

Проверено на практике

Антибактериальная терапия циститов у беременных

И.А. Аполихина¹, д.м.н., профессор, Т.А. Тетерина², к.м.н.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

²ООО «ЭКО центр», Москва

РЕЗЮМЕ. Инфекция мочевыводящих путей является наиболее часто встречающимся инфекционным заболеванием у беременных. В данной статье рассматриваются эпидемиология, клинические проявления и принципы терапии цистита. Во время беременности необходимо тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов, учитывая характер воздействия препаратов на организм беременной женщины и данные мировых исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ЦИСТИТ, ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, БЕРЕМЕННОСТЬ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Антибактериальная терапия циститов у беременных. Медицинский оппонент 2018; 1(4): 30–37.

Antibacterial Therapy of Cystitis in Pregnant Women

I.A. Apolikhina¹, T.A. Teterina²

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow

²ECO Center Ltd, Moscow

SUMMARY. An urinary tract infection is the most common infectious disease in pregnant women. This article discusses the epidemiology, clinical manifestations and treat principles of this disease. It is necessary to prescribe antiinfectives with due diligence and in consideration of exposure during pregnancy and clinical and laboratory monitoring of the state of the mother and fetus.

KEY WORDS: ANTIBIOTIC THERAPY, CYSTITIS, URINARY TRACT INFECTION, PREGNANCY.

FOR CITATION: Apolikhina I.A., Teterina T.A. Antibacterial therapy of cystitis in pregnant women. Meditsinskiy opponent=Medical opponent 2018; 1(4): 30–37.

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – распространенная бактериальная инфекция человека (вторая по частоте после пневмонии) [1] и наиболее часто встречающееся инфекционное заболевание у беременных. 5–10% женщин переносят в том или ином виде ИМП, при этом 25–35% женщин репродуктивного возраста в течение одного года имеют один эпизод цистита [2, 3]. Ежегодно имеет место 26–36 млн случаев острого цистита. У беременных распространенность ИМП достигает 8–10%: бессимптомная бактериурия (ББУ) – 2–10% и более [4, 5], острый цистит – 1–3% [4, 6], острый пиелонефрит – менее 1% [7]. При этом ИМП чаще развивается во II и III триместрах беременности, и только у 10–20% – в I триместре [8]. Вместе с тем необходимо отметить, что у 20–40% беременных женщин, не получавших лечения ББУ, развивается пиелонефрит [2].

В 96% случаев причиной цистита, согласно данным международного многоцентрового исследования ARESC (2005–2006 гг.), является моноинфекция. Этиология заболевания достаточно хорошо изучена, чаще возбудителями цистита являются представители семейства Enterobacteriales, из которых доминирующим в структуре возбудителей внебольничной неосложненной ИМП у беременных являются *Escherichia coli* (77%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%), *Proteus mirabilis* (3,0%) и другие [2–4].

Наиболее значимой междисциплинарной проблемой в настоящее время является выбор антимикробного препарата для лечения цистита у беременных, в том числе для стартовой эмпирической терапии. С одной стороны, масштабная проблема селекции резистентных микроорганизмов, нежелательное развитие колонизации или инфекции мультирезистентными микроорганизмами не только для внутрибольничных ИМП, но и внебольничных. С другой – препарат необходимо выбирать с учетом фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата, а также его безопасности для матери и плода.

Факторы риска заболевания

Предрасполагающими факторами риска заболевания циститом во время беременности являются [4]:

- физиологические (относительная короткость уретры у женщин; миорелаксирующий эффект нарастающей концентрации эстрадиола и прогестерона способствует развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса, расширению почечных лоханок и верхних отделов мочеточников и формированию физиологического гидронефроза беременных; механическая обструкция мочевыводящих путей растущей и ротирующей вправо маткой, расширенными яичниковыми венами; иммуносупрессия);

- особенности течения и заболевания при беременности (многоводие, многоплодная беременность, крупный плод, узкий таз и др.);
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- неадекватный прием антибиотиков до эрадикации возбудителя и развитие вследствие этого резистентности, не леченная во время беременности ББУ;
- сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, хронические запоры и др.);
- врожденные аномалии развития и заболевания почек и мочевых путей (мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит, нейрогенный мочевой пузырь, поликистоз, рефлюксы различного уровня и др.).

