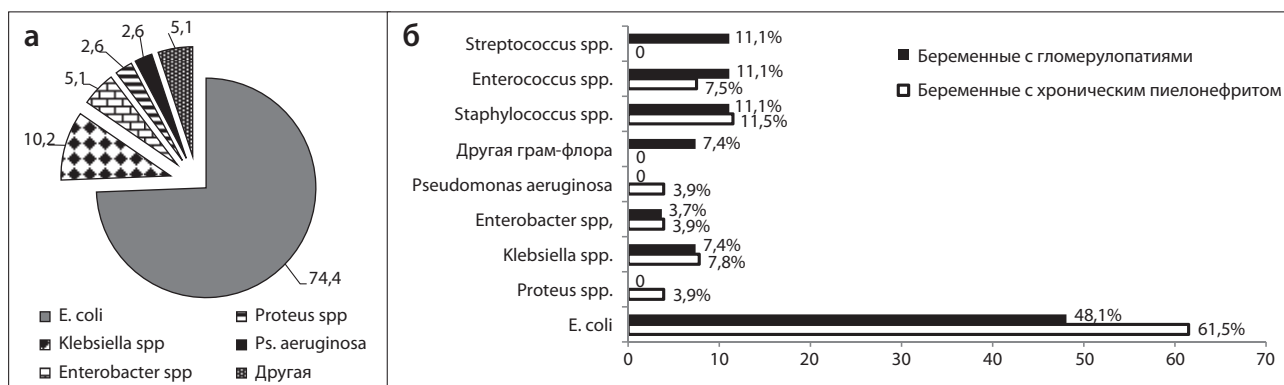


Рис. 3. Видовой состав истинной бактериурии у беременных с ХБП
 а. при бактериурии, вызванной грамотрицательными микроорганизмами;
 б. пациентки с гломерулопатиями и хроническим пиелонефритом

Fig. 3. Pathogens of bacteriuria in pregnant women with CKD
 а. bacteriuria caused by gram-negative microorganisms
 б. patients with glomerulopathies and chronic pyelonephritis

характерна устойчивость ко многим антибактериальным лекарственным средствам, которая реализуется через различные механизмы [1, 7, 9]. В частности, доминирующий возбудитель – кишечная палочка – оказалась высоко резистентной не только к ампициллину, как при осложненной инфекции МВП в общей популяции, но и к амоксициллину/клавуланату, некоторым представителям цефалоспоринов уже третьего и четвертого поколений, нитрофурантоину (табл. 2). Кроме того, обнаружена высокая частота регионального выявления штаммов кишечной палочки с продукцией β -лактамаз расширенного спектра действия: в целом по России она составляет 9,6%, в Московской области – 25% [1, 6].

Варианты клинического течения

Различают следующие варианты течения инфекции МВП у беременных с ХБП:

- бессимптомная бактериурия;
- острый цистит
- острый пиелонефрит у пациенток с гломерулярной патологией, включая диабетическую нефропатию, а также у женщин с пересаженной почкой;
- обострение хронического пиелонефрита, в том числе почечного трансплантата.

Бессимптомная бактериурия

Бессимптомная бактериурия – это микробиологический диагноз, который основывается на результате бактериологического исследования мочи, однако частота ложноположительных результатов

однократного посева из средней порции мочи может достигать 40%. При обнаружении более двух видов микроорганизмов в моче результаты оцениваются как подозрение на контаминацию мочи посторонней флорой, что требует повторения анализа.

Таблица 2 | Table 2

Резистентность кишечной палочки к антибактериальным лекарственным средствам при осложненной инфекции МВП, % (по данным исследования "ДАРМИС", 2010-2011 г.)

E. coli resistance to antibacterial drugs in case of complicated urinary tract infection, % (according to the DARMIS research, 2010-2011)

Антибактериальное лекарственное средство	Общая популяция	Беременные с заболеваниями почек в Московской области
Ампициллин	45,1	61,0
Ко-амоксиклав	12,6	42,2
Пиперациллин/тазобактам	5,8	11,2
Амикацин*	1,5	13,3
Имипенем	0	0
Эртапенем	0	0
Цефтазидим	5,8	8,9
Цефиксим	14,7	26,7
Цефтибутен	4,5	6,7
Цефепим	10,0	22,2
Ципрофлоксацин*	19,2	20,0
Левифлоксацин*	17,6	20,0
Нитрофурантоин**	2,4	14,4
Фосфомидин	2,1	2,2

* – не используется для лечения инфекции МВП у беременных; возможно применение в послеродовом периоде;

** – используется только во втором триместре

К диагностическим критериям бессимптомной бактериурии у беременных с ХБП относятся:

- отсутствие клинических признаков инфекции МВП;
- выделение одного и того же штамма бактерий в двух последовательных пробах мочи, взятых с интервалом 3-7 суток (минимум 1 сутки), в титре 10^5 и более КОЕ/мл;
- наличие/отсутствие лейкоцитурии.

Бессимптомная бактериурия как вариант течения инфекции МВП нередко диагностируется у беременных с гломерулярным поражением почек (хронический гломерулонефрит, волчаночный нефрит), в том числе – у пациенток с диабетической нефропатией, и у женщин, перенесших трансплантацию почки. Опыт наблюдения за такими беременными позволил установить некоторые особенности бессимптомной бактериурии у беременных с ХБП (табл. 3) [2].

Обязателен диагностический скрининг и лечение бессимптомной бактериурии у женщин с ХБП, равно как и без ХБП, которые основываются на известных для всей популяции беременных рекомендациях [5, 9, 10]:

- Скрининг на бактериурию выполняется как минимум 1 раз в раннем периоде беременности (12-16 недель), в случае положительного результата необходим повторный посев мочи на флору. При наличии одного и того же возбудителя в титрах 10^5 КОЕ/мл проводится лечение (степень доказательности А – высокая, уровень рекомендации I – сильный);
- Продолжительность антибактериальной терапии зависит от выбранного препарата и составляет 1 или 5-7 дней. Выбор антибактериального препарата проводится с учетом результатов бактериологического исследования (степень доказательности А – высокая, уровень рекомендации II – средний);
- Через 7 дней после проведенного лечения необходимо повторить посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам (степень доказательности А – высокая, уровень рекомендации III – слабый).

