

*Самигуллина А.Э., Отогонова Ж.К.*

**КОШ БОЙЛУУ УЧУРДАГЫ КУРЧ ПИЕЛОНЕФРИТ: УЛУТТУК КЛИНИКАЛЫК ПРОТОКОЛДОР ЖАНА РЕАЛДУУ ПРАКТИКА**

*Самигуллина А.Э., Отогонова Ж.К.*

**ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА**

*A.E. Samigullina, Zh.K. Otogonova*

**ACUTE PYELONEPHRITIS DURING PREGNANCY: NATIONAL CLINICAL PROTOCOLS AND REAL PRACTICE**

УДК: 618.3-06:616.61-002.3

*Пиелонефриттер эң көп жайылган жугуштуу ооруларга кирет, себеби уропатогенди эрадикациялоо менен микробиологиялык сакаюу азыркы мезгилдеги саламаттык сактоонун актуалдуу көйгөйлөрүнүн бири болуп саналат. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжасында курч пиелонефриттен жабыркаган кош бойлуу бейтаптарга көрсөтүлүүчү медициналык жардамдын кемчиликтери аныкталган: көрсөтүлүүчү кызматтардын сапатын баалоонун так индикаторлорунун жана микробиологиялык сакаюуга багытталган дарылоо тактикасынын жоктугу. Алынган натыйжалар кош бойлуу аялдарда курч пиелонефриттин бир кыйла жогору деңгээлин божомолдоо жана практикалык дарыгерлерди окутуу программаларын иштеп чыгуу менен улуттук клиникалык протоколдорду карап чыгууну сунуштоого мүмкүнчүлүк берет.*

**Негизги сөздөр:** *кош бойлуулар, курч пиелонефрит, клиникалык протоколдор, проспективдүү изилдөө, Кыргыз Республикасы.*

*Пиелонефриты относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, так как проблема микробиологического выздоровления с эрадикацией уропатогена остается одной из актуальных для современного здравоохранения. В результате проведенного исследования выявлены недостатки медицинской помощи оказываемой беременным женщинам с острым пиелонефритом: отсутствие четких индикаторов оценки качества предоставляемых услуг и лечебной тактики, направленной на микробиологическое выздоровление. Полученные данные позволяют предположить более высокий уровень частоты острых пиелонефритов у беременных женщин и рекомендовать пересмотр национальных клинических протоколов с разработкой обучающих программ для практикующих врачей.*

**Ключевые слова:** *беременные, острый пиелонефрит, клинические протоколы, проспективное исследование, Кыргызская Республика.*

*Pyelonephritis refer to the most common infectious diseases, as the issue on microbiological recuperation with uropathogen eradication remains one of the topical issues for modern public health service. The results of research have revealed the following deficiencies in medical care to be provided to pregnant women with acute pyelonephritis: absence of clear indicators of assessment of the provided services and the treatment policy aimed at microbiological recuperation. The obtained data enable to suppose the higher level of acute pyelonephritis incidence with pregnant women and to recommend revision of national clinical protocols with development of training programs for practicing physicians.*

**Key words:** *pregnant, acute pyelonephritis, clinical protocols, prospective research, Kyrgyz Republic.*

**Введение.**

Пиелонефриты являются самой частой причиной обращения пациентов к семейным врачам и требуют значительных финансовых затрат со стороны здравоохранения [1]. Диагностика и терапия пиелонефритов не затруднительна, а вот проблема микробиологического выздоровления актуальна для современного акушерства [2].

В 2001 году были впервые опубликованы клинические рекомендации Европейской урологической ассоциацией, в которых содержится доказательная информация, на основе мета-анализа и накопленных результатов последних исследований и клинической практики, именно после этого повсеместно стали внедряться клинические рекомендации с позиций доказательной медицины. Однако данный документ не является универсальным, поскольку в них не учитываются особенности резистентности микроорганизмов в той или иной стране [3].

В Кыргызской Республики впервые внедрен национальный клинический протокол «Острый пиелонефрит при беременности» в 2008 году и был рассчитан он для первичного, вторичного и третичного уровней здравоохранения (Приказ МЗ КР №539 от 21 октября 2008 года и №625 от 3 декабря 2008 года). Для первичного уровня здравоохранения он был пересмотрен в 2013 году (Приказ МЗ КР №660 от 20 ноября 2013 года) в рамках предоставления услуг по антенатальному уходу. Составлены данные протоколы для медицинских специалистов ФАП, ГСВ, ЦСМ, родовспомогательных и других организаций здравоохранения [4].

Пересмотр данного клинического протокола планировался на январь 2017 года, либо при появлении новых ключевых доказательств, но обновления национального клинического протокола не произошло.