Цистит повышает риск развития таких осложнений беременности и послеродового периода, как:

- повышение частоты преждевременных родов;
- развитие ДВС-синдрома [4];
- увеличение частоты хронической внутриутробной гипоксии плода в 2,5 раза, в 4,5 раза – внутриутробной задержки роста плода и в 2 раза – развития железодефицитной анемии у матери [9];
- увеличение в послеродовом периоде частоты развития острого пиелонефрита в 9 раз [10].

Диагностика цистита

У беременных диагностика цистита включает стандартные методы обследования.

1. Сбор жалоб и анамнеза. Как правило, при цистите беспокоят частые позывы к мочеиспусканию, дизурия и жжение в уретре при мочеиспускании, боль над лоном, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, возможно повышение температуры тела. Для острого цистита характерно острое начало заболевания. Наличие двух обострений в течение полугода или трех в течение года говорит о хроническом рецидивирующем цистите. При остром цистите кроме пиурии (лейкоцитурии) возможна макроско-

Как правило, при цистите беспокоят частые позывы к мочеиспусканию, дизурия и жжение в уретре при мочеиспускании, боль над лоном, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, возможно повышение температуры тела.



Среди ведущих компонентов акушерского анамнеза следует отметить число и особенности родов (через естественные родовые пути, кесарево сечение), связь начала симптоматики с беременностью или родами.



пическая и микроскопическая гематурия. Гематурия, как правило, терминальная, что связывают с травматизацией воспаленной слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и треугольника Льео в конце акта мочеиспускания. Эритроцитурия наблюдается так же часто, как и лейкоцитурия.

В ходе сбора анамнеза выявляют факторы, провоцирующие заболевание: тяжелый физический труд, занятия спортом, перенесенные оперативные вмешательства, длительность интергравидарного промежутка, травмы, характер и количество родов, прием лекарственных препаратов. Также необходимо обратить внимание на наличие сопутствующих заболеваний, в том числе мочекаменной болезни, заболеваний эндокринной и нервной систем, патологии желудочно-кишечного тракта (запоры), сексуальных и психических расстройств. Важно выяснить у пациентки, какое предыдущее лечение она получала и как оно повлияло на симптоматику.

Среди ведущих компонентов акушерского анамнеза следует отметить число и особенности родов (через естественные родовые пути, кесарево сечение), связь начала симптоматики с беременностью или родами.

2. Для исключения угрозы прерывания беременности проводятся физикальное обследование и осмотр акушера-гинеколога (как наружный, так и вагинальный), УЗИ (в частности, цервикометрия).

3. Лабораторно-инструментальные методы.

Общий анализ мочи – первая ступень лабораторной диагностики инфекций мочевыводящих путей – лейкоцитурия (обнаружение ≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи).

Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам – диагностическая значимость бактериурии – $\geq 10^2$ КОЕ/мл для *E. coli* и $\geq 10^5$ КОЕ/мл для других уропатогенов.

Общий анализ крови (признаки системного воспаления, повышение лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Как правило, начинающаяся острая инфекция мочевыводящих путей не дает выраженной воспалительной картины в крови. Если же в крови

присутствуют существенные изменения, высока вероятность осложнений.

Бессимптомная бактериурия диагностируется в случае выделения одного и того же штамма бактерий (в большинстве случаев определяют только род бактерий) в 2 образцах, взятых с интервалом > 24 ч, а количество бактерий достигает значения $> 10^5$ КОЕ/мл.

Ввиду угрозы тяжелых осложнений у матери и плода в современных клинических рекомендациях показано проведение скрининга на выявление цистита и ИМП у беременных (оптимальный срок беременности – 12–16 недель).

Исследование отделяемого половых органов на ИППП, УЗИ почек и мочевого пузыря выполняются по показаниям.

Цистоскопия – у беременных не проводится.