В отличие от беременных без заболеваний почек, для женщин с ХБП необходимы повторные

исследования мочи на бактериальную флору и её чувствительность к антибактериальным препаратам на протяжении всей беременности. Кратность бактериологического исследования мочи у женщин с недиабетическими гломерулопатиями может быть реже – каждые 1,5-2 мес, у женщин с диабетической нефропатией и имеющих почечный трансплантат – чаще: каждые 0,5-1 мес, при сроке беременности более 32 нед. – еженедельно.

В настоящее время протективный эффект лечения спонтанно развившейся бессимптомной бактериурии у беременных имеет высокий уровень доказательности – снижение риска возникновения острого пиелонефрита, преждевременных родов и частоты рождения детей с низкой массой тела, поэтому даже проведение курса антибактериальной терапии в случае ложно-положительного результата посева мочи не будет являться грубой ошибкой. Выявление бессимптомной бактериурии у женщин с ХБП, независимо от первичного почечного заболевания, требует обязательного проведения антибактериальной терапии, цель которого достижение эрадикации возбудителя [5, 9-11].

Антимикробные лекарственные средства – это единственная группа препаратов, назначение которых для этиотропного лечения инфекции МВП обосновано с позиций доказательной медицины. Назначение антибактериальных лекарственных средств при бессимптомной бактериурии основывается на результате микробиологического исследования мочи; эмпирическая антибактериальная терапия при этом диагнозе исключается. Выбор препарата согласовывается с национальными и международными клиническими рекомендациями (только лекарственные средства, относящиеся к классу безопасности В по классификации Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – Food and Drug Administration – FDA), не следует назначать препарат, если объективная информация не подтверждает безопасность его применения при беременности. Классы безопасности антибактериальных препаратов при беременности представлены в табл. 4. Важно также помнить, что прямое использование зарубежных рекомендаций при лечении инфекции МВП в России не всегда

Таблица 3 | Table 3

Особенности бессимптомной бактериурии у беременных с ХБП

Features of asymptomatic bacteriuria in pregnant women with CKD

Особенность	Степень риска		
	Недиабетические гломерулопатии	Диабетическая нефропатия	Почечный трансплантат
Склонность к рецидиву	Умеренная	Максимальная	Максимальная
Развитие клинически манифестной инфекции МВП	Низкая	Максимальная	Максимальная
Выделение резистентных возбудителей	Умеренная	Максимальная	Максимальная
Потребность в антибиотиках резерва	Низкая	Максимальная	Максимальная

Таблица 4 | Table 4

Классы безопасности антибактериальных препаратов при беременности (Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

Safety classes of antibacterial drugs in pregnancy (Food and Drug Administration – FDA)

Препарат (международное непатентованное название)	Класс FDA
Полусинтетические аминопенициллины: ампициллин амоксциллин	B B
Защищенные аминопенициллины: амоксциллин/клавулановая кислота ампициллин/сульбактам	B B
Карбапенемы: имипенем меропенем	C B
Цефалоспорины: цефалексин (1-е поколение) цефуросим (2-е поколение) цефоперазон (3-е поколение) цефтазидим (3-е поколение) цефиксим (3-е поколение) цефтибутен (3-е поколение) цефепим (4-е поколение)	B B B B B B B
Монобактамы: азтреонам	B
Гликопептиды: ванкомицин	B
Аминогликозиды: гентамицин амикацин	C D
Макролиды: эритромицин азитромицин klarитромицин	B B C
Нефторированные хинолоны: оксолиновая кислота пипемидовая кислота наладиксовая кислота	Не изучен Не изучен Не изучен
Фторхинолоны: норфлоксацин ципрофлоксацин офлоксацин левофлоксацин	B C C C
Нитрофураны: нитрофурантоин фуразидин фурагин	B Не определен Не определен
Фосфомицина трометамол	B
Ко-тримоксазол	C
Нитроксалин	D

Примечание. А – безопасный класс; доказано отсутствие риска у плода; В – нет доказательств риска; исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод; С – риск не может быть исключен; исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на плод; D – есть доказательства риска; неблагоприятное действие на плод человека, но потенциальная польза может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск; X – противопоказание при беременности; исследования с участием животных или человека выявили доказательства тератогенного эффекта.

целесообразно, необходимо учитывать региональные особенности спектра возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Доза назначаемого антибактериального лекарственного средства определяется функцией почек [1-5, 9]. Длительность антибактериального лечения может быть различной – и однократный прием фосфомицина трометамол, и 3-7-дневный курс в случае назначения других антибактериальных одинаково эффективны (степень доказательности 1a, уровень рекомендации А). Преимущества короткого курса (фосфомицина трометамол) заключается в простоте режима, высокой приверженности к лечению, низкой стоимости и меньшем риске развития дисбиозов и неблагоприятного воздействия на плод [9, 12].

При выборе антимикробного лекарственного средства необходимо учитывать многие факторы [3-5, 9]:

- наличие высокой микробиологической активности в отношении актуальных возбудителей;
- способность создавать высокие концентрации в моче;
- наличие пероральных форм;
- возможность однократного суточного применения;
- возможность терапии коротким курсом;
- благоприятный профиль безопасности;
- приемлемая стоимость;
- другие принимаемые лекарственные препараты (совместимость);
- аллергологический анамнез;
- предшествующее лечение антибиотиками (для рационального выбора антибактериального препарата);
- перенесенные недавние инфекции (прием антибиотиков);
- недавнее путешествие (возможность заражения резистентным микробом);
- контакт с человеком, принимающим антибиотики (возможность заражения резистентным микробом).

Для лечения бессимптомной бактериурии могут быть использованы следующие лекарственные средства [5, 9, 13, 14]:

1. Терапия выбора:
 - фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно;
 - нитрофурантоин (только во II триместре) внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5-7 дней.
2. Альтернативная терапия:
 - цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки 3-7 дней;
 - цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5-7 дней.
3. Терапия только при известной чувствительности возбудителя:
 - амоксициллин/клавуланат калия внутрь 625 мг 3 раза в сутки 3-7 дней.

