

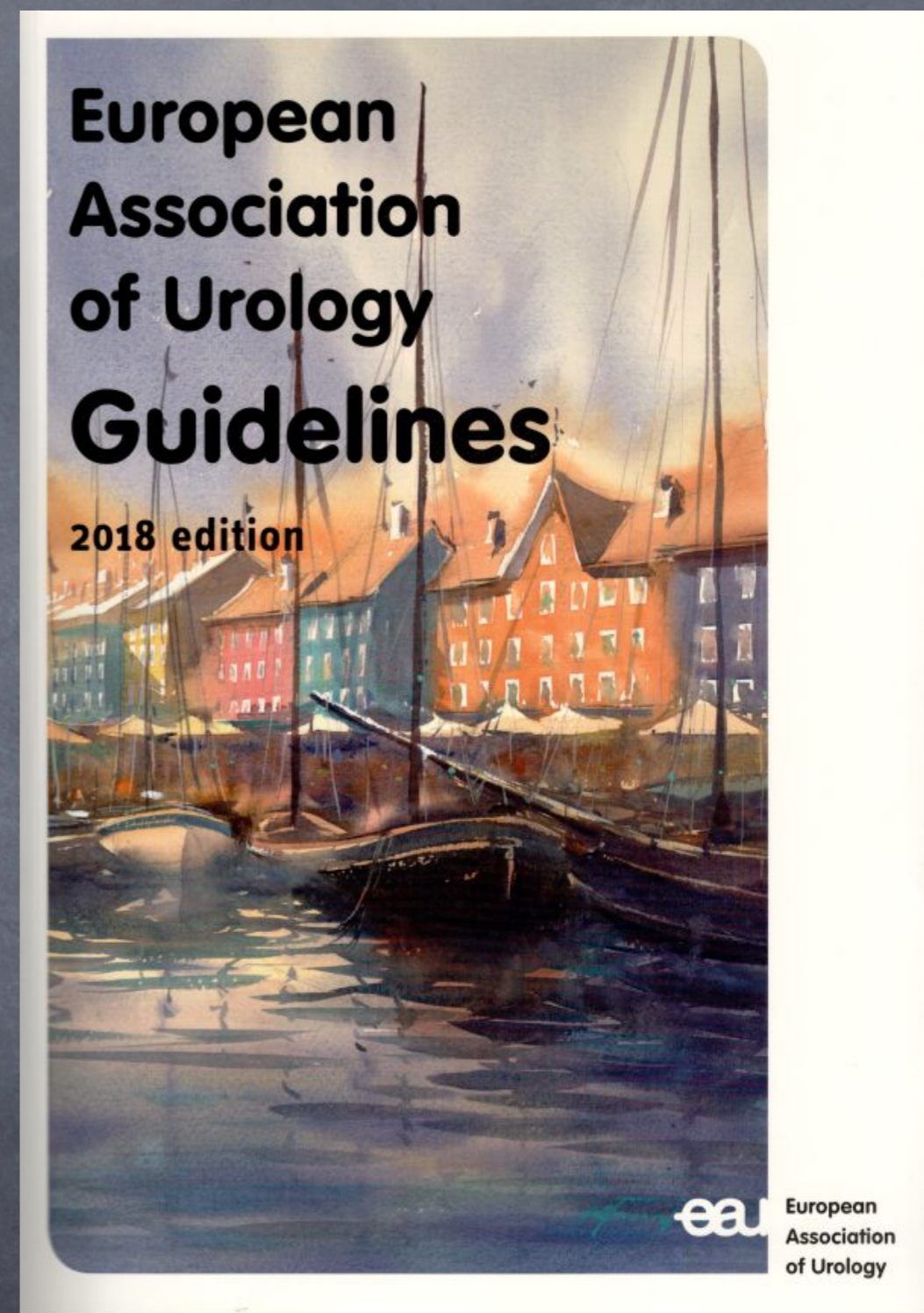
# Бессимптомная бактериурия при беременности

д.м.н. К.Л. Локшин

2018 г.

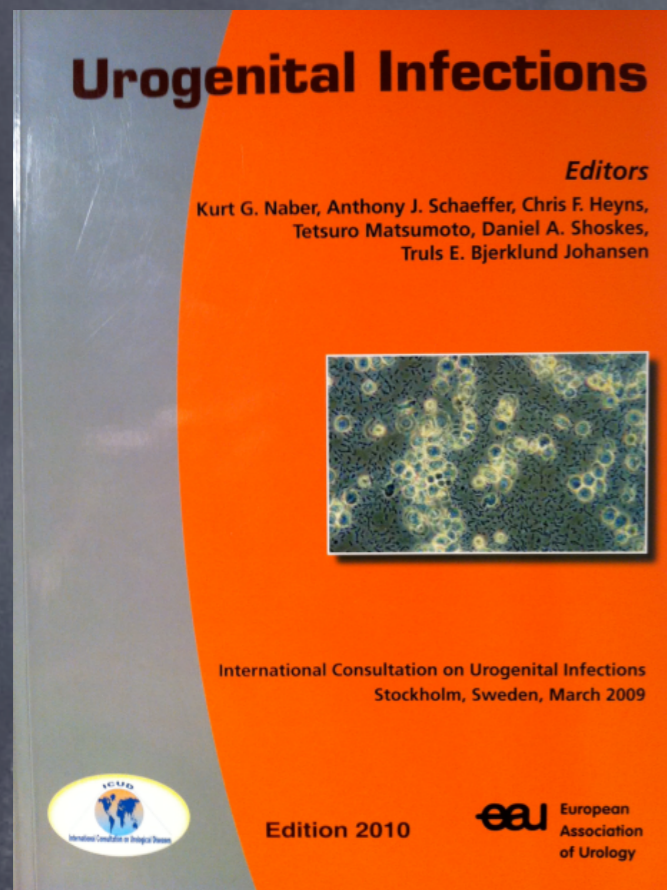
Рекомендации по  
урологическим инфекциям,  
Европейская Ассоциация  
Урологов, 2018

[www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)

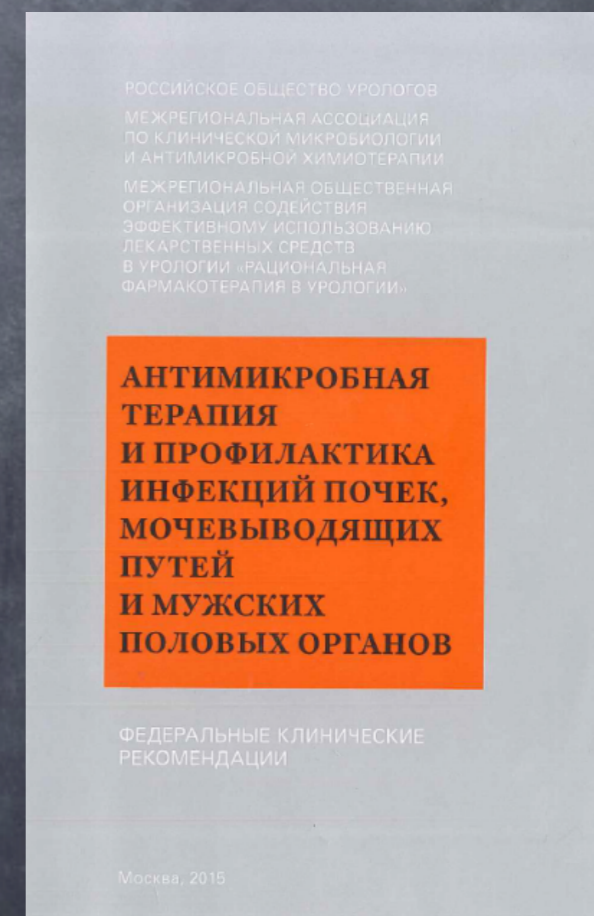


# Международный консультативный совет по урологическим заболеваниям (ICUD), 2010 год

[WWW.ICUD.INFO](http://WWW.ICUD.INFO)



# Российские национальные рекомендации, 2012-2017 год



# Инфекции мочевых путей (ИМП) у беременных

- Бессимптомная бактериурия
- Острый цистит
- Острый пиелонефрит
- Сепсис
- Рецидивирующая ИМП

# Инфекции мочевых путей (ИМП) у беременных

- Бессимптомная бактериурия
- Острый цистит
- Острый пиелонефрит
- Сепсис
- Рецидивирующая ИМП

# Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия

Лечение бессимптомной бактериурии  
у беременных — профилактика  
симптоматических инфекций (цистита,  
пиелонефрита, сепсиса)?!

# Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия

- $10^5$  КОЕ в двух пробах средней порции мочи, взятых с 24 часовым перерывом
- При заборе мочи уретральным катетером -  $10^2$
- Персистенция уреазо - расщепляющих уропатогенов (Proteus) – исключить камнеобразование
- 2-10% беременных (5,7% - сейчас)
- коррелирует с риском симптоматической ИМП/пиелонефрита (до 25-30% - раньше, 2,9% - сейчас)

Кому и как часто необходимо  
производить посев мочи при  
беременности?



# Кому и как часто необходимо производить посев мочи при беременности?

- Всем - приказ МЗ №572н, после 14 недели
- Анамнез инфекций мочевых путей
- Урологические заболевания, операции в анамнезе
- Наличие осложняющих факторов
- Каждые 4-6 недель беременности



# Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия у беременных

- 12 РКИ (10 проведены до 1988 г)
- группа АБ: значительное снижение риска развития симптомов инфекции
- 8 РКИ группа АБ: снижение риска низкой массы тела плода
- 4 РКИ группа АБ: снижение риска преждевременных родов
- с 60-80-х годов сильно изменились лечебные и диагностические алгоритмы

# Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия у беременных

[Lancet Infect Dis.](#) 2015 Nov;15(11):1324-33. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5. Epub 2015 Aug 5.

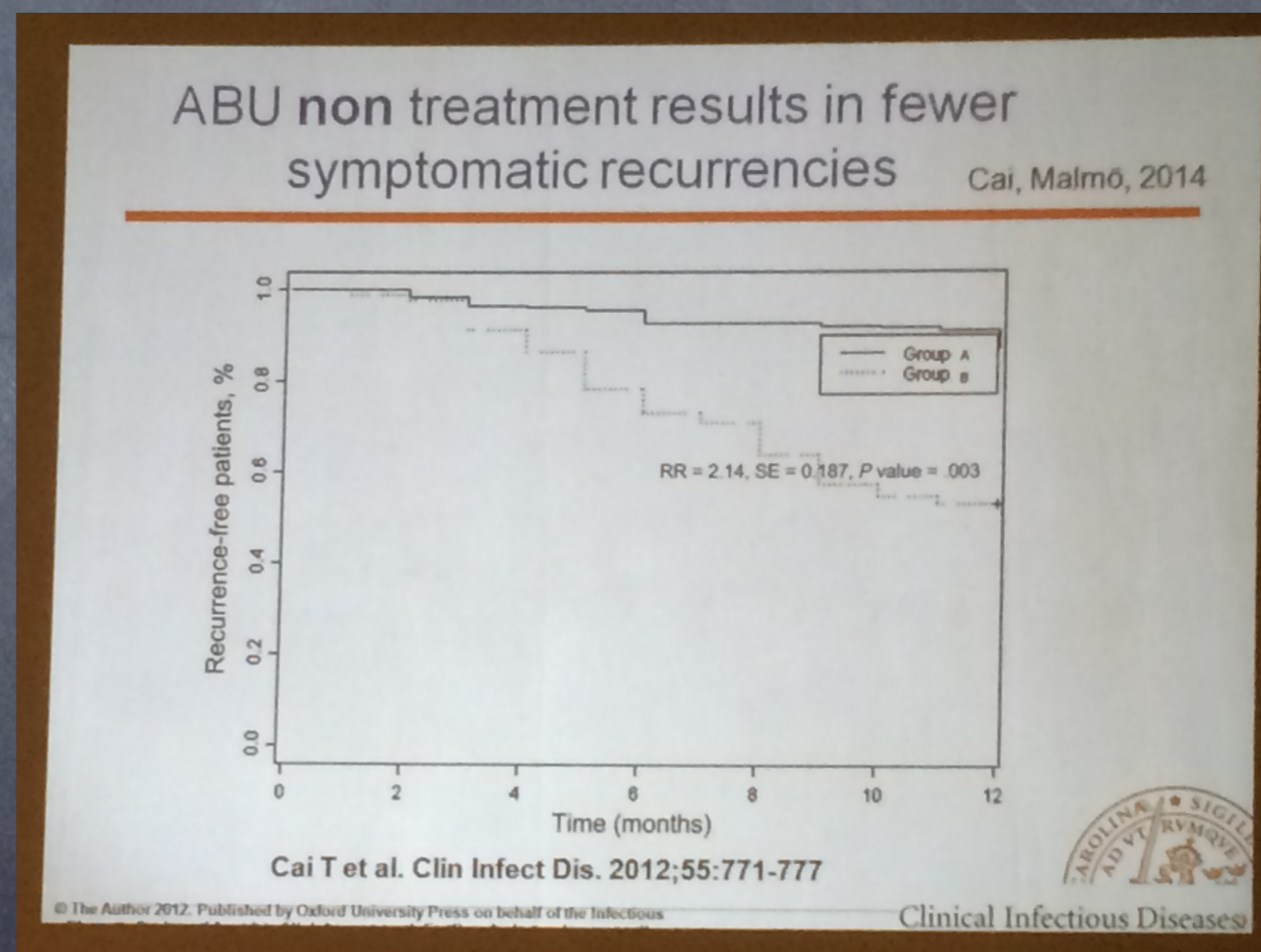
**Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial.**

[Kazemier BM](#)<sup>1</sup>, [Koningstein FN](#)<sup>2</sup>, [Schneeberger C](#)<sup>3</sup>, [Ott A](#)<sup>4</sup>, [Bossuyt PM](#)<sup>5</sup>, [de Miranda E](#)<sup>2</sup>, [Vogelvang TE](#)<sup>6</sup>, [Verhoeven CJ](#)<sup>7</sup>, [Langenveld J](#)<sup>8</sup>, [Woiski M](#)<sup>9</sup>, [Oudijk MA](#)<sup>10</sup>, [van der Ven JE](#)<sup>11</sup>, [Vlegels MT](#)<sup>12</sup>, [Kuiper PN](#)<sup>13</sup>, [Feiertag N](#)<sup>14</sup>, [Paikrt E](#)<sup>2</sup>, [de Groot CJ](#)<sup>15</sup>, [Mol BW](#)<sup>16</sup>, [Geerlings SE](#)<sup>3</sup>.

- При неосложненной беременности бессимптомная бактериурия не ассоциирована с преждевременными родами
- ББ имеет сильную корреляцию с пиелонефритом, но абсолютный риск возникновения пиелонефрита низкий (2,9%)
- Риск преждевременных родов и/или пиелонефрита не имел отличий между группами плацебо и активного лечения (НФ)

# Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия у небеременных

У небеременных  
проведение  
антибиотикотерапии  
ББ не рекомендуется



## Антибиотикотерапия ББ у беременных:

- разовый прием антибиотика?
- короткие курсы (2-7 дней) антибиотиков?
- длительные курсы (8-14 дней)  
антибиотиков? постоянный прием, до родов?

