

УДК 618.3-06:616.6-022.7-039.52-08-048.34



Бурьяк Д.В.<sup>1</sup> ✉, Корбут И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

## Оптимизация лечения бессимптомной бактериурии у беременных

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, протокол исследования, сбор (проведение исследования) и учет всех данных, написание статьи – Бурьяк Д.В.; проведение исследования и предоставление данных по своим пациентам – Корбут И.А.

Подана: 19.10.2022

Принята: 31.10.2022

Контакты: dburyak@mail.ru

### Резюме

Бессимптомная бактериурия представляет собой нередкое явление во время беременности, и ее частота составляет от 2 до 10%. Факторами риска бессимптомной бактериурии во время беременности являются: сахарный диабет, рецидивирующие вагинальные инфекции, возраст, паритет, наличие инфекций мочевыводящих путей в анамнезе. При отсутствии должного лечения бактериурия может приводить к серьезным осложнениям, в том числе инфекциям нижних мочевыводящих путей или пиелонефриту. Современные международные рекомендации по лечению бактериурии предусматривают системную антибактериальную терапию для профилактики неблагоприятных исходов беременности. Однако имеются данные о высокой частоте рецидивов такого лечения ввиду широкого распространения антибиотикорезистентности, реинфицирования и внутриклеточной персистенции уропатогенов. В частности, на отсутствие оптимальной терапии, приводящей к излечению бактериурии, указано в одном из последних Кокрейновских обзоров. Другим фактором, ограничивающим применение антибиотиков во время беременности, является возможное вредное воздействие на плод. Некоторые опубликованные данные свидетельствуют о возможном снижении частоты рецидивов инфекций мочевыводящих путей после дополнительного лечения экстрактом клюквы. Целью нашего исследования было оценить эффект от комбинированной терапии бессимптомной бактериурии у беременных с применением фосфомицина в сочетании с комплексным фитоуроантисептиком, содержащим стандартизованный экстракт клюквы с содержанием 36 мг проантоцианидинов в одной таблетке (Nephrocare, Eckhart Corp (США)). В группе сравнения применялась монотерапия фосфомицином. Основной конечной точкой исследования была частота рецидива бессимптомной бактериурии в течение 30 дней после окончания антибиотикотерапии. Вторичными конечными точками были частота побочных эффектов, инфекции мочевыводящих путей в течение 30 дней после окончания лечения и время до возникновения первого эпизода бессимптомной бактериурии в течение 30 дней последующего наблюдения. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значимо более низкой частоте рецидивов бактериурии в группе комбинированного лечения, меньшей частоте инфекций

мочевыводящих путей и более длительном периоде до возникновения рецидивов. Количество побочных эффектов было сравнимо в обеих группах. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что комплексный подход к терапии с применением фосфомицина в сочетании с комплексным фитоуроантисептиком, содержащим стандартизованный экстракт клюквы с содержанием 36 мг проантоцианидинов на одну таблетку, может являться многообещающим более эффективным методом лечения бактериурии со значительно меньшей частотой рецидивов.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, беременность, риск рецидивов, антибактериальная терапия, экстракт клюквы

---

Buryak D.<sup>1</sup> ✉, Korbut I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Optimization of Asymptomatic Bacteriuria Treatment in Pregnant Patients

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept, study protocol, collection (conducting the study) and accounting of all data, writing the article – Buryak D.; conducting research and providing data on their patients – Korbut I.

Submitted: 19.10.2022

Accepted: 31.10.2022

Contacts: dburyak@mail.ru

### Abstract

---

Asymptomatic bacteriuria is a common condition during pregnancy with the prevalence of 2–10%. Risk factors of asymptomatic bacteriuria in pregnancy include diabetes mellitus, recurrent vaginal infections, age, parity, previous history of urinary tract infections. If no appropriate treatment is prescribed, bacteriuria may result in serious complications, such as lower urinary tract infections or pyelonephritis. Current international treatment guidelines recommend systemic antibacterial therapy for bacteriuria to prevent negative pregnancy outcomes. However, the existing evidence suggests high levels of recurrence due to widespread antibiotic resistance, reinfection and intracellular persistence of uropathogens. In particular, lack of optimal intervention to cure bacteriuria is also suggested in latest Cochrane review. Another limiting factor for antibiotic treatment in pregnancy is a possible harmful fetal exposure. Some published data suggest the possible decrease of urinary tract infection recurrence after the additional treatment with cranberry extracts. The purpose of our study was the evaluation of treatment effect of combined therapy of asymptomatic bacteriuria treatment in pregnant patients using the fosfomycin with addition of complex herbal extract containing standardized cranberry extract with 36 mg of proanthocyanidins per tablet (Nephrocare, Eckhart Corp (USA)). The comparator group received treatment with fosfomycin only. The primary endpoint of the study was frequency of asymptomatic bacteriuria recurrence during 30 days period after the end of antibacterial therapy. Secondary endpoints were frequencies of side effects, urinary tract infections during 30 days period after the end of treatment and time to the first

episode of asymptomatic bacteriuria during 30 days of follow-up. Our results suggest the significantly lower recurrence rate of bacteriuria in combined treatment group with lower frequency of urinary tract infections and longer time to recurrence. The number of side effects was comparable in both groups. Therefore, our data suggest that the complex treatment approach using combination of fosfomycin and complex herbal extract containing the standardized cranberry extract with 36 mg of proanthocyanidins per tablet could be a promising option for more effective bacteriuria treatment with significantly lower recurrence rate.