В реальной клинической практике с учетом региональных данных о чувствительности уропатогена

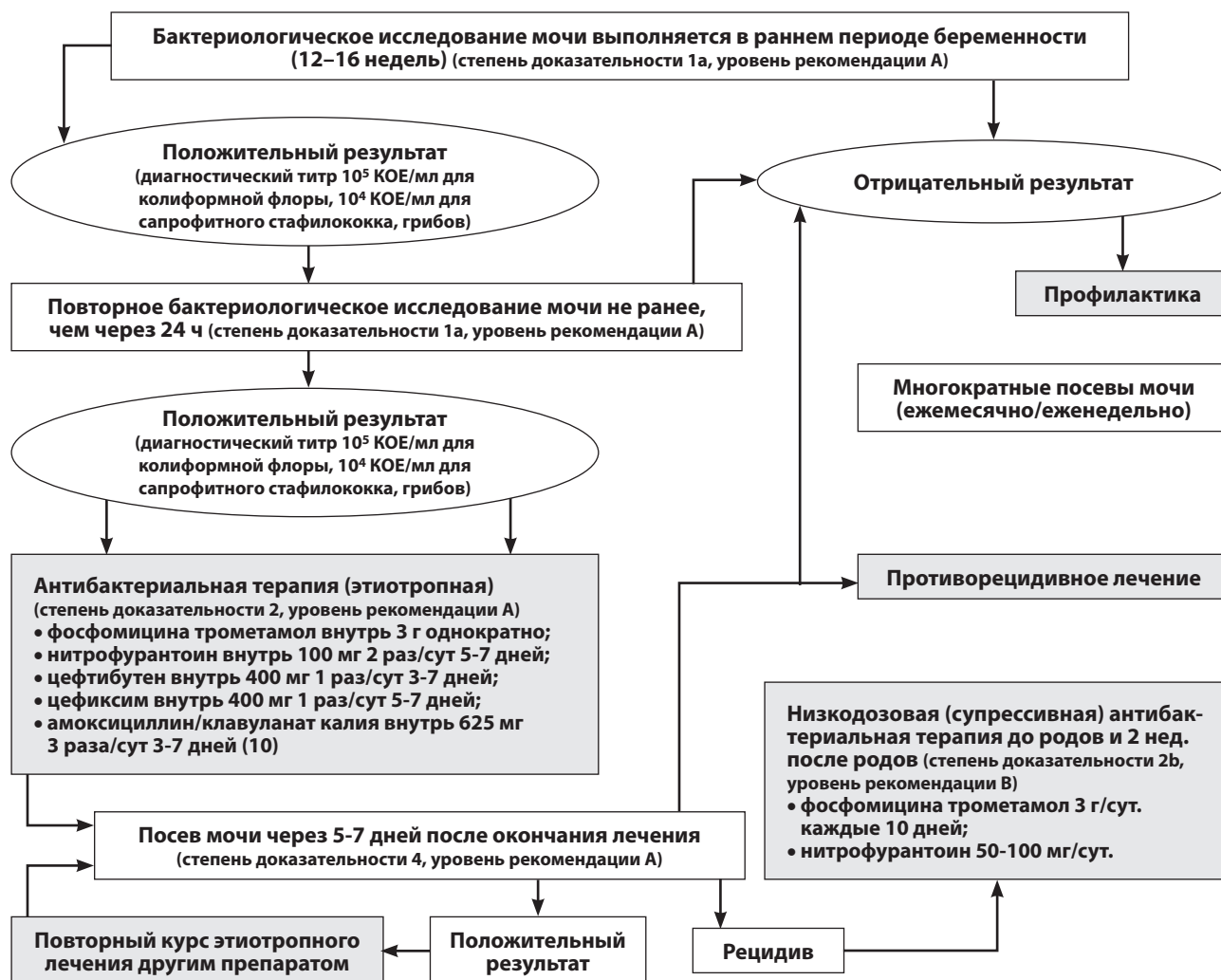


Рис. 4. Лечебно-диагностический алгоритм бессимптомной бактериурии у беременных с ХБП
Fig. 4. Diagnostic and therapeutic algorithm of asymptomatic bacteriuria in pregnant women with CKD

и результатов конкретного бактериологического исследования мочи список используемых антибактериальных препаратов может быть подвергнут коррекции. Через несколько дней после окончания курса антибактериальной терапии выполняется контрольное бактериологическое исследование мочи (степень доказательности 1a, уровень рекомендации A). В случае положительного результата проводится повторный курс антибактериальной терапии, в случае отрицательного – назначается противорецидивное лечение (см. раздел "профилактика"). При рецидивирующей бессимптомной бактериурии предлагается проведение низкодозовой (супрессивной) антибактериальной терапии до родов и в послеродовом периоде в течение двух недель (степень доказательности 2b, уровень рекомендации B) [3-5, 9, 10]: фосфомицина трометамол 3 г однократно каждые 10 дней или нитрофурантоин в суточной дозе 50-100 мг однократно.

Лечебно-диагностический алгоритм бессимптомной бактериурии у беременных с ХБП представлен на рис. 4.

Острый цистит

Острый цистит у беременных с ХБП также, как и без ХБП и в общей популяции женщин диагностируется по определенной клинико-лабораторной симптоматике (табл. 5). Важный момент – проведение бактериологического исследования мочи для подтверждения диагноза и исключения острого уретрального синдрома, обусловленного острым уретритом, возбудителями которого могут быть хламидии (чаще), вирусы, гонококки, микоплазмы, уреаплазмы. Общий анализ и бактериологическое исследование мочи выполняется также после терапии острого цистита (степень доказательности 4, уровень рекомендации A). Антибактериальная терапия острого и рецидивирующего цистита проводится по тем же принципам и теми же лекарственными средствами, что и при бессимптомной бактериурии [3-5, 9, 13, 14].

Таблица 5 | Table 5

Клинико-лабораторная симптоматика острого цистита у беременных с ХБП

Clinical and laboratory symptoms of acute cystitis in pregnant women with CKD

Клинические симптомы	Лабораторные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • учащенное и болезненное мочеиспускание (сильное жжение и болезненное ощущение при коротком мочеиспускании); • боль или дискомфорт в надлобковой области; • императивные позывы к мочеиспусканию (с интервалом менее 30 минут); • ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоцитурия/пиурия (более 10 клеток в 1 мкл нецентрифугированной мочи); • бактериурия в титре $\geq 10^2$ КОЕ/мл (для колиформных микроорганизмов) и 10^5 КОЕ/мл (для других уропатогенов) в средней порции утренней мочи; • терминальная гематурия (может отсутствовать).