## Антибиотикотерапия ББ у беременных:

- разовый прием антибиотика?
- короткие курсы (2-7 дней) антибиотиков?
- длительные курсы (8-14 дней) антибиотиков? **НЕТ!**
- постоянный прием, до родов? **НЕТ!**

## Антибиотикотерапия ББ у беременных:

- 9 исследований разовый прием vs короткий курс
- 1 исследование разовый прием vs длительный курс
- 1 исследование длительный курс vs постоянный прием

## Антибиотикотерапия ББ у беременных: разовый прием vs короткий курс

- 3 РКИ: нет отличий по частоте симптомы инфекций
- 9 РКИ: нет различий по частоте эрадикации бактериурии
- 6 РКИ: в группе короткого курса чаще нежелательные явления
- 3 РКИ: нет отличий по частоте преждевременных родов
- 1 РКИ: ниже масса тела при рождении после разового приема (нитрофурантоина)

## Антибиотикотерапия ББ у беременных: разовый прием vs короткий курс

- 1 прием фосфомицина трометамола 3 (n=44) vs 5 дней цефуроксима аксетила (n=40)
- эффективность лечения: группа фосфорицина 93,2%, группа цефуроксима 95%
- частота нежелательных явлений выше в группе цефуроксима

## Антибиотикотерапия ИМП у беременных:

- при беременности возможно назначение фосфомицина, пенициллинов, цефалоспоринов, нитрофурантоина (не в 3 триместре), триметоприма (не в 1 триместре), сульфаниламидов (не в 3 триместре)

Short courses of antimicrobial therapy can also be considered for the treatment of cystitis in pregnancy [78] (LE: 1a, GR: A), but not all antibiotics are suitable during pregnancy. In general penicillins, cephalosporins, fosfomycin, nitrofurantoin (not in case of G6P deficiency and during end of pregnancy), trimethoprim not in the first and sulphonamides not in the last trimenon, can be considered.

# Антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии:

Препараты выбора:

- фосфомицина трометамол 3 г 1 раз
- пивмециллином 400 мг 2 раза 3 дня
- нитрофурантоин макрокристаллы 100 мг 2 раза 7 дней

Альтернативно:

- цефалоспорин (напр. цефадроксил) } 3 дня

При устойчивости E.coli <20%

- триметоприм 200 мг 2 раза в день 5 дней
- триметоприм/сульфаметоказол 160/800 мг 2 раза в день 3 дня

У отдельных групп пациентов:

- амоксициллина клавуланат

# Антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии:

Препараты выбора:

- фосфомицина трометамол 3 г 1 раз
- пивмециллином 400 мг 2 раза 3 дня
- нитрофурантоин макрокристаллы 100 мг 2 раза 7 дней

Альтернативно:

- цефалоспорин (напр. цефадроксил) } 3 дня

При устойчивости E.coli <20%

- триметоприм 200 мг 2 раза в день 5 дней
- триметоприм/сульфаметоказол 160/800 мг 2 раза в день 3 дня

У отдельных групп пациентов:

- амоксициллина клавуланат

# Антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии

Summary of Evidence	LE
Treatment of asymptomatic bacteriuria is not beneficial in the following conditions:	
• women without risk factors;	2a
• patients with well-regulated diabetes mellitus;	1b
• post-menopausal women;	1a
• elderly institutionalised patients;	1a
• patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts;	2b
• patients with renal transplants;	1a
• patients prior to arthroplasty surgeries.	1b
Treatment of asymptomatic bacteriuria is harmful in patients with recurrent urinary tract infections.	1b
Treatment of asymptomatic bacteriuria is beneficial prior to urological procedures breaching the mucosa	1a
Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women was found to be beneficial by meta-analysis of the available evidence. However, evidence for an improved outcome is low and not supported by a single recent study.	1a

«... мета-анализ, проведенный на основании имевшихся данных исследований, показал, что лечение бессимптомной бактериурии у беременных приносит положительные результаты. Однако, свидетельства эффективности терапии недостаточные и не подтверждаются недавно проведенным исследованием...»

# Антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии

Recommendations	Strength rating
Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions:	
• women without risk factors;	Strong
• patients with well-regulated diabetes mellitus;	Strong
• post-menopausal women;	Strong
• elderly institutionalised patients;	Strong
• patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts;	Strong
• patients with renal transplants;	Strong
• patients prior to arthroplasty surgeries;	Strong
• patients with recurrent urinary tract infections.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment.	Weak

## Тест на излеченность:

После лечения по поводу бессимптомной бактериурии беременных - общий анализ и посев средней порции мочи

Routine post-treatment urinalysis or urine cultures in asymptomatic patients are not indicated [27] (LE: 2b, GR: B), except in pregnant women, if asymptomatic bacteriuria is an issue of therapy (see Chapter 3B.5.3)

## Профилактика рецидивов ИМП

- Длительная или посткоитальная антимикробная профилактика должна рассматриваться для предотвращения рецидивов ИМП у женщин только при неэффективности мер **без использования антибиотиков (А)**.

## Микробиом – что мы о нем знаем?

**Микробиом человека – совокупность всех микроорганизмов, находящихся в его теле.**



- В последние несколько лет в научном сообществе стало расти понимание роли внутренней экосистемы организма человека.
- Частое применение антибиотиков может привести к нарушению/изменению видового состава микробиома\*.
- Нарушение/изменение видового состава микробиома способствует развитию или даже является одной из причин таких заболеваний как ожирение, мочекаменная болезнь, аллергия, злокачественные новообразования и т.д.\*

\* - Костюкевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза. РМЖ «Человек и лекарство», Т.19, №5 (399), 2011. С.304

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S,. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444 :1022–1023

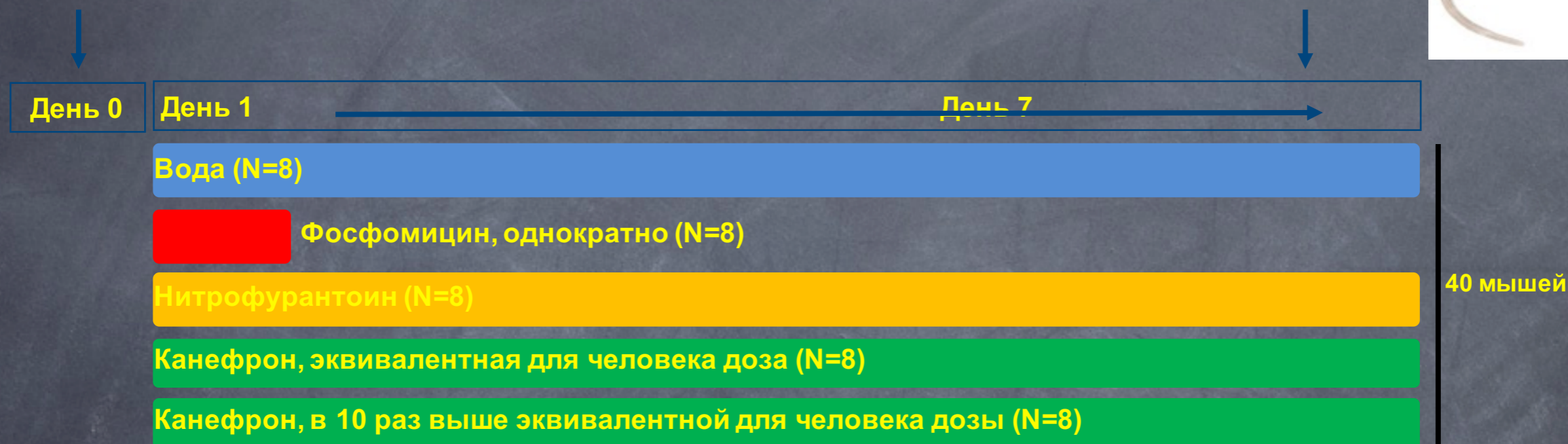
Siener R. et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. Kidney International (2013) 83, 1144-1149