Осмотр уролога. Проблема лечения циститов и ИМП сегодня относится к междисциплинарным и требует комплексного подхода. После первичного осмотра урологом контроль процесса лечения может осуществлять акушер-гинеколог женской консультации. Повторная консультация уролога проводится по показаниям.

К показаниям для госпитализации беременной относятся любые виды гематурии, осложненный цистит, патология беременности (угроза прерывания, ДВС-синдром и др.), осложнение сопутствующего заболевания (декомпенсация сахарного диабета, артериальная гипертензия и др.), неэффективность лечения и невозможность проведения адекватной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.

К показаниям для госпитализации беременной относятся любые виды гематурии, осложненный цистит, патология беременности (угроза прерывания, ДВС-синдром и др.), осложнение сопутствующего заболевания (декомпенсация сахарного диабета, артериальная гипертензия и др.), неэффективность лечения и невозможность проведения адекватной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.



Таблица 1. Препараты для эмпирической терапии ИМП у беременных
Table 1. Antibiotics for the empiric treatment of UTI in pregnant women

Антимикробный препарат (МНН)	Доза (мг)/ кратность приема	Длительность терапии, дни	Комментарий
<i>ББУ* и острый цистит</i>			
Фосфомицин	3 г однократно	1 день	
Нитрофурантоин	50 мг 3 раза в день	7 дней	Не применять при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Цефуроксим	250 мг 2 раза в день	7 дней	
Цефиксим	400 мг 1 раз в день	7 дней	
Амоксициллин/ клавулановая кислота	500 мг / 125 мг 3 раза в день	7 дней	Повышается распространенность резистентных штаммов
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160 мг / 800 мг 2 раза в день	3–5 дней	Триметоприм не применяется в I триместре; сульфаметоксазол – в III триместре беременности

* – выбор антимикробного препарата, как правило, основывается на результатах микробиологического исследования мочи и чувствительности уропатогена.

* – the choice of germicide is usually based on the results of microbiological testing of urine and the sensitivity of uropathogen.

Лечение

В ходе многоцентрового исследования «ДАР-МИС» полностью подтвердились тенденции, выявленные в начале 2000-х годов [12]. Сохраняется тенденция к росту устойчивости к фторхинолонам и аминопенициллинам. В отношении *E. coli* – ведущего возбудителя внебольничных инфекций мочевыводящих путей, наибольшую активность проявляли фосфомицин, нитрофураны и цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен). При неосложненных циститах доля β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – продуцирующих штаммов *E. coli* – составила 2,3%, что свидетельствует о возможности применения цефалоспоринов в амбулаторной практике при известной чувствительности микроорганизмов к ним. Исследование, проведенное в регионах ЦФО РФ в 2009 году, подтверждает данные о невысоком распространении БЛРС-продуцентов среди возбудителей внебольничных ИМП. В данном исследовании не было выделено ни одного устойчивого к цефалоспорином III поколения уропатогена, при этом МПК₉₀ был низким для цефиксима и составил 0,125 мг/л.

Важнейшей негативной тенденцией последних лет следует признать рост устойчивости внебольничных возбудителей цистита к фторхинолонам. Указанный факт послужил основой для исключения

фторхинолонов из рекомендаций по эмпирической терапии ИМП [3].

Для рационального и эффективного применения антимикробных препаратов во время беременности необходимо соблюдать следующие условия:

- использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью при беременности,

Важнейшей негативной тенденцией последних лет следует признать рост устойчивости внебольничных возбудителей цистита к фторхинолонам. Указанный факт послужил основой для исключения фторхинолонов из рекомендаций по эмпирической терапии ИМП.



Кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата при выборе антимикробного препарата для лечения цистита у беременных крайне важно оценивать его безопасность и переносимость.



- с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- учитывать срок беременности: ранний или поздний. Особенно тщательно нужно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 мес. беременности, так как срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно;
- в процессе лечения проводить тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата при выборе антимикробного препарата для лечения цистита у беременных крайне важно оценивать его безопасность и переносимость.