**Keywords:** asymptomatic bacteriuria, pregnancy, recurrence risk, antibacterial therapy, cranberry extract

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенной экстрагенитальной патологией у беременных в Республике Беларусь и могут оказывать негативное влияние на течение беременности и перинатальный исход [10]. К основным вариантам ИМП у беременных относятся бессимптомная бактериурия, цистит и пиелонефрит. Бессимптомная бактериурия определяется как наличие  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) одного из видов бактерий на 1 миллилитр мочи в посевах на фоне отсутствия симптоматики ИМП. В случае выявления бактериурии на фоне такой симптоматики, как дизурия, учащенное мочеиспускание и позывы к мочеиспусканию, дискомфорт или спазмы в надлобковой области, выставляется диагноз цистита.

При отсутствии лечения бессимптомная бактериурия и цистит способны приводить к восходящей инфекции, в том числе к пиелонефриту, который является серьезным фактором риска для негативного перинатального исхода [2]. Литературные данные о встречаемости бессимптомной бактериурии во время беременности варьируют от 2 до 10%, при отсутствии ее лечения у 20–30% беременных в последующем развивается пиелонефрит [8]. При этом следует отметить, что у женщин с преждевременными родами этот показатель в 2 раза выше, чем при срочных родах доношенным плодом [3]. Превалирующими патогенами, выявляемыми при бессимптомной бактериурии у беременных, являются *Escherichia coli* и стрептококки группы В [2, 3]. Факторами риска бактериурии при беременности являются сахарный диабет, рецидивирующие вагиниты, возраст, паритет, наличие инфекций и функциональных нарушений мочевыводящих путей в анамнезе.

В настоящее время, в соответствии с действующим в Республике Беларусь клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам и детям в акушерстве и гинекологии», наличие бессимптомной бактериурии у беременной требует назначения антибактериальной терапии и лечения в условиях дневного стационара [9]. Вместе с тем появляется все больше данных о том, что антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии позволяет снизить уровень бактериального обсеменения мочи, но не всегда эффективна в качестве средства профилактики последующих ИМП. В частности, такое заключение сделано в рамках Кокрейновского обзора методов профилактики рецидивов ИМП у беременных, где также делается вывод о том, что вопрос об оптимальном вмешательстве,

позволяющем предотвратить рецидив, остается открытым [7]. Также не следует забывать о возможных рисках влияния антибиотиков и уроантисептиков на плод, а также на микробиоценоз беременной женщины и плода. В частности, применение нитрофурантоина при лечении уроинфекций у беременных было ассоциировано с более высоким риском гемолитической болезни плода, а комбинации амоксициллин – клавулановая кислота – с развитием некротизирующего энтероколита у плода в 3-м триместре беременности [5].

Таким образом, высокая частота рецидивов является одной из серьезных проблем в лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных [1]. В связи с этим существует потребность в поиске безопасных и эффективных средств профилактики рецидивов бессимптомной бактериурии и уроинфекций у беременных, что позволило бы снизить потребность в антибактериальной терапии. Значительным потенциалом в данном направлении обладает использование фитотерапевтических средств, в том числе комплексных фитоуроантисептиков, содержащих проантоцианидины клюквы, которые уже нашли применение в лечении урогинекологических инфекций [4, 6].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить безопасность и эффективность применения антибактериальной терапии в сочетании с комбинированным фитоуроантисептиком на основе стандартизированного экстракта клюквы с содержанием проантоцианидинов 36 мг (Нефрокса, Eckhart Corp (США)) в сравнении с только антибактериальной терапией при лечении бессимптомной бактериурии у беременных.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование безопасности и эффективности применения антибактериальной терапии в сочетании с комбинированным фитоуроантисептиком на основе стандартизированного экстракта клюквы (содержание проантоцианидинов – 36 мг) в сравнении с только антибактериальной терапией при лечении бессимптомной бактериурии у беременных. Использован дизайн открытого интервенционного сравнительного исследования в двух параллельных группах с активным контролем.

В исследование включались беременные женщины в возрасте от 18 до 39 лет с установленным диагнозом бессимптомной бактериурии при отсутствии иных патологических изменений в общем анализе мочи и при отсутствии клинических симптомов инфекций мочевых путей. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологии (EAU) лабораторным критерием постановки диагноза бессимптомной бактериурии являлось обнаружение  $\geq 10^5$  КОЕ бактерий в 1 мл мочи в двух последовательных результатах посева средней порции. При взятии мочи у пациентов с катетеризованным мочевым пузырем пороговым для бактериурии значением было  $10^2$  КОЕ/мл.