# Изучение влияния **антибиотиков** и растительного экстракта **Канефрон Н** на микробиом кишечника\*



Забор образца

Забор образца

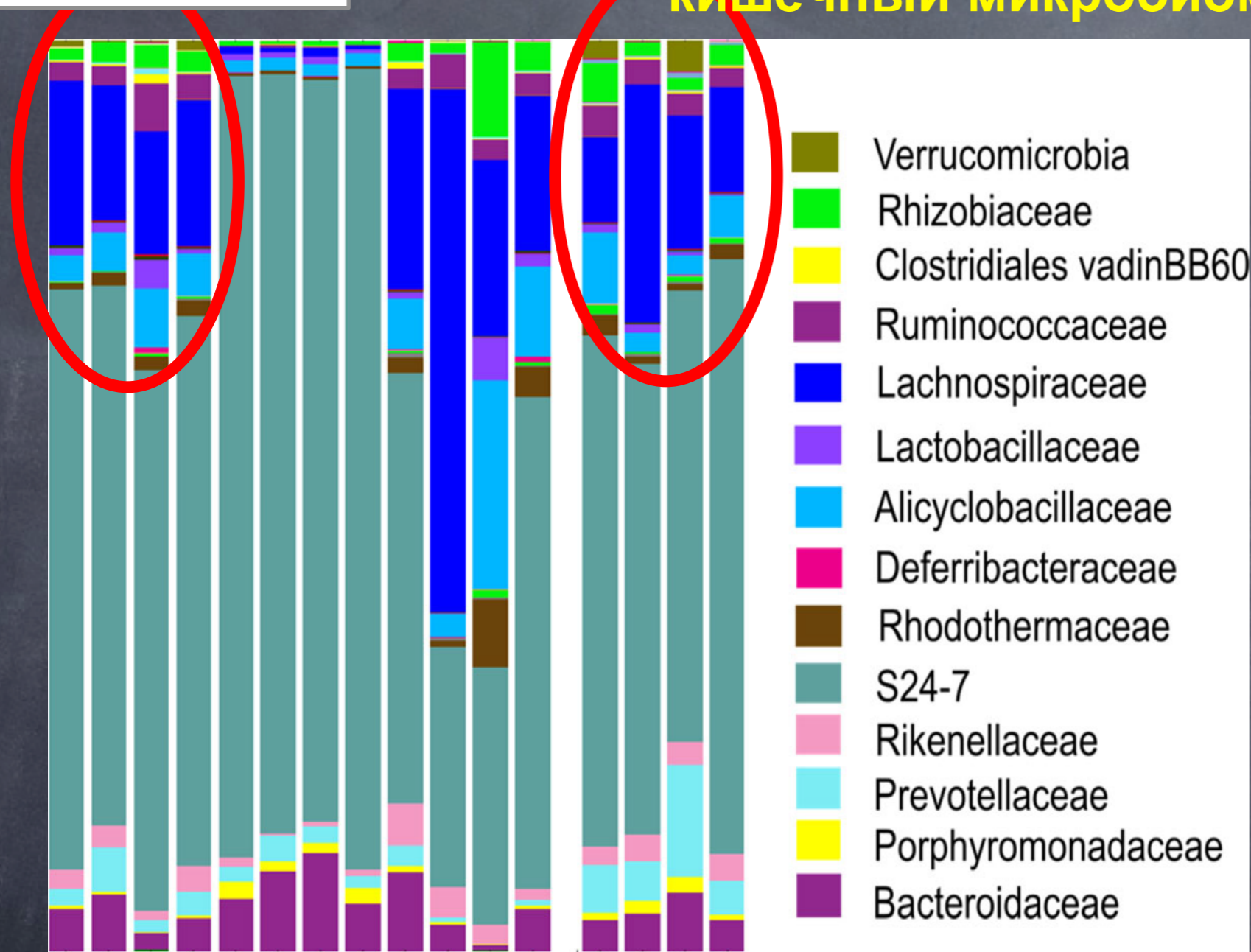


5 опытных групп по 8 мышей в каждой:

1. Вода в качестве носителя без действующего вещества
2. Однократная доза фосфомицина
3. Нитрофурантоин 7 дней
4. Канефрон Н 7 дней (эквивалентная для человека доза)
5. Канефрон Н 7 дней (эквивалентная для человека доза X 10)

\*Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". Munich: 31st Annual EAU Congress; 2016

## Применение Канефрона Н не влияет на кишечный микробиом\*



- В кале мышей группы Канефрона было обнаружено альфа-разнообразие (показатель биоразнообразия бактерий, уровень которого соответствовал уровню у мышей, получавших только воду)
- При введении Канефрона в дозе, в десять раз превышающей эквивалентную дозу для человека, также отсутствовало негативное влияние на микробиом и обнаруживалось альфа-разнообразие