Пиелонефрит

Пиелонефрит – инфекционно-воспалительный процесс, вызванный неспецифической уропатогенной флорой, с первоначальным и преимущественным поражением интерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов.

Острый пиелонефрит – это остро протекающий процесс: первый эпизод или новая инфекция (*de novo*), развившаяся позже 3 мес после перенесенного острого эпизода. Острый пиелонефрит может иметь место у беременных с гломерулярной патологией, включая диабетическую нефропатию, а также перенесших трансплантацию почки (острый пиелонефрит трансплантата).

Хронический пиелонефрит имеет рецидивирующее течение, в котором выделяют: 1) фазу (стадию) обострения – клинически манифестное характерное состояние с лабораторными признаками инфекционно-воспалительного процесса и 2) фазу (стадию) ремиссии – клинико-лабораторная нормализация симптоматики инфекционно-воспалительного процесса с или без эрадикации возбудителя. Использование термина фаза (стадия) "латентного течения" хронического пиелонефрита нецелесообразно. Он обозначает персистирующее субклиническое ("латентное") микробное воспаление в тубулоинтерстиции и чашечно-лоханочной системе, которое приводит к прогрессированию ХБП и предполагает при проведении лечения не достижение реконвалесценции, а лишь "улучшение" состояния с сохранением этого самого воспаления [13-15].

Беременные чаще страдают "вторичным" хроническим пиелонефритом, который возникает на фоне врожденных аномалий развития почек (аплазия/гипоплазия, удвоение, дистопия, аномалия взаимоотношения, поликистоз почек, пузырно-мочеточниковый

рефлюкс и др.), а также мочекаменной болезни. Специалисты считают, что при врожденных аномалиях развития почек склонность к возникновению пиелонефрита обусловлена врожденной неполноценностью почечной ткани, нарушением уро- и гемодинамики [13, 14]. В этом случае хронический пиелонефрит имеет упорное течение с высоким риском артериальной гипертензии и прогрессирования почечной недостаточности. Формирование первичного хронического пиелонефрита без анатомических аномалий МВП и нарушения уродинамики у молодой женщины не является частым событием, но может встречаться в отдельных случаях.

Острый и хронический пиелонефрит (первичный и вторичный) беременных всегда является осложнённым, отвечая сле-

дующим критериям: а) часто вызывается широким спектром полирезистентных уропатогенов, б) имеет высокий риск развития рецидивов, тяжелых гнойно-воспалительных осложнений и сепсиса и в) требует дифференцированного подхода и соблюдения определенных принципов терапии (короткие курсы антибактериальной терапии, как правило, не эффективны) [9, 13-15].

Клиника

Клиническая симптоматика острого/обострения хронического пиелонефрита зависит от вирулентности возбудителя, степени распространения инфекции, срока беременности, наличия и степени выраженности нарушения пассажа мочи, наличия или отсутствия гнойно-деструктивных изменений в почечной ткани, стадии ХБП. Острый пиелонефрит обычно односторонний, развивается через несколько дней после перенесенного острого цистита и проявляется теми же, что и в общей популяции, клинико-лабораторными синдромами: дизурическим, болевым, интоксикационным, мочевым [2, 14, 15].

У беременных с диабетической нефропатией и после трансплантации почки острый пиелонефрит имеет некоторые особенности, что нередко затрудняет его диагностику. При диабетической нефропатии он зачастую протекает с отсутствием специфических клинических признаков и превалированием общей клинической симптоматики. Собственные наблюдения свидетельствуют – приблизительно каждая пятая беременная с диабетической нефропатией и остро развившимся пиелонефритом не имеет типичных клинико-лабораторных синдромов; в первую очередь у них диагностировались признаки декомпенсации сахарного диабета [1, 2]:

- неожиданное ухудшение гликемического профиля;
- развитие кетоацидоза;

- появление или быстрое нарастание альбумин/протеинурии;
- желудочно-кишечная симптоматика (тошнота, многократная рвота, боль в эпигастриальной области и др.);
- обезвоживания организма и электролитные нарушения.

Наибольший риск развития острого пиелонефрита почечного трансплантата регистрируется у беременных, имеющих хронический пиелонефрит собственных почек, рефлюкс-нефропатию, поликистоз почек и другие аномалии развития МВП; ранее перенесших хотя бы один эпизод пиелонефрита трансплантата; урологические осложнения в послеоперационном периоде (некроз мочеточника, стриктура мочеточника, гидронефроз трансплантата), потребовавшие хирургической коррекции; посттрансплантационный сахарный диабет. Пиелонефрит почечного трансплантата имеет ряд особенностей. Во-первых, одним из его проявлений может быть нарастающее ухудшение его функции. Во-вторых, определенную трудность представляет дифференциальная диагностика острого пиелонефрита трансплантата с кризом отторжения, токсической нефропатией, вызванной приемом иммуносупрессивных препаратов, а также развитием системной инфекции [16, 17].

Обострение хронического пиелонефрита у беременных может иметь классическое течение, свойственное острому пиелонефриту, однако наш опыт показывает, что в последние годы такое течение встречается реже и реже. Чаще клиническая картина обострения хронического пиелонефрита характеризуется отсутствием специфических клинических признаков и превалированием общей клинической симптоматики. Обострение хронического пиелонефрита при беременности может протекать с минимальными клиническими проявлениями при субфебрильной или даже нормальной температуре тела и распознается преимущественно по лабораторным признакам. Проведенные нами исследования показали, что яркая клиническая картина обострения заболевания (наличие перечисленных выше синдромов) определялась лишь у трети беременных. Напротив, у половины/трети пациенток обострение хронического пиелонефрита протекало со стертой клинической симптоматикой инфекционно-воспалительного процесса без повышения температуры тела и признаков интоксикации [1, 2].

Течение обострения хронического пиелонефрита у беременных, страдающих сахарным диабетом, и с трансплантированной почкой напоминает описанное выше течение острого пиелонефрита у этих же пациенток.

У беременных с ХБП 3-4 ст. признаками обострения хронического пиелонефрита могут быть внезапное повышение сывороточной концентрации креатинина и дальнейшее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), присоединение или усугубление

артериальной гипертензии, необъяснимое ухудшение общего состояния.