Отсутствие фармакоэпидемиологических исследований различного дизайна в КР, направленных на изучение ситуации в стране, по ведению беременности с пиелонефритом и эффективной антимикробной терапии у данной категории женщин, подтверждают научную и практическую значимость проведенного исследования, так как за рубежом такие исследова-

ния вошли в рутинную практику здравоохранения, а полученные результаты дают ценную информацию о стереотипах и безопасности медицинской помощи.

**Цель исследования** – изучить выполнение национальных стандартов по лечению острого пиелонефрита при беременности.

**Материал и методы исследования.**

Проспективное когортное исследование было проведено в течении 3-х лет (2015-2018 гг.), клинической базой был Национальный центр охраны материнства и детства (НЦОМид) Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики.

Объем выборки рассчитан по методике Е.Н. Шигана (1987) ( $t = 3,2, P < 0,001, 99,9\%$ ) [5].

В исследовании приняли участие 455 беременных женщин, из них: 1-я группа – 158 беременных женщин с гестационным пиелонефритом (ГП), 2-я группа – 147 женщин с обострением хронического пиелонефрита (ОХП), 3-я группа контрольная – 150 здоровых беременных женщин.

Единица исследования - беременная женщина.

Критерии включения: беременные женщины от 19 до 45 лет, с острым внебольничным неосложненным пиелонефритом.

Критерии исключения: беременные женщины от 19 до 45 лет, с нозокомиальным и осложненным и пиелонефритом с нарушением уродинамики.

Средний возраст беременных группы ГП составил  $29,7 \pm 0,2$  лет на 100 обследованных, группы ОХП –  $28,1 \pm 0,2$  лет на 100 обследованных и контрольной группы –  $29,5 \pm 0,2$  лет соответственно, статистически значимой разницы между группам на старте не установлено,  $p > 0,05$ , что подтверждает репрезентативность сравниваемых групп.

Ретроспективно проанализированы индивидуальные и обменные карты беременных, направления на госпитализацию в стационар беременных женщин с острым пиелонефритом.

Проспективно оценен анамнез, жалобы, рассмотрена клиническая картина, проведены лабораторные и инструментальные методы обследования, оценены особенности ведения беременности и изучено соответствие ведения беременных согласно национальному клиническому протоколу «Острый пиелонефрит при беременности».

Для определения нозологической формы острый пиелонефрит при беременности руководствовались МКБ-10 – O23.0 и в соответствии с рекомендациями ВОЗ, классификацией, разработанной EAU, 2004 (Международной и Европейской ассоциациями урологов), с использованием критериев инфекций мочеполовых путей IDSA, 1992 (Американского общества по инфекционным болезням) и ESCMID, 1993 (Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням).

Проведена экспертная оценка выполнения национальных клинических протоколов «Острый пиелонефрит при беременности» для первичного (2013), вторичного и третичного уровней здравоохранения (2008).

Диагноз «пиелонефрит» был выставлен на основании сбора анамнеза, жалоб, физикального обследования, клинических проявлений, лабораторно-инструментальных методов диагностики, на основе доказательной медицины с уровнями доказательности (табл. 1).

Таблица 1

**Уровни доказательности данных**

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены путем мета-анализа рандомизированных исследований.
1b	Доказательства получены, как минимум, в одном рандомизированном исследовании.
2a	Доказательства получены при проведении одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования.
2b	Доказательства получены, как минимум, в одном хорошо спланированном квазиэкспериментальном исследовании другого типа.
3	Доказательства получены при проведении неэкспериментального исследования (сравнительного исследования, корреляционного анализа, исследования отдельных клинических случаев).
4	Доказательства получены из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов.

Объем обследования проведен с применением малозатратных и эффективных методов исследования для пациента на основе рекомендаций доказательной медицины (табл. 2).

Таблица 2

**Степень рекомендаций**

Степень	Основание рекомендаций
A	Результаты получены при проведении хорошо спланированных клинических исследований, как минимум, одно из которых было рандомизированным.
B	Результаты получены при проведении хорошо спланированных нерандомизированных клинических исследований.
C	Клинические исследования должного качества не проводились.

Степень чувствительности/резистентности микроорганизмов определена на антибактериальные препараты, входящие в перечень жизненно-важных лекарственных средств (ПЖВЛС), утвержденный Правительством КР от 6 июня 2018 года.

Выбор стартовой эмпирической терапии определялся на основе рекомендаций национальных клинических протоколов «Острый пиелонефрит при беременности», в которых учтены мировые данные, полученные при проведении мета-анализа микробиологических исследованиях посвященных изучению спектра возбудителей пиелонефрита у беременных женщин и уровня их чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам.

Антибактериальная терапия проводилась с учетом критериев безопасности FDA (табл. 3).