Цели лечения:

- клинико-лабораторное и микробиологическое выздоровление (с достижением абактериурии) при остром цистите;
- клинико-лабораторное выздоровление (без бактериурии при осложненной ИМП, у пациентов с сахарным диабетом, обструкцией мочевых путей);
- профилактика осложнений;
- предотвращение и снижение числа рецидивов цистита.

Лечение внебольничной ИМП проводят в амбулаторных условиях антибактериальными препаратами для приема внутрь до выздоровления. У беременных терапия цистита включает в себя как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения.

Эффективность нелекарственных методов (в частности, употребление повышенного объема жидкости и использование сока клюквы) не доказана в многоцентровых контролируемых исследованиях. Вместе с тем подобная терапия относительно безопасна, хотя данный вопрос также до конца не изучен.

В лечении циститов у беременных важную роль играет эмпирическая терапия, назначаемая до получения микробиологических результатов. Стартовая эмпирическая терапия назначается сразу после установления диагноза и взятия анализа мочи для бактериологического исследования [4, 13]. После получения результатов анализа корректируется антибактериальная терапия.

Препаратами выбора при эмпирической терапии (без данных бактериологического анализа мочи) являются антимикробные препараты, к которым, по данным современных исследований резистентности возбудителей мочевой инфекции, выявлен наименьший процент устойчивых штаммов уропатогенов (табл. 1) [9].

Для эмпирической терапии острого цистита у беременных, согласно федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии ИМП [2, 9, 13], рекомендованы:

- фосфомицина трометамол 3 г однократно, длительность терапии 1 день;
- цефиксим по 400 мг 1 раз в день в течение 7 дней;
- цефуроксима аксетил по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Препараты альтернативного выбора у беременных:

- амоксициллин/клавулановая кислота по 500 мг/125 мг 3 раза в день, длительность терапии 7 дней;
- нитрофурантоин по 50–100 мг 3 раза в день, длительность терапии 7 дней.

Фторхинолоны, тетрациклины, сульфаниламиды противопоказаны в течение всей беременности, ко-тримоксазол – в I и III триместрах.

Рекомендации Европейского общества урологов по антимикробной терапии неосложненных циститов приведены в табл. 2.

Лечение внебольничной ИМП проводят в амбулаторных условиях антибактериальными препаратами для приема внутрь до выздоровления. У беременных терапия цистита включает в себя как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения.



Таблица 2. Рекомендации Европейского общества урологов по антибактериальной терапии неосложненного цистита (2018 г.)

Table 2. Recommendations of the European Society of Urology on suggested regimens for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis (2018)

Антибактериальный препарат Antimicrobial	Суточная доза Daily dose	Продолжительность лечения Duration of therapy	Комментарии Comments
<i>Терапия первой линии у женщин First-line women</i>			
Фосфомицина трометамол Fosfomycin trometamol	3 г однократно 3 g SD	1 день 1 day	Рекомендуется только женщинам с неосложненным циститом Recommended only in women with uncomplicated cystitis
Нитрофурантоин макрокристаллический* Nitrofurantoin macrocrystal*	50–100 мг 4 раза в сутки 50–100 mg Four times a day	5 дней 5 days	
Нитрофурантоина моногидрат / макрокристаллы* Nitrofurantoin monohydrate / macrocrystals	100 мг 2 раза в сутки 100 mg b.i.d	5 дней 5 days	
Нитрофурантоин макрокристаллический замедленного высвобождения* Nitrofurantoin macrocrystal Prolonged release	100 мг 2 раза в сутки 100 mg b.i.d	5 дней 5 days	
Пивмециллинaм* Pivmecillinam	200 мг 3 раза в сутки 200 mg t.i.d	3–5 дней 3–5 days	
<i>Альтернативные препараты Alternatives</i>			
Цефалоспорины (например, цефадроксил*) Cephalosporins (e.g. cefadroxil)	500 мг 2 раза в сутки 500 mg b.i.d	3 дня 3 days	Или аналогичный Or comparable
<i>В случае локальной резистентности E. coli < 20% If the local resistance pattern for E. coli < 20%</i>			
Триметоприм* Trimethoprim	200 мг 2 раза в день 200 mg b.i.d	5 дней 5 days	Не в первом триместре беременности Not in the first trimenon of pregnancy
Триметоприм-сульфаметоксазол Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 мг 2 раза в день 160/800 mg b.i.d	3 дня 3 days	Не в последнем триместре беременности Not in the last trimenon of pregnancy

SD = single dose | однократно; b.i.d – twice daily | два раза в сутки; t.i.d = three times daily | три раза в сутки.