Наибольшую трудность для клиницистов, наблюдающих беременных с ХБП, представляет обструктивный пиелонефрит и пиелонефрит, ассоциированный с мочеточниковым катетером-стентом [13, 14, 18]. Установка мочеточникового катетера-стента проводится в специализированном стационаре врачом-урологом при следующих ситуациях:

- при нарушении оттока мочи из почек и расширении чашечно-лоханочной системы;
- некупирующейся почечной колики, причину которой иногда трудно установить из-за ограничений в применении рентгенодиагностических методов у беременных;
- при развитии обструкции конкрементом в первые трое суток при отсутствии признаков гнойно-воспалительных изменений в паренхиме почки, диагностируемые по совокупности клинико-лабораторно-инструментального обследования.

Колонизация стента микроорганизмами развивается в течение нескольких часов или суток после его установки, риск возрастает по мере длительности его пребывания в мочеточнике, особенно для миксти-/или микотической инфекции. Инфицирование стента тесно связано с образованием антибиотик-резистентных бактериальных ассоциаций (биопленок), клиническим проявлением этого будут отрицательные результаты бактериологического исследования мочи и стертость клинической симптоматики инфекционно-воспалительного процесса в МВП. Образование биопленок серьезно затрудняет проведение антибактериальной терапии и может стать причиной тяжелой локальной или генерализованной формы внутриутробной инфекции у плода и новорожденного [2, 18].

Диагностика

Хронический пиелонефрит у беременных в ряде случаев диагностируется впервые – чаще при обследовании женщины по поводу рецидивирующей инфекции МВП, реже при плановом (случайном) ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек. Диагноз острого/обострения хронического пиелонефрита устанавливается на основании:

- характерных анамнестических данных;
- клинической симптоматики;
- результатов лабораторного и инструментального обследования.

Важным диагностическим критерием хронического пиелонефрита, протекающего со снижением функции почек (ХБП 2-4 ст.) считают присоединение гипертензивного синдрома – нефрогенной артериальной гипертензии различной степени выраженности [2, 15].

"Золотым стандартом" диагностики острого/обострения хронического пиелонефрита в период

беременности является выявление бактериурии и лейкоцитурии. Выявление бактериурии в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ/мл мочи (уровень доказательности 4, степень рекомендации В) – определяющий диагностический критерий заболевания, хотя, как показывает наш опыт, существует некоторая вероятность получения стерильного посева мочи при наличии обострения хронического пиелонефрита. Интерпретация изолированной (без явной клинической симптоматики) бактериурии в диагностическом титре у беременных с врожденной и наследственной нефропатией без указания на перенесенные эпизоды обострения хронического пиелонефрита в анамнезе, а также уже страдающих хроническим пиелонефритом достаточно сложна. Она может трактоваться и как бессимптомная бактериурия, и как "латентное" течение хронического пиелонефрита, и как обострение/рецидив хронического пиелонефрита, первые два положения менее целесообразны. Но, в любом случае, требуется проведение активной антибактериальной терапии [1, 2, 15].

Обнаружение изолированной лейкоцитурии без бактериурии недостаточно для диагностики обострения хронического пиелонефрита поскольку существует множество других причин её возникновения. С другой стороны, отсутствие лейкоцитурии/пиурии не исключает наличия обострения хронического пиелонефрита и может иметь место при обструкции мочевых путей, а также при наличии гнойно-деструктивного поражения почки (карбункул, абсцесс) и минимальном вовлечении в процесс мочевых путей.

Наличие инфекционно-воспалительного процесса в почках подтверждается "воспалительными" изменениями в общем анализе крови и появлением острофазовых белков при биохимическом исследовании крови. У беременных с тяжелым течением обострения хронического пиелонефрита необходимо проведение бактериологического исследования крови.

У беременных с хроническим пиелонефритом в период обострения могут регистрироваться следующие функциональные расстройства со стороны почек:

1. Нарушение способности почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи. В случае регистрации этого нарушения выполняется проба Зимницкого – простой и доступный каждому лечебно-профилактическому учреждению метод, который при правильном выполнении указывает на тубуло-

Таблица 6 | Table 6

Диагностические критерии пиелонефрита у беременных при визуализирующих методах исследования почек

Diagnostic criteria for pyelonephritis in pregnant women with ultrasound and magnetic resonance imaging of the kidneys

	Острый пиелонефрит	Хронический пиелонефрит
УЗИ почек	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение размеров пораженной почки (различие с контралатеральной почкой более 1,5 см); • увеличение толщины паренхимы; • понижение эхогенности паренхимы; • светлый ореол вокруг пораженной почки (отек околопочечной клетчатки). 	<ul style="list-style-type: none"> • расширение и деформация чашечно-лоханочных структур, возможно, с развитием гидронефротической трансформации почек; • неровные нечеткие контуры почек; • уменьшение толщины почечной паренхимы (чаще неравномерное); • повышение и неоднородность эхогенности паренхимы; • уплотнение сосочков; • наличие теней в лоханках (песок, мелкие камни, склероз сосочков); • уменьшение размеров одной или обеих почек (пиелонефритически сморщенная почка); • выявление врожденной аномалии развития почек
МРТ почек	<ul style="list-style-type: none"> • отек перинефральной клетчатки; • деформация и расширение чашечно-лоханочной системы 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение дифференциации коркового и мозгового вещества; • истончение коркового вещества почки

интерстициальное повреждение почек (никтурия, снижение максимальной относительной плотности мочи ниже 1018).

2. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.
3. Снижение величины СКФ. Данный показатель при беременности оценивается по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева), применение расчетных формул для беременных недопустимо.

Для уточнения диагноза и/или дифференциальной диагностики острого и хронического пиелонефрита проводится инструментальное исследование (уровень доказательности 4, степень рекомендации В). При беременности предпочтительнее выполнение УЗИ и магнитно-резонансной томографии почек (уровень доказательности 4, степень рекомендации В), хотя для последнего метода вредное воздействие на плод окончательно не определено (табл. 6). Использование рентген-контрастных веществ, в том числе для МРТ, при беременности противопоказано [14, 15].

Дифференциальная диагностика

Диагноз острого/обострения пиелонефрита у беременных следует дифференцировать с:

- преэклампсией (в сроках после 20 недель беременности);
- угрозой прерывания беременности и преждевременных родов;
- пневмонией;
- холециститом;
- панкреатитом;
- пищевой токсикоинфекцией;
- декомпенсацией сахарного диабета при его наличии;
- передозировкой иммуносупрессивных препаратов и отторжением почечного трансплантата у пациенток, перенесших трансплантацию почки;
- острым почечным повреждением.