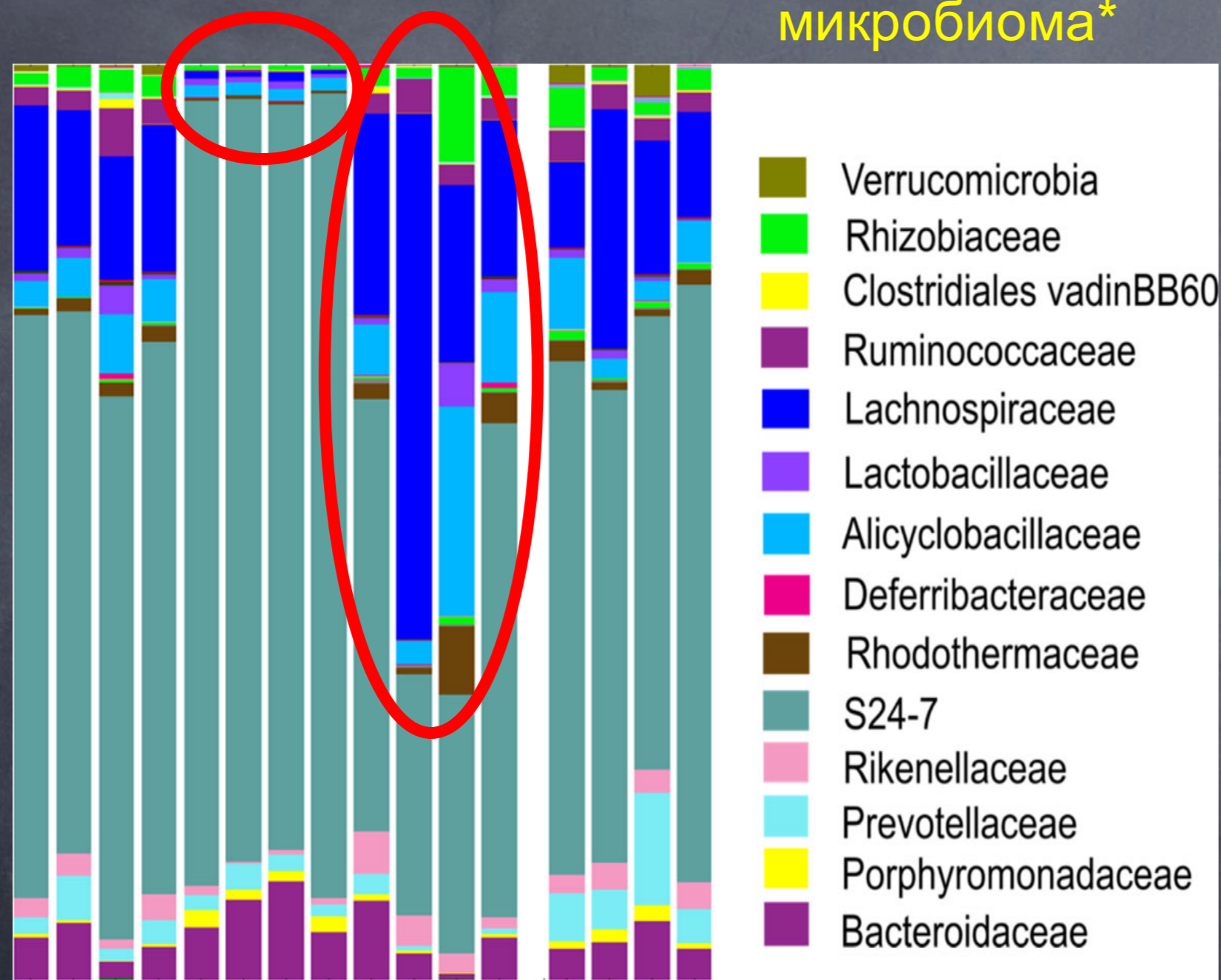
Вода

Фосфомицин

Нитрофурантоин

Канефрон

## Антибактериальные препараты вызывают значительный негативный сдвиг в структуре микробиома\*



- В группе мышей, получавших лечение нитрофурантоином, был отмечен явный сдвиг разнообразия микробиома
- Максимально негативное воздействие на микробиом отмечалось в группе мышей, получивших фосфомицин.
- Некоторые семейства бактерий полностью исчезли!

Вода

Фосфомицин

Нитрофурантоин

Канефрон

# Острый неосложненный цистит

# Диагностика острого неосложненного цистита

## Анамнез:

- Прием антибиотиков за последние 3 мес.
- Сопутствующие заболевания
- Манипуляции на мочевых путях
- Госпитализация
- Пребывание в домах престарелых

## Факторы риска внебольничных септических инфекций (COBSIs), вызванных БЛРС продуцирующими *E. coli* (ESBLEC)

- БЛРС - 7.3% всех COBSI, вызванных *E. coli*
- Факторы риска
  - нахождение в ЛПУ (OR 2,1)
  - катетеризация (OR 3,1)
  - предшествующее лечение (в частности, фторхинолонами, цефалоспорины) (OR 2,7)
  - **диабет**
  - **терминальные и другие сопутствующие заболевания**
- *E. coli* с БЛРС должны учитываться при подборе эмпирической терапии, в особенности у больных с факторами риска

Rodríguez-Baño J et al. Clin Infect Dis 2006;42:37-45

Rodríguez-Baño J et al. Clin Infect Dis 2010;50:40-48

# Диагностика острого неосложненного цистита

Физикальное обследование – осмотр на кресле

При осложненной ИМП имеются структурные/функциональные нарушения мочевой системы или сопутствующие заболевания, повышающие риски инфекционного процесса или неудач проводимого лечения

# Диагностика острого неосложненного цистита

Необходим ли общий анализ мочи ?

– ДА

Необходим ли посев мочи ?

– НЕТ (???), в большинстве случаев острого неосложненного цистита.

Посев показан при подозрении на пиелонефрит, при сохранении или возобновлении симптомов в течение 2-4 недель с момента окончания терапии, при атипичных симптомах

## Антибиотикотерапия острого неосложненного цистита у беременных:

- короткие курсы антибиотиков (LE 1a, GR:A)
- при беременности возможно назначение фосфомицина, пенициллинов, цефалоспоринов, нитрофурантоина (не в 3 триместре), триметоприма (не в 1 триместре), сульфаниламидов (не в 3 триместре)

Short courses of antimicrobial therapy can also be considered for the treatment of cystitis in pregnancy [78] (LE: 1a, GR: A), but not all antibiotics are suitable during pregnancy. In general penicillins, cephalosporins, fosfomycin, nitrofurantoin (not in case of G6P deficiency and during end of pregnancy), trimethoprim not in the first and sulphonamides not in the last trimenon, can be considered.

# Антибиотикотерапия острого неосложненного цистита:

Препараты выбора:

- фосфомицина трометамол 3 г 1 раз
- пивмециллином 400 мг 2 раза 3 дня
- нитрофурантоин макрокристаллы 100 мг 2 раза 7 дней

Альтернативно:

- цефалоспорин (напр. цефадроксил) } 3 дня

При устойчивости E.coli <20%

- триметоприм 200 мг 2 раза в день 5 дней
- триметоприм/сульфаметоказол 160/800 мг 2 раза в день 3 дня

У отдельных групп пациентов:

- амоксициллина клавуланат

## Исследование ДАРМИС

Острые неосложненные циститы (n=92)