*Препарат не зарегистрирован в России (по данным ресурса ГРЛС <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 03.12.2018).

В лечении циститов у беременных важную роль играет эмпирическая терапия, назначаемая до получения микробиологических результатов. Стартовая эмпирическая терапия назначается сразу после установления диагноза и взятия анализа мочи для бактериологического исследования.



Лечение ББУ у беременных

Прежде всего ББУ – микробиологический диагноз, при котором отсутствуют жалобы, дизурия и другие клинико-лабораторные признаки заболевания и нарушения функции почек [4].

В зависимости от социально-экономического положения беременных женщин частота бактериурии у них варьируется от 2 до более 9% [14]. У большинства пациенток бактериурия отражает колонизацию периуретральной области, имевшуюся до беременности. Нелеченая бактериурия значительно повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, особенно на поздних сроках беременности (до 30–60%). По данным метаанализа 17 когортных исследований, риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных женщин с нелеченой бессимптомной бактериурией может быть в 1,5 и 2 раза выше, чем у женщин без бактериурии [14, 15].

Применение антимикробных препаратов, согласно современным клиническим рекомендациям, обеспечивает эффективную эрадикацию бактерий. Частота развития пиелонефрита, а также преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела достоверно снижается в результате целевого лечения [10].

Для лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин могут быть использованы амоксициллин или фосфомицин трометамол. Учитывая высокую распространенность штаммов *E. coli*, резистентных к аминопенициллинам, предпочтение следует отдавать последнему. Вместе с тем частота устойчивости уропатогенных штаммов этого возбудителя к фосфомицину составляет менее 3%, а доля устойчивых к ампициллину возбудителей достигает 29%.

В соответствии с руководством Европейской и Американской ассоциаций по антимикробному лечению острого цистита предпочтительны следующие препараты: нитрофурантоины, цефалоспорины (цефиксим), фосфомицина трометамол, ко-тримоксазол.

Пероральные цефалоспорины можно применять у детей и беременных женщин. Высокая активность в отношении микроорганизмов семейства Enterobacterales является отличительной чертой пероральных цефалоспоринов III поколения. Бактерицидное действие препарата связано с угнетением синтеза клеточной стенки бактерий. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями. Эффективность цефиксима в клинической практике продемонстрирована при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Он также активен в отношении грамположительных – *Streptococcus agalactiae* и грамотрицательных бактерий – *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia* spp., *Pasteurella multocida*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*. Суточная доза составляет 400 мг (1 раз в сутки или 200 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней).

Заключение

Лечение хронического цистита заключается в устранении причин, вызвавших хроническое воспаление. Оно должно проводиться комплексно и быть направлено на восстановление нарушенной уродинамики, ликвидацию очагов реинфекции, компенсацию сопутствующих заболеваний и др. Антибактериальное лечение при хроническом цистите проводят только после бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным лекарственным средствам.

Этиологическое лечение – длительная антибактериальная терапия (до 7–10 дней).

Препараты выбора: при наличии ИППП (внутриклеточные патогены) – макролиды (джозамицин, азитромицин), при исключении ИППП – фосфомицина трометамол.

Антибактериальная терапия рецидивирующих циститов применяется только после консультации специалиста. До начала терапии следует выполнить бактериологическое исследование мочи и повторно через 1–2 недели после лечения предшествующего обострения для подтверждения достижения эрадикации возбудителя.

Лечение больных с хроническим циститом требует исключения многих факторов, поддерживающих заболевание, – как урологических, так и сопутствующих. В последнее время появляется все больше доказательств генетической предрасположенности, нарушений врожденного иммунитета слизистой оболочки, способности уропатогенной кишечной палочки обходить механизмы иммунного ответа [9]. Трудность лечения таких пациентов приводит к необходимости поиска альтернативных методов профилактики, которые рекомендуют использовать в первую очередь.