Лечение

Лечение острого/обострения хронического пиелонефрита у беременных преследует следующие цели:

- предотвращение развития гнойных форм заболевания и уросепсиса;
- предотвращение развития острого почечного повреждения, в том числе и после родов;
- улучшение отдаленного почечного прогноза;
- предупреждение развития тяжелой внутриутробной инфекции;
- предупреждение возникновения плаценто-ассоциированных осложнений и преждевременных родов.

Основные принципы лечения острого и обострения хронического пиелонефрита в период беременности базируются на положении об его осложненном характере течения. Они включают [1, 2, 9]:

- стационарный режим лечения, с длительностью антибактериальной терапии не менее двух, лучше трех недель;
- восстановление при наличии обструкции МВП пассажа мочи;
- парентеральное введение антибактериальных лекарственных средств;
- проведение комплексной терапии с включением помимо антибиотиков иммуномодулирующих препаратов, лекарственных средств, улучшающих почечный кровоток и др.;
- назначение профилактического/противоречивого лечения после купирования обострения.

I этап антибактериального лечения – эмпирический. При проведении эмпирической антибиотикотерапии необходимо учитывать место возникновения обострения хронического пиелонефрита: внебольничное, внутрибольничное (нозокомиальное); в последнем случае требуется более интенсивная программа лечения.

При назначении антибактериальных лекарственных средств беременным с ХБП придерживаются следующих правил [1, 2, 9, 19]:

- выбор антибиотика зависит от микробиологической активности в отношении актуальных возбудителей (региональных и/или национальных) и безопасности в отношении плода (класс В по классификацию FDA);
- введение препарата начинается после ликвидации обструкции МВП, если таковая имела, и взятия мочи (по показаниям крови) для бактериологического исследования;
- доза антибиотика рассчитывается по состоянию функции почек (СКФ);
- лечение начинается с первых дней заболевания и продолжается до ликвидации всех признаков воспалительного процесса: длительность лечения при остром/обострении хронического пиелонефрита нетяжелого течения составляет до 10-14 дней (уровень доказательности 1b, степень рекомендации В), тяжелого течения до трех недель (уровень доказательности 4, степень рекомендации В);
- эффективность терапии оценивается через 48-72 часа: при отсутствии положительной клинико-лабораторной динамики либо увеличивают дозу антимикробного препарата, либо производят его замену, либо присоединяют второй – с синергичным действием.

Для стартовой эмпирической терапии острого/обострения хронического пиелонефрита рекомендуются [5, 9, 13-15]:

- цефалоспорины 3А поколения: цефотаксим 1,0 г внутривенно или внутримышечно 3-4 раза в сутки; цефтриаксон 1,0-2,0 г внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки;
- защищенный аминопенициллин: амоксициллин/клавуланат калия внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки;
- карбопенем первого поколения: эртапенем 1,0 г внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки.

К антибиотикам второй линии, которые назначаются при тяжелом течении пиелонефрита (на фоне мочекаменной болезни), отсутствии эффекта от стартовой терапии, относятся:

- пиперациллин/тазобактам 2,0-4,5 г (в зависимости от формы и степени интоксикации) внутривенно 2-4 раза в сутки;
- цефалоспорины 3Б-4-го поколений: цефепим 1,0 г внутривенно 2 раза в день;
- карбопенем второго поколения: меропенем 1,0 г внутривенно 3 раза в сутки;
- азтреонам 1,0 г внутривенно 2-3 раза в сутки;

II этап антибактериального лечения – этиологический: после получения результата бактериологического исследования мочи с определением чувствительности/резистентности возбудителя к антимикробным препаратам проводится коррекция лечения, если отсутствует клинико-лабораторное

улучшение или выявлена резистентность микроба к эмпирически назначенному препарату.

Другие составляющие комплексной терапии острого/обострения хронического пиелонефрита у беременных с ХБП следующие:

- соблюдение диеты и водного режима;
- восстановление нормального пассажа мочи;
- коррекция микробиоценоза влагалища и кишечника;
- назначение десенсибилизирующих, спазмолитических, улучшающих микроциркуляцию и противоанемических препаратов (по показаниям).

Накопленный собственный опыт реальной клинической практики свидетельствует, что хронический пиелонефрит (вторичный) у беременных, независимо от первичной почечной патологии (аномалия развития почек, сахарный диабет, почечный трансплантат, обструкция МВП/наличие катетера-стента) на фоне которой он развился, характеризуется максимальной степенью риска выделения резистентных возбудителей и, следовательно, максимальной потребностью в антибиотиках резерва, а также высокой склонностью к рецидиву и развитию системной инфекции.

Профилактика

Первичная профилактика предполагает предупреждение развития инфекции МВП у женщин с ХБП в период беременности и начинается при раннем её сроке. Такая профилактика показана женщинам с диабетической нефропатией, аномалией развития МВП, стентированием мочеточников, почечным трансплантатом и включает общие рекомендации по соблюдению диетических предписаний, правил личной гигиены, длительное назначение растительных антимикробных лекарственных средств. Большое значение имеет выявление и устранение очаговой инфекции, прежде всего органов половой системы. Именно инфицированная периуретральная зона слизистой оболочки преддверия, а также полости влагалища зачастую приводит к развитию инфекции МВП. Женщинам, страдающим ХБП, обязательно гинекологическое обследование и наблюдение, а в случае выявления вульвовагинита (бактериального, кандидозного или хламидийного происхождения) – лечение [2, 4].

Вторичная профилактика (противорецидивное лечение) после перенесенного острого/обострения хронического пиелонефрита должно проводиться до конца беременности и в послеродовом периоде. Применение низких (супрессивных) доз антибиотиков с профилактической целью не приветствуется в силу селекции резистентных штаммов уропатогенов, вопрос решается индивидуально [2-5, 9]. Предпочтительнее другой подход: динамическое, как можно более частое (1-2 раза/мес), бактериологическое исследование мочи и проведение курса антибиотикотерапии в полном объеме (возможно

сочетание с фитопрепаратами) при выявлении значимой ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) бактериурии. В межрецидивный период при инфекции МВП со склонностью к обострениям целесообразен постоянный прием растительных антиуросептиков [1, 2, 15].