Таблица 3

Критерии безопасности FDA

№ п/п	Степень	Классы безопасности
1.	A	Безопасный класс, доказано отсутствие риска у плода.
2.	B	Нет доказательств риска, исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод.
3.	C	Риск не может быть исключен, исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на плод.
4.	D	Есть доказательства риска, неблагоприятное действие на плод человека, но потенциальная польза может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.
5.	X	Противопоказание при беременности, исследования с участием животных или человека выявили доказательства тератогенного эффекта. Если объективная информация о препарате не подтверждает безопасность его применения при беременности или лактации, назначать такое лекарственное средство не следует.

При назначении медикаментозной терапии беременным, с острым пиелонефритом, были учтены следующие факторы: триместр беременности; переносимость препаратов; наличие в анамнезе аллергических реакций; степень тяжести заболевания; суммарная функциональная способность почек; давность воспалительного заболевания почек; выделенный возбудитель; высокая микробиологическая активность; доказанная эффективность препарата; безопасность для плода (табл. 4).

Таблица 4

Безопасность антибактериальных препаратов при беременности

Препарат (международное непатентованное название)	Класс FDA
<i>Полусинтетические aminopenicilliny:</i> Ампициллин Амоксициллин	B B
<i>Защищенные aminopenicilliny:</i> Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин/сульбактам	B B
<i>Цефалоспорины:</i> 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
<i>Гликопептиды:</i> Ванкомицин	B
<i>Тетрациклины:</i> Тетрациклин Доксициклин	D D
<i>Аминогликозиды:</i> Гентамицин	C

Амикацин	D
<i>Макролиды:</i> Эритромицин Азитромицин Кларитромицин	B B C
<i>Фторхинолоны:</i> Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин	C C C
<i>Нитрофураны:</i> Нитрофурантоин	B
Ко-тримоксазол	C
Нитроксолин	D
<i>Линкозамиды:</i> Линкомицин	X

Кроме того, при назначении эмпирической терапии учитывались следующие факторы: прием других лекарственных средств (совместимость); предшествующее лечение антибиотиками; перенесенные недавно инфекции; наличие в анамнезе путешествий; контакт с человеком, принимающим антибиотики.

Антибактериальная терапия включала в себя: эмпирическую терапию до получения результата бактериологического посева мочи и результата ПЦР диагностики, этиотропную после установления возбудителя и супрессивную (низкодозовую) профилактику рецидивов и обострений заболевания (уровень доказательности 2b, степень рекомендации B) до родов и в течении 2-х недель после родов.

Рассчитаны: относительные величины (P), их ошибки (mp), статистически значимые различия в группах с помощью критерия Стьюдента и  $\chi^2$ , различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка произведена с помощью доступного в онлайн-режиме свободного программного пакета Центра по контролю Заболеваемости США OpenEpi 3.03.

Результаты исследования и их обсуждение.

В ходе исследования установлено, что в зарубежной мировой практике термин «хронический» пиелонефрит кодируется по МКБ-10, как N11.0 (необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксами) и рассматривается как рефлюкснефропатия – при наличии анатомических аномалий, гипоплазии почек, обструкции, кристаллов солей или везикоуретрального рефлюкса [6], тогда как в национальных клинических протоколах КР классификация пиелонефритов представлена: острым неосложненным, острым осложненным и хроническим пиелонефритом.

При пересмотре клинического протокола необходимо использовать классификацию, разработанную в 2004 году Международной и Европейской ассоциациями урологов (EAU) (табл. 1), так как она более приемлема для практических врачей и продиктована необходимостью дифференцированного подхода к тактике ведения и терапии острых пиелонефритов у беременных женщин, которая зависит от места возникновения и наличия осложнений. В современ-

ной литературе, пиелонефриты различают по течению: острый – новая инфекция (первый эпизод) или повторный эпизод (новой инфекции) позже 3 месяцев после перенесенного острого пиелонефрита и рецидивирующий – эпизод инфекции, развившийся в течение 3 месяцев после перенесенного острого пиелонефрита. «Хронический» пиелонефрит предполагает отсутствие выздоровления до полной эрадикации возбудителя, что в мировой практике считается недопустимым, а медицинская помощь, при такой тактике, неэффективной.

Для раннего выявления инфекций мочевых путей (ИМП) очень важно своевременное выявление бессимптомной бактериурии (ББ), для этого мировая практика рекомендует в клинических руководствах по ведению беременности проводить скрининг.

Диагноз ББ выставляется при обнаружении  $10^5$  КОЕ/мл одного штамма микробов в двух пробах мочи, сданных с интервалом 24 часа и отсутствии клинической картины [7].

Архипов Е.В. с соавт. (2015) в своем исследовании подчеркивают, что из-за угрозы развития тяжелых осложнений во время беременности у матери и плода всем беременным необходимо обязательно проводить скрининг на выявление ИМП и оптимальным сроком для этого 12-16 недель (уровень доказательности 1а, степень рекомендаций А) [2].