Литература/References

- Mulvey M.A., Klumpp D.J., Stapleton A.E. Urinary Tract Infections. Second ed. 2017. Washington, DC: ASM Press. 675.
- Клинические рекомендации «Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия». М.; Казань; Р-н-Д, 2014. 25 с. [Clinical recommendations «Urinary Tract Infections in Children, Adults, Pregnant Women: Cystitis, Pyelonephritis, Asymptomatic Bacteriuria». М.; Kazan; RnD, 2014. 25 p. (In Russ.)].
- Тетерина Т.А. Совершенствование методов диагностики и лечения резистентного гиперактивного мочевого пузыря и хронического цистита у женщин. Дисс. канд. мед. наук. М., 2014. 168 с. [Teterina T.A. Improving the methods of diagnosis and treatment of resistant hyperactive bladder and chronic cystitis in women. Diss. Cand. honey. sciences. М., 2014. 168 p. (In Russ.)].
- Архипов Е.В. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова. Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, вып. 6. С. 109–114. [Arkhipov E.V. Urinary tract infections in pregnant women: current guidelines for diagnosis and treatment. Eds. E.V. Arkhipov, O.N. Sigitova. Bulletin of modern clinical medicine. 2016. V. 9, no. 6. P. 109–114. (In Russ.)].
- Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. P. 643–654.
- Gilstrap L.C., Ramin S.M. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2001. Vol. 28. P. 581–591.
- Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210(3): 219.
- Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2012. Vol. 162(1). P. 24–27.
- Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М., 2017. 67 с. [Federal guidelines of treatment «Antimicrobial treatment and infection prevention of kidney, urinary tracts and male genital organs». М., 2017. 167 p. (In Russ.)].
- Латышева Е.В. Рациональные подходы к терапии урогенитальной инфекции во время беременности. Автореф. канд. мед. наук. М., 2003. 22 с. [Latysheva E.V. Rational approaches to the treatment of urogenital infections during pregnancy. Abstract. kand. honey. sciences. М., 2003. 22 p. (In Russ.)].
- Никольская И.Г., Будыкина Т.С. и соавт. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. ЭФ Акушерство и гинекология. 2014; 3(35). [Nikolskaya I.G., Budykina TS et al. Urinary tract infections during pregnancy. EF Obstetrics and gynecology. 2014; 3(35) (In Russ.)].
- 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., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidelstein M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., research group «DARMIS». The current state of antibiotic resistance of causative agents of community-acquired urinary tract infections in Russia: the results of the DARMIS study (2010–2011). Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2012; 14(4): 280–302. (In Russ.)].
- G. Bonkat et al. Urological infections guideline. European Association of Urology. 2018. Доступно на ресурсе: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections>
- Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Журнал «Инфекции и антимикробная терапия». М. Т. 5(3), 2003. [Moiseev S.V. Practical recommendations on antibiotic therapy and prevention of urinary tract infections from the standpoint of evidence-based medicine. Journal «Infections and Antimicrobial Therapy». Vol. 5(3). М., 2003. (In Russ.)].
- Romero R., Oyarzun E., Mazor M. et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet. Gynecol. 1989; 73(4): 576–82.

Вклад авторов. И.А. Аполихина, Т.А. Тетерина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions. I.A. Apolikhina, T.A. Teterina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.10.2018. **Принята к публикации:** 12.11.2018.

Article received: 05.10.2018. **Accepted for publication:** 12.11.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: info@oparina4.ru

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог клиники ООО «ЭКО центр». Адрес: г. Москва, ул. Нагорная, 4А. E-mail: info@oparina4.ru

AUTHOR INFORMATION:

Apolikhina Inna Anatolyevna, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparin, 4. E-mail: info@oparina4.ru

Teterina Tatyana Alexandrovna, PhD, Obstetrician-gynecologist at the clinic. LLC «ECO Center». Address: Moscow, st. Nagornaya, 4A. E-mail: info@oparina4.ru