Штаммы *Escherichia coli*, чувствительные

к фосфомицину встречаются в 98,6% случаев,

к цефиксиму — в 95,9 %,

к нитрофурантоину — в 98,6 %

Среди всех представителей

*Enterobacteriaceae* чувствительность

к фосфомицину — у 95,7%,

к цефиксиму — у 93,5%,

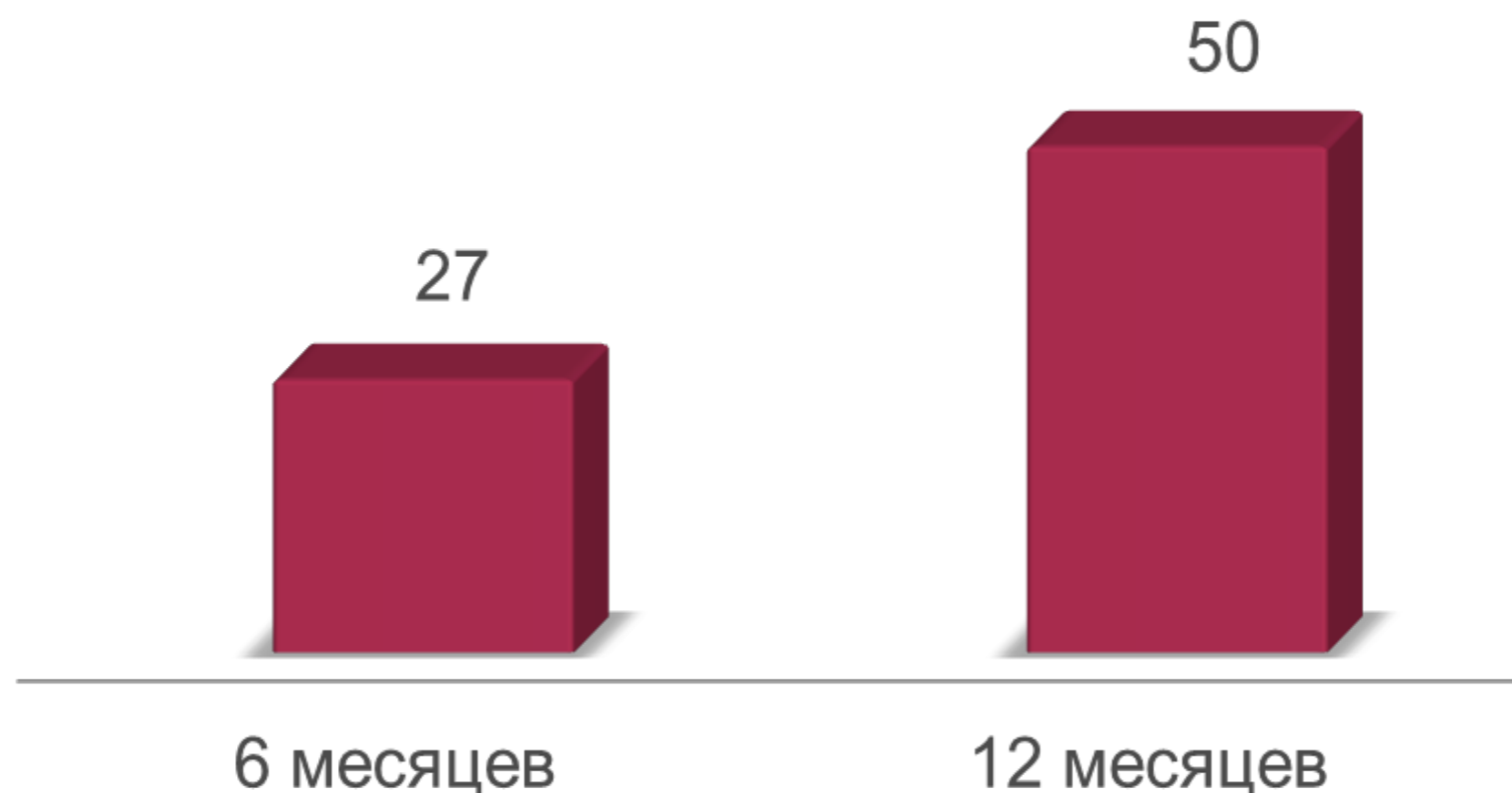
к фуросемиду — у 93,5%



# Рецидивирующая инфекция мочевых путей

# Рецидивировующий Цистит

**У 50% пациенток  
рецидивы возникают > 3 раз/год**



Доля пациенток с повторными эпизодами ОЦ, %

# Рецидивирующая инфекция мочевых путей

По меньшей мере 3 эпизода ИМП в течение 1 года, или 2 эпизода ИМП в течение 6 мес.  
подтвержденных посевом

# Диагностика и лечение рецидивов ИМП у беременных

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП ДИАГНОСТИКИ:

Диагноз рецидивирующей ИМП устанавливается на основании посева мочи

«Recurrent UTIs need to be diagnosed by urine culture»

# Диагностика и лечение рецидивов ИМП у беременных

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП ЛЕЧЕНИЯ:

Лечение не должно быть  
эмпирическим

«Treatment should be tailored and not empirical»

# Диагностика и лечение рецидивов ИМП у беременных

ОСЛОЖНЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ  
обычно рецидивируют — эрадикация  
осложняющих факторов!!!

- Восстановление оттока мочи
- Удаление конкрементов
- Удаление дренажей (напр., стентов)

# Рекомендации EAU 2018

## Профилактика рецидивов ИМП

- местная гормонзаместительная терапия (в постменопаузе)
- иммунопрофилактика
- пробиотики
- Растительные препараты
- D-манноза
- ежедневно/еженедельно низкие дозы антибиотиков
- посткоитальная антибиотикопрофилактика в низких дозах

# Профилактика рецидивов ИМП

## Иммунопрофилактика

- ОМ-89 (Уро-Ваксом) хорошо изученный препарат, доказавший свою эффективность по сравнению с плацебо в нескольких рандомизированных исследованиях. Таким образом, он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими неосложненными ИМП (В).

# Профилактика рецидивов ИМП

## Пробиотики

Ежедневное применение лактобацилл штаммов GR-1 и RC-14 может восстанавливать вагинальную флору, подавлять уропатогенов и предотвращать бактериальный вагиноз – состояние, повышающее риск ИМП.

*Мета-анализ пока не подтвердил  
эффективность пробиотиков в снижении  
частоты ИМП*

Рекомендации не могут быть даны

# Профилактика рецидивов ИМП

## Растительные экстракты: препараты клюквы

*По данным ранее проведенных исследований (Монурель превецист) клюква снижает частоту инфекций нижних мочевых путей*

В недавно проведенном мета-анализе (n=4473) препараты клюквы (разных производителей и разной концентрации!!!) не снижали частоты симптоматической ИМП ни в одной из исследованных групп, включая беременных

В связи с противоречивыми данными рекомендации не могут быть даны

# Лечение и профилактика инфекций мочевых путей

## Растительные экстракты: канефрон-Н

- антиадгезивный эффект
- снижение частоты бактериурии
- снижение частоты рецидивов в 2 раза
- исследования продолжаются

# Профилактика рецидивов ИМП

## Растительные экстракты: канефрон-Н

Research and Reports in Urology Dovepress open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

### Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia

Kurt G Naber

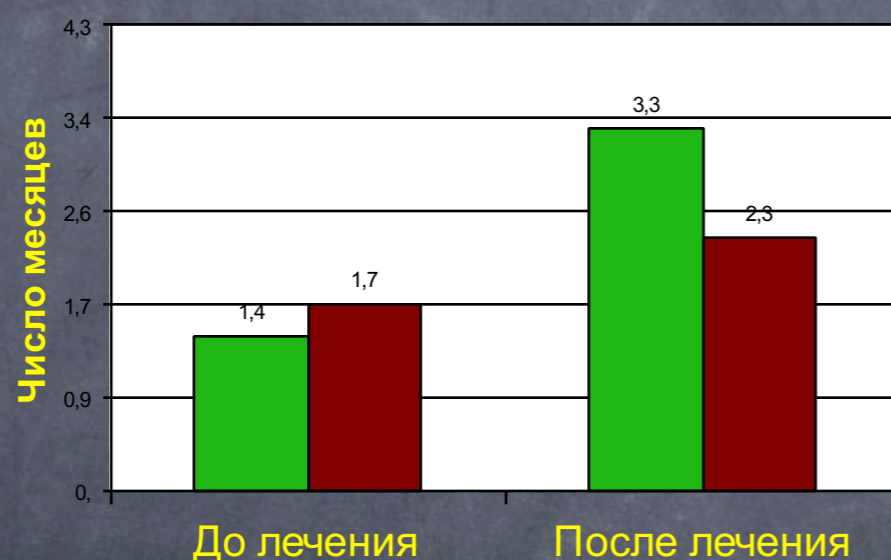
Technical University, Munich, Germany

**Abstract:** This review evaluates 17 clinical studies from 18 selected publications concerning the safety, tolerability, and additional effects of the phytotherapeutic drug,

Canephron® N (CAN, containing the medicinal plants, *Centaurium erythraea*, *Levisticum officinale*, and *Rosmarinus*

## Канефрон® Н в лечении рецидивирующего цистита: увеличение безрецидивного периода в 2 раза

Перепанова Т. С. , Хазан П. Л. НИИ урологии МЗ России, 2005



I группа (N=27)  
Стандартная  
терапия

**+Канефрон Н**

II группа (N=70)