Однако в национальных клинических протоколах «Физиологическая беременность» скрининг на бактериурии рекомендуется проводить при первом посещении врача в сроке до 12 недель, а о необходимости проведения повторного скрининга информации нет, как и нет ссылки на ведение беременных при выявлении бактериурии по национальному клиническому протоколу «Бессимптомная бактериурия».

Нами установлено, что в группе беременных женщин с ГП, критическими сроками беременности были 20-24 недели (29,1%) и 26-32 недели (43,7%) именно в эти сроки зарегистрировано большее количество острых пиелонефритов у здоровых беременных. При этом в группе с ОХП критическими являются сроки беременности 26-32 недели (21,8%) на другие сроки приходится в среднем 10,2% обострений. Учитывая, что острый пиелонефрит, по данным нашего исследования, возникает в основном после 20-й недели беременности необходимо рекомендовать женщинам проходить повторный скрининг на бактериурию в сроке после 12-ти и до 16-ти недель беременности.

По данным литературы «золотым стандартом» придиагностике острого пиелонефрита является наличие бактериурии и лейкоцитурии в сочетании с жалобами (классическая триада: лихорадка, дизурия и боль в пояснице), по данным анамнеза и физикального обследования [2].

Нами, в ходе исследования, установлено, что классическая клиническая картина острого пиелонефрита выявлена лишь у 75,3% беременных, однако у 24,7% беременных женщин отсутствовали жалобы

на один из симптомов, при этом статистически значимой разницы в группах не установлено,  $p > 0,05$ .

Millar L.K. с соавт. (1995) в своем исследовании рекомендуют терапию острого пиелонефрита беременным проводить в амбулаторных условиях при отсутствии угрозы прерывания беременности и осложнений таблетированными антибиотиками до выздоровления (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А) [8].

Архипов Е.В. с соавт. (2015), на основании проведенного обзора литературных источников, также подчеркивает, что лечение неосложненного внебольничного острого пиелонефрита в отсутствии угрозы прерывания беременности необходимо проводить в амбулаторных условиях таблетированными антимикробными препаратами до выздоровления, а по длительности терапия должна составлять 10-14 дней (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций В) [2].

Однако, в республиканских клинических протоколах «Острый пиелонефрит при беременности» прописано – лечение в терапевтическом стационаре в независимости от срока беременности, при этом в стране сложилась негласная ситуация, когда в сроке до 22 недель беременных направляют в терапевтические стационары (урологические отделения), а в сроках с 22 недель в акушерские отделения родильных домов.

По данным нашего исследования, в среднем 53,9% беременных женщин с острым пиелонефритом поступало в акушерский стационар на первые сутки по направлению из ГСВ, однако 28,3% женщин были госпитализированы в стационар только на вторые сутки, а 17,8% беременных госпитализированы в урологические отделения соматических стационаров на первые сутки заболевания и были переведены в акушерские отделения.

Таким образом, каждая пятая беременная с острым пиелонефритом обратилась за госпитализацией не в акушерский стационар и была перенаправлена в родильный дом из соматического отделения больницы.

Данная ситуация вызвана тем, что в национальном клиническом протоколе показана срочная госпитализация с предоставлением информации для беременной в соматический стационар, однако, не указано конкретно в какое по профилю отделение стационара должна быть госпитализирована беременная женщина.

Основываясь на полученных нами данных, и важности безотлагательной терапии, необходимо в национальном клиническом протоколе уточнить профиль стационара для госпитализации.

Кроме того в протоколе указано, что перед направлением в стационар необходимо ввести первую дозу антибиотика.

Однако в направлениях на госпитализацию женщин с острым пиелонефритом в стационар, семейными врачами, не указано была ли введена первая доза антибиотика, а при признаках септического

шока время и объем оказанной медицинской помощи.

При опросе беременных женщин, госпитализированных в стационар по поводу острого пиелонефрита выяснено, что по месту наблюдения врачами семейной медицины не была назначена эмпирическая терапия в 100% случаях, что указывает на дефекты качества оказания медицинской помощи, т.е. явное несоответствие клиническому протоколу на практике.

Лечение острого пиелонефрита должно быть направлено не только на клинико-лабораторное, но и что важно – микробиологическое выздоровление (абактериурию) (уровень доказательности Ia, степень рекомендаций A). Но проблема микробиологического выздоровления (с эрадикацией уропатогена) остается на сегодня одной из актуальных проблем современной медицины.

Важную роль в достижении полного выздоровления играет эмпирическая антибактериальная терапия, назначенная сразу после выставленного диагноза, так как результат бактериологического исследования мочи выполняется длительно (в среднем 7 дней) (уровень доказательности Ia, степень рекомендаций A).