В послеродовом периоде (3-4-е или 12-14-е сутки) у женщин, перенесших в период беременности острый/обострение хронического пиелонефрита, сохраняется высокий риск рецидива заболевания, поэтому таким пациенткам целесообразно назначение антибактериальных (до 7-10 дней), спазмолитических лекарственных средств и прием растительных уросептиков. Перед выпиской из родильного дома им показано обследование: общий анализ крови, общий анализ и посев мочи, УЗИ почек, матки [2].

Фитотерапия при инфекции МВП у беременных, в том числе страдающих ХБП, известна давно, весомый аргумент в её пользу – отсутствие (в рекомендуемых дозировках) тератогенного действия на плод. Однако рандомизированные клинические исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины практически отсутствуют, удовлетворительный лечебно-профилактический эффект доказан только для клюквенного сока и толокнянки (уровень доказательности 1b, степень рекомендации C) [20]. Предполагается, что, целесообразнее комбинированная фитотерапия с использованием официальных сборов и фитопрепаратов.

Ведение родов

Прерывание беременности при гнойных формах пиелонефрита не выполняется, поскольку не гарантирует регресса гнойно-воспалительного процесса в почках. Беременность пролонгируется на фоне рациональной комплексной терапии пиелонефрита.

Роды у беременных с хроническим пиелонефритом, как правило, протекают самопроизвольно, необходимость в индукции может возникнуть в случае развития острого почечного повреждения или прогрессирования хронической почечной недостаточности, присоединения тяжелой преэклампсии, а также в случае мочекаменной болезни при возникновении почечной колики, не поддающейся купированию. Родоразрешение у беременных с катетер-стентом в мочеточнике или перенесших чрескожную пункционную нефростомию в связи с высоким риском внутриутробного инфицирования плода проводится в стационаре третьего уровня с наличием отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных [1, 2, 18].

Способ родоразрешения выбирается индивидуально. Показаниями к плановому кесареву сечению со стороны матери у пациенток с хроническим пиелонефритом служат:

- выраженный гидронефроз с риском разрыва почки в родах;
- нейрогенный мочевой пузырь;

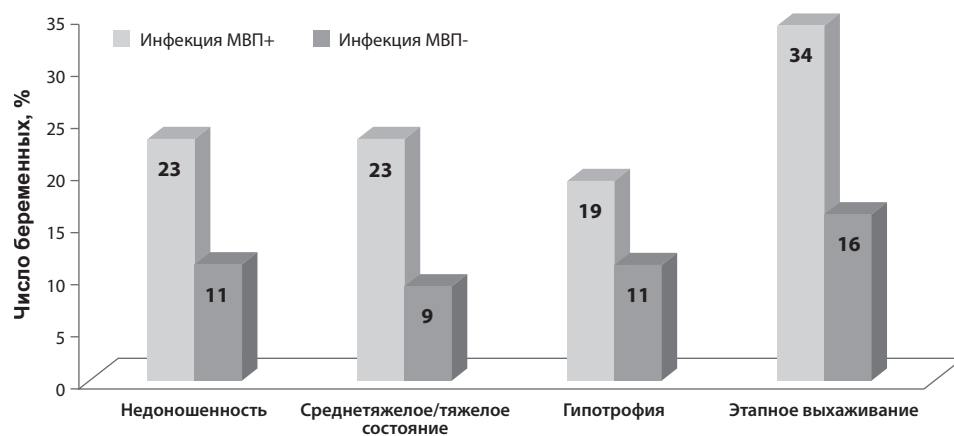


Рис. 5. Перинатальные исходы у беременных с ХБП, перенесших инфекцию МВП

Fig. 5. Perinatal outcomes in pregnant women with CKD who underwent urinary tract infection

- тазовая дистопия почки, препятствующая рождению плода через естественные родовые пути;
- прогрессирующее снижение функции почек.

Показанием к экстремному кесареву сечению может стать сочетание врожденных аномалий развития мочевой системы с аномалиями развития половой системы, однако данный вопрос решается строго индивидуально при наблюдении за развитием родовой деятельности и динамикой открытия маточного зева в родах. Хронический пиелонефрит почечного трансплантата не является препятствием к успешному родоразрешению через естественные родовые пути при их готовности к родам. При наличии акушерских показаний к кесареву сечению у таких больных оно выполняется с участием хирурга-трансплантолога [16, 17].

Для обезболивания в родах у пациенток с хроническим пиелонефритом предпочтительнее применение длительной перидуральной анальгезии.

Показания к прерыванию беременности и экстремному родоразрешению обсуждаются после проведения обследования функции почек в стационарных условиях совместно нефрологом, урологом и акушером-гинекологом на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 736 от 3 декабря 2007 г. "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности".

Перинатальные исходы

Женщины, страдающие ХБП и перенесшие инфекцию МВП в период беременности, относятся к группе высокого риска возникновения разнообразных осложнений: фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного роста плода, внутриутробное инфицирование плода, преждевременное прерывание, анемия, перинатальная заболеваемость и смертность. Наш опыт

свидетельствует – частота тяжелой преэклампсии у беременных с хроническим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек составила 5%, на фоне мочекаменной болезни – 6%, при снижении почечной функции (ХБП 3 ст.) – 23%. Такие женщины имеют и худшие перинатальные исходы: у них в два раза чаще рождались недоношенные дети в среднетяжелом и тяжелом состоянии, которым требовалось проведение искусственной вентиляции легких и перевод на этапное выхаживание (рис. 5) [2, 6].

Заключение

Беременные, страдающие ХБП, относятся к группе риска присоединения/обострения инфекции МВП. Высокая предрасположенность наблюдается у женщин с урологической патологией, врожденной аномалией развития МВП, диабетической нефропатией, трансплантированной почкой. В структуре возбудителей, вызывающих мочевую инфекцию у беременных с ХБП, преобладает кишечная палочка с резистентностью к современным антибактериальным средствам. Клиническая симптоматика, склонность к рецидивированию и генерализации инфекционно-воспалительного процесса имеет зависимость от характера первичного почечного заболевания. В свою очередь, особенности клинического течения инфекции МВП у беременных с ХБП, определяют диагностический алгоритм, лечебную тактику, схемы первичной и вторичной профилактики. Выбор комплекса лечебно-профилактических мероприятий опирается на дифференцированный подход, принципы доказательной медицины и тот факт, что не существует лекарственных средств, абсолютно безопасных для плода, но еще в большей степени неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз имеет активный инфекционно-воспалительный процесс в МВП. Присоединения/обострения инфекции МВП у беременных с ХБП оказывает неблагоприятное влияние на течение и исход беременности.