Стандартная  
терапия

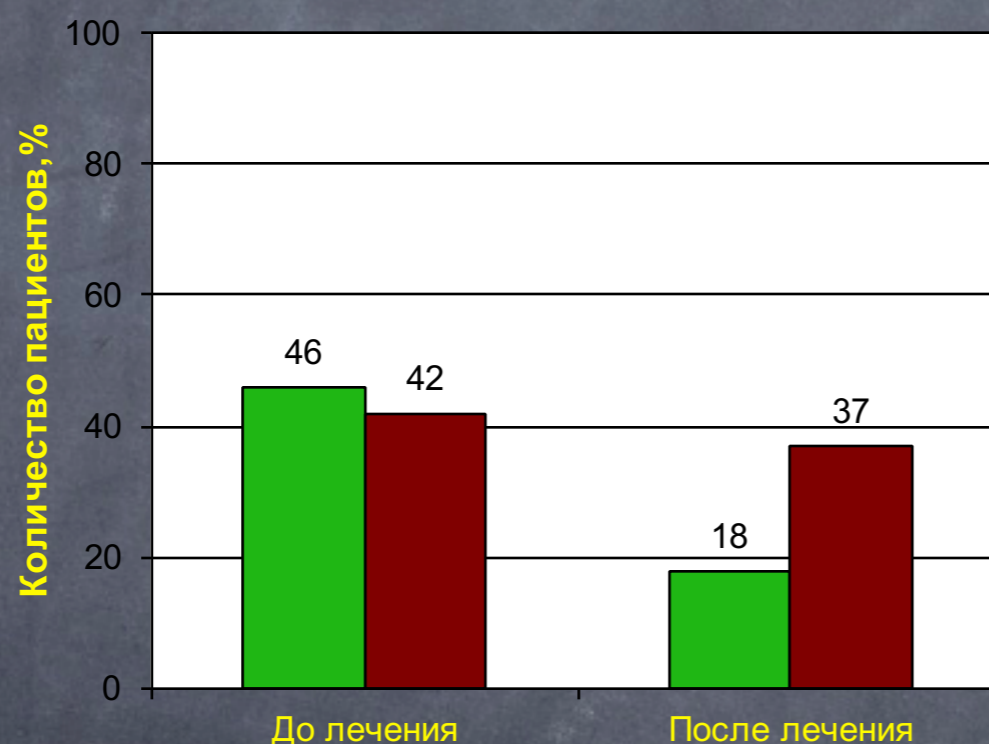
**+клюквенный  
морс**

■ I группа- Канефрон® Н + стандартная терапия

■ II группа- стандартная терапия

## Канефрон® Н в лечении рецидивирующего цистита: снижение частоты бактериурии

Перепанова Т. С. , Хазан П. Л. НИИ урологии МЗ России, 2005



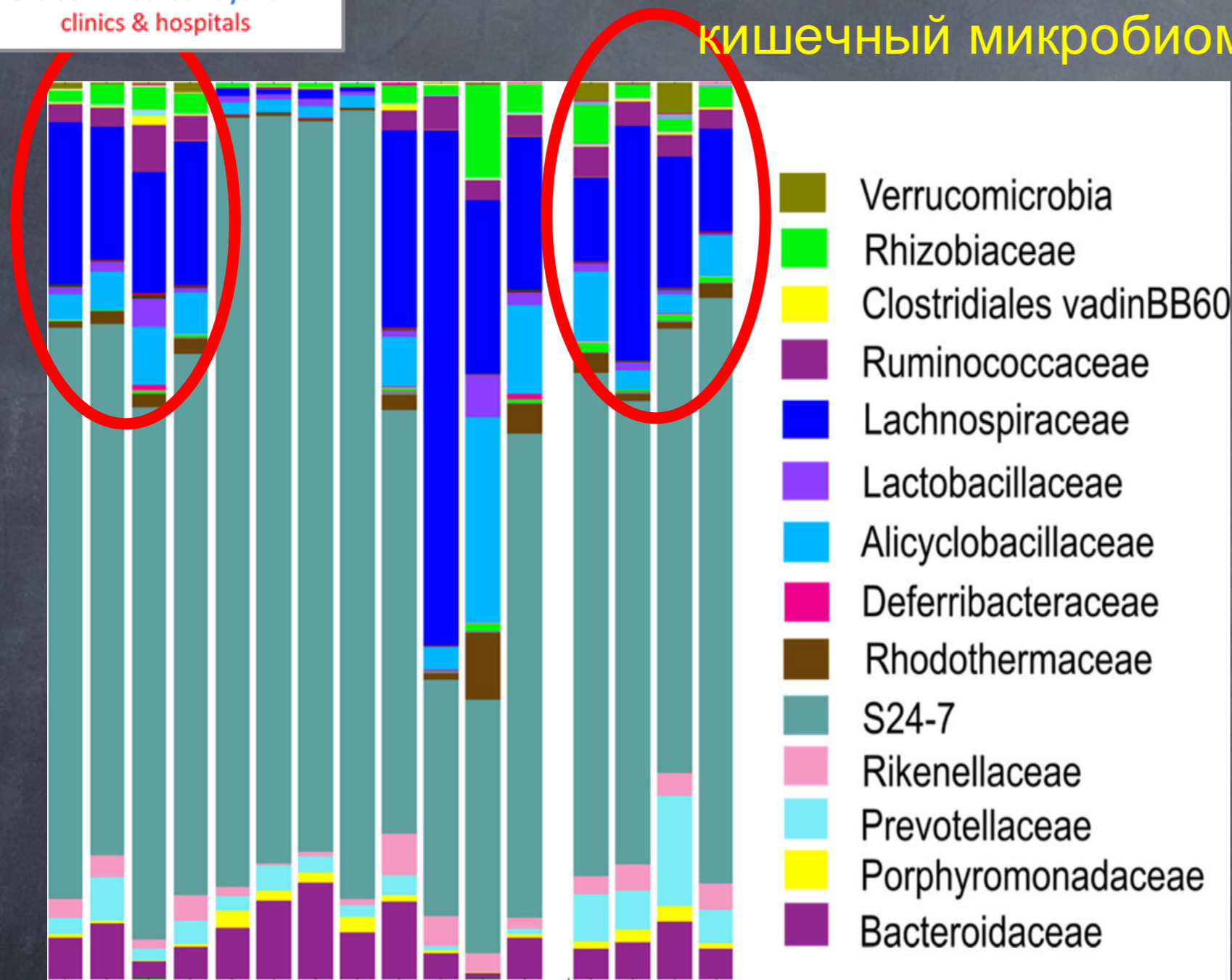
I группа (N=27)  
Стандартная терапия  
**+Канефрон Н**

II группа (N=70)  
Стандартная терапия  
**+клюквенный морс**

■ I группа-Канефрон® Н + стандартная терапия

■ II группа- стандартная терапия

## Применение Канефрона Н не влияет на кишечный микробиом\*



Вода

Фосфомицин

Нитрофурантоин

Канефрон

- В кале мышей группы Канефрона было обнаружено альфа-разнообразие (показатель биоразнообразия бактерий, уровень которого соответствовал уровню у мышей, получавших только воду)
- При введении Канефрона в дозе, в десять раз превышающей эквивалентную дозу для человека, также отсутствовало негативное влияние на микробиом и обнаруживалось альфа-разнообразие

## КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ЛАПИНО



Ретроспективный анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом «Канефрон Н» при бессимптомной бактериурии у беременных

## Беременные с бессимптомной бактериурией

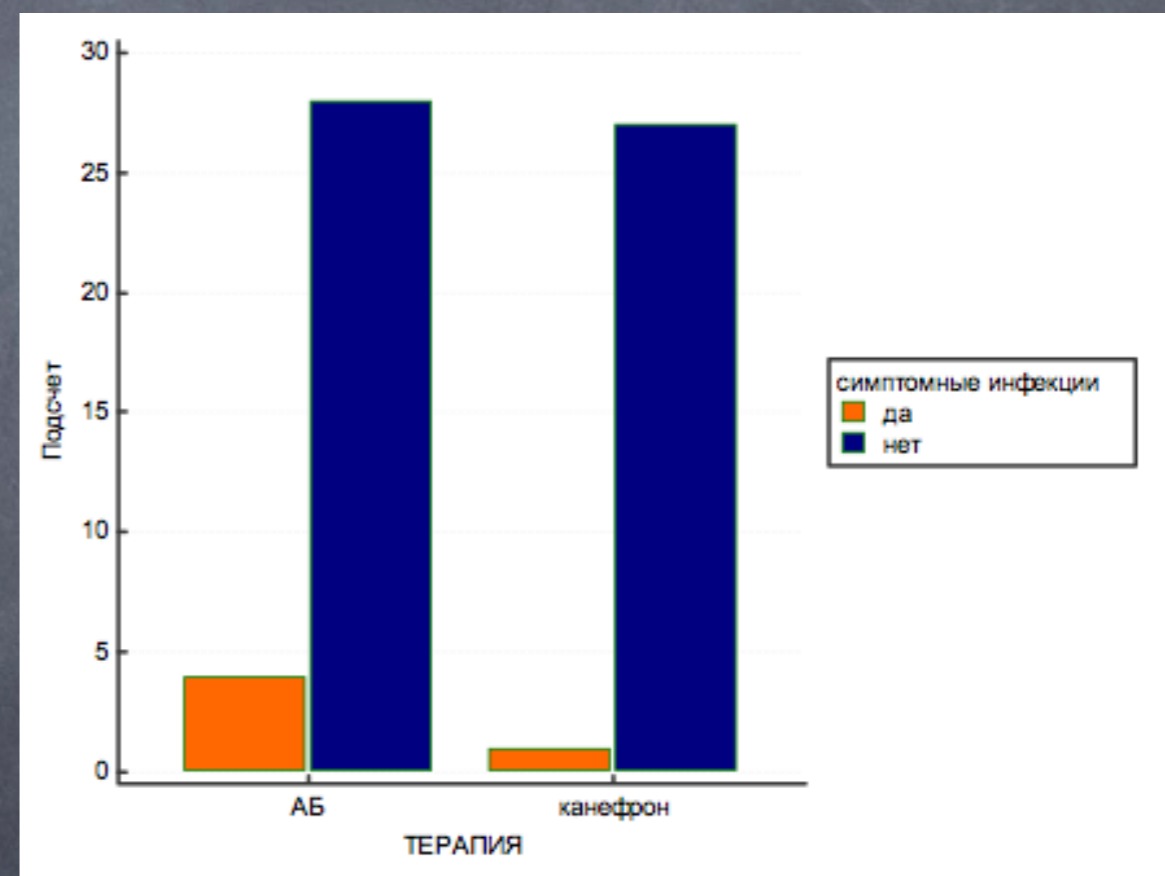
- Ретроспективный анализ электронных историй болезни
- с 2016-2017 г.
- $n = 60$
- средний возраст 30 лет (от 21 до 42 л)
- диагноз ББ:  $10^5$  и более КОЕ в средней порции мочи
- группа АБ терапии ( $n=32$ ), группа приема канефрона Н ( $n=28$ )