Учитывая, что 46,1% беременных женщин в нашем исследовании поступило в акушерский стационар на 2-3 сутки от начала заболевания и в направлениях на госпитализацию не указан объем оказанной медицинской помощи, а запоздалая госпитализация и несвоевременно начатая терапия указывает на недостатки первичного звена здравоохранения в оздоровлении беременных с острым пиелонефритом. Отсроченность эмпирической терапии утяжеляет состояние женщин, и негативно влияет на дальнейшее течение беременности и состояние плода, а также увеличивает риск неполного микробиологического выздоровления.

Инкубационный период от установления диагноза и начала адекватной терапии до выявления этиологического агента и чувствительности его к антимикробным препаратам в медицинской практике не допускается, первичная помощь должна быть оказана незамедлительно при постановке диагноза острого пиелонефрита.

Эмпирическая терапия беременным женщинам в исследовании была назначена с установлением диагноза и после сдачи мочи на бактериологическое исследование, с последующей коррекцией после получения результатов бакпосева.

При поступлении в стационар должна продолжаться эмпирическая терапия до уточнения этиологического агента и необходимости коррекции терапии до выявления уропатогена, однако в стране сложилась ситуация, когда первая доза антибактериальной терапии начинается лишь при поступлении в стационар.

При выборе антимикробной терапии необходимым условием является место возникновения инфекции и наличие или отсутствие осложняющих факто-

ров, так как наличие осложняющих факторов предопределяют чаще выделение резистентных микробов при этом короткие и моно курсы антибактериальными препаратами становятся недостаточно эффективными, что и приводит в дальнейшем к рецидивированию инфекций.

Выбор стартовой эмпирической терапии в каждой стране рекомендуется на основе результатов полученных в ходе областных или региональных микробиологических исследований микробного пейзажа при остром пиелонефрите, чувствительности/ резистентности их к антибиотикам [2], при этом, в ходе проведенного исследования, мы не обнаружили работ, посвященных данному направлению в Кыргызской Республике. В КР препараты для стартовой терапии назначаются на основании рекомендаций ВОЗ и клинических руководств международного уровня. В данных мета-анализа работ посвященных резистентности микробов отмечается, что при резистентности уропатогена к препарату более 10-20% данный антибактериальный препарат не может быть использован в качестве эмпирического выбора [3].

В современном акушерстве для лечения острого пиелонефрита не могут быть рекомендованы аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин, цефтрадин, цефалексин), нитроксилин, в виду того что резистентность основных возбудителей пиелонефрита к данным препаратам превышает 30% [2].

Применение цефалоспоринов 1-го поколения рекомендовано в ряде зарубежных руководств при терапии цистита и бессимптомной бактериурии у беременных женщин, но не для лечения острого пиелонефрита.

По данным многочисленных научных исследований препаратами для стартовой эмпирической терапии являются цефалоспорины 2-го и 3-го поколений, защищенные аминопенициллины и аминогликозиды (только по жизненным показаниям в сочетании с защищенными аминопенициллинами или цефалоспорины 3-го поколения).

При выборе стартовой эмпирической терапии в национальном клиническом протоколе для первичного уровня здравоохранения (2013) рекомендованы к назначению в виде первой дозы препарата до госпитализации: Цефтриаксон 1-2 г в/в или в/м или Цефепим 1 г в/в или Ампициллин 2 г в/в + Гентамицин 1,5 мгкг в/в.

При этом Цефтриаксон относится к *цефалоспорином 3-го поколения*, а Цефепим - к *цефалоспорином 4-го поколения*, данные препараты не рекомендованы для рутинного применения, при назначении цефалоспоринов достаточно для адекватной и эффективной терапии начинать с препаратов 2-го поколения и только при отсутствии эффекта от терапии переходить на 3-4-е поколение. Ампициллин хоть и является антибиотиком широкого спектра действия, однако *незащищенные пенициллины* не рекомендуются для терапии пиелонефритов в виду их высокого уровня резистентности и неэффективности к уропа-

тогенам. Гентамицин относится к фармакологической группе *аминогликозидов* которые по FDA представляют класс риска С, т.е. риск не исключен, так как исследования на животных выявили тератогенное воздействие на плод и применяются они только при критических состояниях.

В национальном клиническом протоколе для вторичного и третичного уровней здравоохранения (2008) рекомендованы в качестве эмпирической терапии при отсутствии предшествующего приема антибактериальных препаратов – Амоксициллин, Цефазолин, Цефаклор, Цефадроксил или Цефадроксил, а при приеме до начала терапии Ампициллина или Амоксициллина – Амоксициллин+клавулановая кислота или Цефтриаксон или Цефотаксим.