Таким образом, течение инфекции МВП у беременных, страдающих ХБП, характеризуется следующими особенностями:

- высокой распространенностью;
- зависимостью от первичного почечного заболевания;
- обнаружением резистентных возбудителей;

- высокой вероятностью атипичной клинической картины;
- трудностью формирования диагностического алгоритма;
- трудностью дифференциальной диагностики с осложнениями беременности;
- высоким риском ухудшения почечной функции по типу острого почечного повреждения;
- спецификой проведения антибактериальной терапии и профилактических мероприятий;
- неблагоприятными перинатальными исходами.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. Инфекция мочевыводящих путей при беременности. Учебное пособие. 2-е издание, исправленное и дополненное. Москва, 2016. 52 с.
Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Bychkova N.V. Infekciya mochevyvodyashchih putej pri beremennosti. Uchebnoe posobie. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Moskva, 2016; 52 s.
2. Заболевания почек и беременность. Экстрагенитальная патология и беременность. / Под ред. Л.С. Логутовой – М.: Литтерра, 2012: 333 – 449.
Zabolevaniya pochek i beremennost'. Jekstragenital'naja patologija i beremennost'. / Pod red. L.S. Logutovoj – M.: Litterra, 2012: 333 – 449.
3. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. Вестник современной клинической медицины 2016; 9 (6): 109 – 114. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114
Arhipov E.V., Sigitova O.N. Urinary tract infections in pregnancy: current recommendations for diagnosis and treatment. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2016; 9 (6): 109-114. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114 (in Russ.)
4. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (4): 10-19.
Kapitilnyj V.A. Urinary tract infection in pregnancy. Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (4): 10-19. (in Russ.)
5. Grabe M. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Cek N.M., Pickard R.C., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology. 2015; 1-86.
6. Никольская И.Г., Бudyкина Т.С., Бочарова И.И., Новикова С.В., Ефанов А.А., Ширман Л.И., Крупская М.С. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. Российский вестник акушера-гинеколога 2014; 1: 44-50.
Nikol'skaya I.G., Budykina T.S., Bocharova I.I., Novikova S.V., Efanov A.A., Shirman L.I., Krupskaya M.S. Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications in the perinatal period. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2014; 1: 44-50.
7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа "ДАРМИС". Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования "ДАРМИС" (2010-2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012; 14 (4): 280-302.
Palagin I.S., Suborukova M.V., Debnich A.V., Edelstein M.V., Shevelev A.N., Grinyov A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., "DARMIS" Study Group. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community acquired urinary tract infections in Russia: "DARMIS" Study (2010-2011). Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija 2012; 14 (4): 280-302.
8. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54: 1164-1178.
9. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова А.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017; 72 с.
Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinjakova L.A. Antimikrobnaja terapija i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashchih putej i mužskih polovyh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. M., 2017; 72 s.
10. Волгина Г.В. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения. Нефрология и диализ 2012; 14 (1): 6-14.
Volgina G.V. Asymptomatic bacteriuria: modern management and treatment. Nefrologija i dializ 2012; 14 (1): 6-14 (in Russ.)
11. Smaill F.M., Vazguez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015 Aug 7, 8 CD000490. Doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3
12. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Togiias A.G., Karadima M., Kapaskelis A.M., Rafailidis P.I., Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (9): 1862-1877. Doi: 10.1093/jac/dkq237
13. Локшин К.А. Инфекции мочевых путей. В: Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., ред. Практическая урология. Руководство для врачей. М.: Медфорум, 2012; 241-253.
Lokshin K.L. Infekcii mochevyh putej. V: Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., red. Prakticheskaja urologija. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medforum, 2012; 241 – 253.
14. Российские клинические рекомендации по урологии. / Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарка Д.Ю. Глава 16. М., 2013.
Rossijskie klinicheskie rekomendacii po urologii. / pod red. Aljaeva Ju.G., Glybochko P.V., Pushkarja D.Ju. Glava 16. M., 2013.
15. Архипов Е.А., Сигитова О.Н., Богданова А.Р. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины. Вестник современной клинической медицины 2015; 8 (6): 115-120.

Arhipov E.A., Sigitova O.N., Bogdanova A.R. Current recommendations for diagnosis and treatment of pyelonephritis and evidence-based medicine. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2015; 8 (6): 115-120.

16. *Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т.* Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М., Авторская Академия, 2012; 202 с.

Murashko L.E., Kandidova I.E., Subih G.T. Zabolevanija pochek u beremennyh i beremennost' posle transplantacii pochki. М., Avtorskaja Akademija, 2012; 202 s.

17. *Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербаклова Е.О.* Инфекционные осложнения после трансплантации почки. М.: ИПО "У Никитских ворот" 2010. 296 с.

Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Shherbakova E.O. Infekcionnye oslozhnenija posle transplantacii pochki. М.: IPO "U Nikitskih vorot" 2010. 296 s.

18. *Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Иванов А.Е., Климова И.В., Виноградов А.В., Бирюкова Н.В., Федотова А.В.* Осложнения стентирования мочеточников при мочекаменной болезни и обструктивном пиелонефрите беременных. Российский вестник акушерско-гинеколога 2016; 3: 52 – 59. doi: 10.17116/rosakush201616352-59

Bazaev V.V., Nikol'skaja I.G., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Ivanov A.E., Klimova I.V., Vinogradov A.V., Biryukova N.V., Fedotova A.V. Ureteral stenting complications in pregnant women with urolithiasis and obstructive pyelonephritis. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2016; 3: 52-59. doi: 10.17116/rosakush201616352-59

19. *Schaeffer A.J., Schaeffer E.M.* Infections of the urinary tract. Cambell-Walsh urology. In Wein AJ. 10th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012; 257-326.

20. *Stothers L.* A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can J Urol. 2002; 9 (3): 1558-1562.

Дата получения статьи: 02.02.2018

Дата принятия к печати: 13.06.2018

Submitted: 02.02.2018

Accepted: 13.06.2018