## Микроорганизмы, выявленные у беременных с бессимптомной бактериурией

ВОЗБУДИТЕЛЬ	лечение		Всего
	АБ	канефрон	
E.coli	20 (62,5%)	21 (75%)	41
Enterococcus faecalis	3 (9,4%)	4 (14,2%)	7
Klebsiella pneumoniae	6 (18,8%)	1 (3,6%)	7
Proteus mirabilis	2 (6,2%)	1 (3,6%)	3
Proteus vulgaris	0	1 (3,6%)	1
Streptococcus agalactiae	1 (3,1%)	0	1
Итого	32(100%)	28(100%)	60

## Симптомные инфекции у беременных с бессимптомной бактериурией

- в группе антибиотикотерапии: цистит - у 1 пациентки, пиелонефрит - у 3 пациенток; частота симптомных инфекций - 12,5%
- в группе Канефрона: цистит - у 1 пациентки, пиелонефритов не было; частота симптомных инфекций составила - 3,6%
- у всех частота симптомных инфекций - 8,3%, частота развития пиелонефрита - 5%;
- статистически значимых различий в группах нет ( $p=0,2157$ )

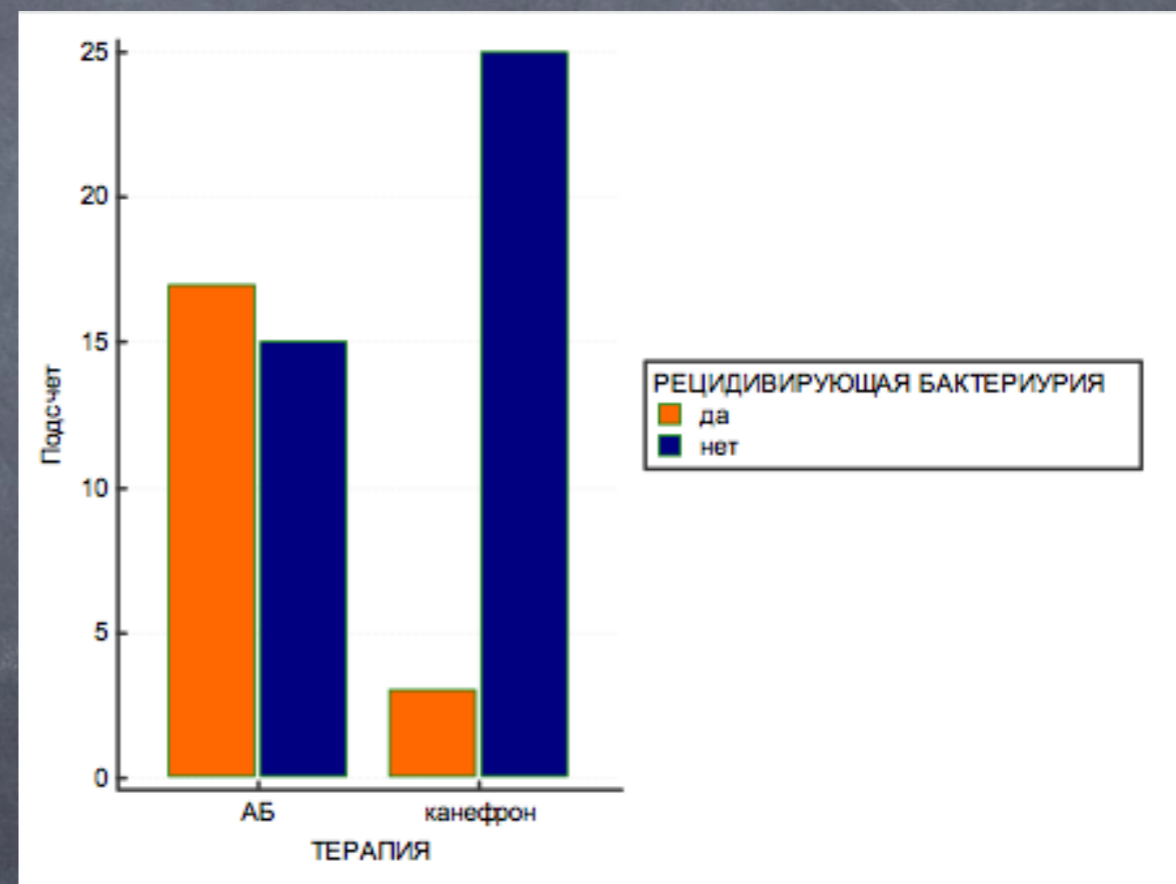


## Акушерские исходы у беременных с бессимптомной бактериурией

- в группе антибиотикотерапии недоношенными родились 3 (9,4%) детей, в группе Канефрона - 1 (3,6%) ребенок (отличия между группами статистически незначимые,  $p=0,3726$ )
- в группе антибиотикотерапии низкая масса тела зарегистрирована у 2 (6,2%) новорожденных, в группе Канефрона - также у 2 (7,1%) новорожденных (статистически значимых различий между группами нет,  $p=0,8909$ )

## Рецидивирующая бактериурия у беременных с бессимптомной бактериурией

- в группе антибиотикотерапии частота рецидивирующей бактериурии составила 17(53,1%) по сравнению с группой Канефрона 3(10,7%).
- выявленные различия статистически значимы ( $p=0,0006$ )



## Антибиотикопрофилактика рецидивирующей ИМП/ББ у беременных

У беременных:

- **Фосфомицина трометамол (монурал) 3 г каждые 10 дней**

- **Цефалексин 125 или 250 мг/сут**

Посткоитальная профилактика у беременных малыми дозами – у женщин с частыми ИМП до беременности в анамнезе (LE: 2b, GR: B)

## Выводы

- По современным данным риски, связанные с бессимптомной бактериурией у беременных ниже, чем представлялось ранее
- Оптимальным вариантом антибиотикотерпии ББ у беременных - разовый прием Фосфомицином (Монуралом)
- В ретроспективном исследовании терапия Канефроном ББ у беременных не уступает по эффективности и безопасности антибиотикотерапии
- Необходимы проспективные рандомизированные исследования

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

## IT'S OUR DAY!