Однако нами было отмечено выше, что Амоксициллин относится к фармакологической группе незащищенных пенициллинов, а Цефазолин и Цефадроксил к группе цефалоспоринов 1-го поколения и на основе данных мировой практики эти препараты не рекомендуются для эмпирической терапии у беременных женщин.

Кроме того, из перечисленных к рекомендуемой эмпирической терапии антибактериальных препаратов Цефадроксил, Цефаклор и Цефепим не вошли в Перечень жизненно важных лекарственных средств КР утвержденный 6 июня 2018 года, таким образом, приобретение данных малоэффективных лекарственных средств для терапии острого пиелонефрита ложится бременем на карманные расходы самих пациентов и их родственников.

При стационарном лечении беременных с острым пиелонефритом оценка состояния женщины и эффективность лечения в мировой практике проводится через 48-72 часа от начала эмпирической терапии, а после получения результатов бакпосева осуществляется коррекция лечения (уровень доказательности 1а, степень рекомендаций А). При отсутствии положительной динамики в течении двух суток терапии рекомендовано или увеличение дозы антибиотика или замена антимикробного препарата или присоединение второго с синергичным действием антибактериального препарата (уровень доказательности 1а, степень рекомендаций А).

В ходе исследования установлено, что у 46,1% беременных первая оценка эффективности лечения проводилась на 4-5 сутки от начала заболевания из-за позднего поступления в стационар и запоздалого начала терапии, что является прямым нарушением исполнения национального клинического протокола.

В клиническом протоколе отмечено, что в течение 48 часов при условии адекватной дозы антибактериального препарата и слабо выраженном клиническом эффекте необходимо пересмотреть тактику терапии на основе данных о чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, но учитывая, что результаты бактериологического исследования готовы только через 7 суток, о каком пересмотре тактики лечения с учетом чувствительности может идти речь не понятно, в связи с чем

необходимо пересмотреть данные рекомендации в протоколах с учетом рекомендаций с позиций доказательной медицины.

Диагноз острый пиелонефрит был установлен по месту ведения беременности на первичном уровне здравоохранения, а окончательный диагноз выставлен в акушерском стационаре после лабораторного и инструментального подтверждения после госпитализации.

При терапии острого пиелонефрита учитывались рекомендации IDSA (1999) и длительность составила от 7 до 14 дней (уровень доказательности 1b, рекомендаций В).

Ступенчатая терапия включала в себя парентеральное введение антибактериального препарата до клинического улучшения с последующим переходом на таблетированную форму приема, контроль эффективности назначенной терапии проводился через 48-72 часа (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А).

Критериями эффективности терапии в национальных клинических протоколах указаны: 1) улучшение состояния пациентки, 2) нормализация температуры тела, 3) отсутствие патологических изменений в анализах мочи и крови, при этом на главный критерий выздоровления – микробиологическое выздоровление с эрадикацией уропатогена акцента нет.

На протяжении длительного времени основным уропатогеном острого пиелонефрита считалась *Escherichia coli*, однако в последних научных публикациях особое значение уделяется микробам рода *Candida*, увеличение встречаемости данного вида микроорганизмов, выступающих этиологическим агентом острых пиелонефритов, является широкое распространение антибактериальной терапии [9].

В нашем исследовании выявлено 588 микробов: 550 условно-патогенных и 38 облигатно-патогенных инфекций. В 93,5% это оппортунистическая инфекция, на специфические инфекции пришлось 6,5%. При этом в группе с ГП статистически значимо пейзаж микробов был более разнообразен и чаще выявлена инфекция в сравнении с группой ОХП,  $p < 0,001$ .

Видовой состав уропатогенов был представлен: *Echerichia coli* (77,6%), *Epidermidis staph.* (6,6%), *Klebsiella* (3,3%), *Protei vulgarus* (2,9%), *Staph. Saprophyticus* (2,6%), дрожжеподобными грибами рода *Candida* (2,2%), *Staph. aureus* (1,8%), *Streptococcus group B* (1,8%), на другие микробы пришлось менее 0,5%.

При оценке качественного состава микробов монокультурная оппортунистическая инфекция выявлена у 81,3% беременных, ассоциация микробов представляла собой комбинацию двух микроорганизмов у 7,9% беременных женщин, при этом в группе с ГП статистически значимо чаще, чем при ОХП,  $p < 0,05$ .

Также нами у 88,0% беременных женщин путем ПЦР диагностики выявлена оппортунистическая инфекция: *уреаплазма* (31,7%), *гарднереллы* (23,7%), *микоплазма* (4,4%) и грибы рода *Candida* (28,2%), а

ассоциация двух микробов обнаружена у 3,6% беременных женщин. Кроме того у 12,4% беременных с острым пиелонефритом были выявлены хламидии. При этом в группе беременных с ГП статистически значимо чаще в сравнении с группой ОХП была выявлена инфекция ПЦР диагностикой,  $p < 0,001$ .

Таким образом, при остром пиелонефрите у беременных женщин этиоструктура микробов представлена микст-инфекцией, выявлена ассоциация микроорганизмов из: 5-ти микробов - 3,6%, 4-х уропатогенов - 11,2%, 3-х возбудителей - 7,9% и 2-х инфекций - 61,6%.

Отсутствие микробного роста выявлено у 32,7% беременных женщин в группе ОХП.

Учитывая, что в основу эффективного лечения должна быть заложена этиологически направленная антибактериальная терапия с учетом установленной чувствительности к причинно значимым выделенным уропатогенам с обязательным выставлением бактериологического диагноза, данные полученные в ходе нашего исследования важны и могут быть распространены в масштабах страны при пересмотре национального клинического протокола.

Безусловно, эффективность антибактериальной терапии у беременных женщин мала, и зависит во многом от нескольких факторов: недостаточной эффективностью естественного иммунитета, большой устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам, способностью многих микробов паразитировать внутриклеточно, проявляя тканевую тропизм к клеткам хозяина и сниженной способностью организма развить действенный иммунный ответ.

Важным условием выздоровления является терапия направленная на клиничко-лабораторное и микробиологическое выздоровление (абактериурию) беременных женщин.

В результате проведенного нами исследования резистентность менее 20%, а соответственно высокая антибактериальная активность была выявлена к препаратам: Амоксициллин/клавулановая кислота (*защищенные аминопенициллины*) - 15,4%, Цефотаксим (*цефалоспорины 3-го поколения*) - 12,9%, Эритромицин и Джозамицин (*макролиды*) - 12,1%, Цефепим (*цефалоспорины 4-го поколения*) - 5,1%.

В мировых клинических исследованиях хорошо изучены, и являются наиболее универсальной группой для терапии острых пиелонефритов у беременных женщин - В-лактамы, в ходе исследования нами подтверждена их высокая клиническая эффективность к выявленным уропатогенам.

Низкая чувствительность и соответственно низкая антибактериальная активность оказалась к *цефалоспорином 1-го поколения* (Цефазолин) - 18,4% и к *полусинтетическим аминопенициллинам* (Ампициллин) - 16,5%.

По мнению Плеханова А.Н. с соавт. (2016), отсутствие единых ясных подходов к диагностике и ле-

чению острых пиелонефритов приводит к рецидиву заболевания у 48% больных, так как до сих пор во многих странах мира четко не отслеживается эффективность терапии до полной эрадикации возбудителя [9].

В доказательной медицине, для достижения полной эрадикации микробного агента проводится контроль через 2 недели после лечения для этого у беременных женщин повторно рекомендуется производить забор мочи для бактериологического исследования (уровень доказательности 1a, рекомендаций А).

Однако в национальных клинических протоколах полностью отсутствует оценка эффективности терапии, направленная на полную эрадикацию микроба, и нет рекомендаций на контрольные заборы мочи для проведения бактериологического исследования.

При повторном бактериологическом исследовании у 43,3% беременных женщин была обнаружена бактериурия, с учетом чувствительности микробов к антибактериальным препаратам, данным беременным женщинам повторно проведена антимикробная терапия.

В национальных клинических протоколах для профилактики рецидивов заболевания рекомендовано назначать низкие дозы антибактериальных препаратов, таких как: Нитрофурантоин (50-100 мг орально на ночь) или Цефалексин (250 мг орально на ночь) до родов.

Нашим исследованием установлено, что рецидивы острого пиелонефрита во время беременности были отмечены дважды у 39,2% женщин группы ГП и 32,7% беременных группы ОХП, трижды за беременность - у 9,5% обследованных группы ГП и 8,2% группы ОХП, статистически значимой разницы в группах не установлено,  $p > 0,05$ .

Данная ситуация вполне ожидаема, учитывая отсутствие рекомендаций для контрольных бактериологических исследований, направленности в терапии до полной эрадикации возбудителя и выбора антимикробных препаратов для супрессивной терапии.

Рекомендуемый в национальных клинических протоколах Нитрофурантоин относится к фармакологической группе *Нитрофуранов* и по критериям безопасности (FDA) к степени риска X (противопоказан при беременности, так как исследования, проведенные с участием животных/человека доказали наличие тератогенного действия) кроме того данный препарат своим токсическим действием вызывает гемолитическую анемию и длительное его применение крайне опасно во время беременности (табл. 6). Цефалексин представитель *Цефалоспоринов 1-го поколения* и в нашем исследовании доказана высокая степень резистентности уропатогенов к данной группе препаратов.

Таблица 6

Токсичность антибактериальных препаратов

№ п/а	Фармакологическая группа	Токсическое действие	FDA
1.	Аминогликозиды (Гентамицин)	Поражение черепно-мозговых нервов и почек	C
2.	Фторхинолоны (Ципрофлоксацин)	На соединительную ткань	B
3.	Тетрациклины (Доксициклин)	На костную ткань (нарушается процесс образования)	D
4.	Сульфаниламиды (Бисептол, Стрептоцид)	Разрушают эритроциты, гемолитическая желтуха, тератогенное	X
5.	Триметоприм (Ко-тримаксозол)	Нарушается процесс формирования нервных волокон (антиметаболит фолиевой кислоты)	C
6.	Нитрофураны (Нитрофурантоин, Фуразолидон)	Гемолитическая анемия	X
7.	Карбапенемы (Тиенам)	Только по жизненным показаниям (клинические исследования безопасности для беременных не проводились)	B
8.	Цефалоспорины	Высокая резистентность энтерококков, клинических исследований безопасности для беременных на препаратах 4-го поколения не проводились	B

Учитывая высокую токсичность и неэффективность антимикробных препаратов, выбранных для супрессивной терапии в национальном протоколе необходимо внести изменения при пересмотре протокола и важно выбрать эффективные и безопасные препараты.

В виду высокой вероятности рецидива пиелонефрита после родов необходимо рекомендовать продолжить супрессивную терапию в послеродовом периоде до 14 дней, что не учтено в национальных протоколах.

По данным нашего исследования низкодозированная супрессивная антибактериальная терапия (уровень доказательности 2b, рекомендаций B) была назначена 43,7% женщин группы ГП и 37,4% беременных группы ОХП, статистически значимой разницы в группах не установлено,  $p > 0,05$ .

В рекомендациях клинических протоколов не отмечена тактика дренирования мочевых путей позиционной терапией, такой как сон на здоровом боку и колено-локтевое положение беременной женщины.

Кроме того нет рекомендаций на ежемесячный контроль бактериологического исследования мочи у беременных женщин с пиелонефритом.

Наше исследование позволило выявить наиболее частые ошибки, связанные с проблемой микробиологического выздоровления с эрадикаций уропатогена и отсутствием критериев (индикаторов) оценки качества медицинской помощи беременным женщинам с острым пиелонефритом, что позволяет использовать данную информацию для пересмотра национальных клинических протоколов с разработкой обучающих программ для врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов осуществляющих ведение беременных с острым пиелонефритом для эффективного снижения рисков развития рецидивов и осложнений беременности, и достижения микробиологического выздоровления (абактериурии).

**Выводы.** Исходя из выявленных недостатков в реальной медицинской практике при диагностике и антимикробной терапии острых пиелонефритов у беременных женщин, можно предположить, что статистические данные о снижении уровня заболеваемости пиелонефритом у данной категории женщин не достоверны, а истинный уровень частоты пиелонефритов в Кыргызской Республике гораздо выше.

**Литература:**

1. Самигуллина А.Э. Особенности развития и течения пиелонефритов у беременных женщин / А.Э. Самигуллина, Ж.К. Отогонова / Республиканский научно-теоретический журнал «Наука новые технологии и инновации Кыргызстана». - Бишкек, 2015. - №5. - С. 59-62.
2. Архипов Е.В. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины/ Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова / Вестник современной клинической медицины. - М., 2015. - Т.8. - Вып. 6. - С. 115-120.
3. Набер К.Г. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевого пузыря и мужских половых органов (перевод) / К.Г. Набер, М.С. Бишоп, Т.Е. Бйерклунд-Йохансен с соавт. / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии, 2008. - 223 с.
4. Акматова Б.А. Острый пиелонефрит при беременности / Б.А. Акматова, И.В. Болоцких, А.А. Бообекова / Сб. клинических протоколов. - Бишкек, 2013. - С. 64-66.
5. Чернова Н.Е. Медицинская статистика: учебное пособие / Н.Е. Чернова. - Бишкек, 2006. - 129 с.
6. Lohr J.W. Pyelonephritis cronic/J.W. Lohr, A. Gowda, Ch. M.Nzerue.-2005. Access mode: WWW.URL: [http:// emedicine.medscape.com/article/245464-overview.-04.11.2015](http://emedicine.medscape.com/article/245464-overview.-04.11.2015).
7. Пересада О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению / О.А. Пересада // Медицинские новости. - М., 2012. - №8. - С. 17.
8. Millar L.K. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial / L.K. Millar, D.A. Wing, R.H. Paul [et al.] // Obstet. Gyntcol. - 1995. - №86 (4). - pt. 1. - P.560-564.
9. Плеханов А.Н. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика / А.Н. Плеханов, А.Б. Дамбаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - М., 2016. - №1 (107). - С. 70-73.

Рецензент: д.м.н. Рыскельдиева В.Т.