Критериями невключения/исключения были:

- инфекции мочевых путей, перенесенные в течение 3 месяцев до включения в исследование;
- прием антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование, индивидуальная непереносимость назначенной терапии;

- другие сопутствующие острые инфекции, требующие применения антибактериальной терапии;
- осложненное течение беременности (>5 баллов по шкале перинатальных рисков).

После подписания информированного согласия на участие в исследовании беременным назначали лечение бессимптомной бактериурии фосфомицина трометамолом в соответствии с протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018. После этого пациентки были рандомизированы в две группы: группа 1 (n=23) продолжала лечение в соответствии с клиническим протоколом; в группе 2 (n=34) в дополнение к лечению, предусмотренному клиническим протоколом, пациентки получали комбинированный фитоуроантисептик на основе стандартизированного экстракта клюквы с содержанием проантоцианидинов 36 мг (Нефрокэз, Eckhart Corp (США)) по 1 таблетке 1 раз в день в течение 30 дней.

Через 3–5 дней после окончания антибактериальной терапии у пациенток обеих групп проводили определение количества бактерий в моче бактериологическим методом. Далее они находились под наблюдением в течение 30 дней с целью регистрации наступления рецидивов или эпизодов инфекции мочевыводящих путей. На 30–35-й день после окончания антибактериальной терапии проводилось повторное определение количества бактерий в моче бактериологическим методом с целью выявления рецидива бактериурии.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота рецидивов бессимптомной бактериурии в течение 30 дней после окончания антибактериальной терапии. Вторичными конечными точками были:

- частота нежелательных реакций на препарат в течение лечения;
- частота возникновения инфекций мочевых путей в течение 30 дней после окончания лечения;
- время до возникновения первого эпизода бессимптомной бактериурии в рамках периода последующего наблюдения (30 дней) после окончания антибактериальной терапии.

Результаты исследования были обработаны непараметрическими методами описательной статистики. Количественные показатели приведены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для проверки гипотезы о наличии различий между двумя независимыми группами по количественным показателям применялся критерий Манна – Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при  $p < 0,05$ . При статистической обработке материала использовалось программное обеспечение SPSS Statistics 26.0.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемой популяции беременных с бактериурией приведена в табл. 1. Как следует из представленных данных, между пациентками двух исследуемых групп не наблюдалось достоверных различий в отношении основных демографических параметров, сроков гестации и параметров роста и веса.

Антибактериальную терапию фосфомицина трометамолом прошли 95,7% (22/23) пациенток в первой группе и 94,1% (32/34) пациенток во второй группе, в

**Таблица 1**  
**Общая характеристика исследуемой популяции**  
**Table 1**  
**General characteristics of the study population**

	<b>1-я группа</b>	<b>2-я группа</b>
Количество испытуемых в группе	23	34
Возраст (лет)	27,3 (21,1; 32,9)	28,1 (21,2; 34,1)
Срок гестации (дней)	182 (114; 251)	194 (121; 243)
Рост (см)	164 (153; 172)	163 (155; 173)
Вес при постановке на учет (кг)	65,5 (52,1; 82,4)	67,3 (54,2; 81,3)
Прибавка массы тела за беременность (кг)	8,5 (3,9; 10,1)	9,1 (4,7; 10,8)

Примечание: \* p<0,05.

соответствии с инструкцией по применению, утвержденной в Республике Беларусь. По окончании лечения у большинства пациенток наблюдалось исчезновение или уменьшение степени бактериурии. Так, отсутствие бактерий в моче констатировано у 73,9% (17/23) пациенток в 1-й группе и у 76,5 (26/34) пациенток 2-й группы. Еще у 4 пациенток 1-й группы (11,8%) и у 6 пациенток из 2-й группы (17,6%) в моче обнаружены бактерии в количестве менее  $10^5$  КОЕ/мл, что исключало у них диагноз бактериурии. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной эффективности курса лечения, назначенного по поводу бессимптомной бактериурии у беременных: у подавляющего большинства пациенток в обеих группах по окончании лечения диагноз бактериурии был снят. При этом следует отметить тенденцию к большему антибактериальному эффекту у пациенток 2-й группы, принимавших комплексный фитоуроантисептик, содержащий 36 мг проантоцианидинов. Данная тенденция может объясняться биологическим эффектом проантоцианидинов, который заключается в подавлении адгезии UPEC (уропатогенных штаммов кишечной палочки) к слизистой мочевыводящих путей за счет блокады Р-фимбрий, а также уроантисептическим эффектом остальных компонентов фитоуроантисептика.

Вместе с тем, как указывалось выше, инфекции мочевыводящих путей у беременных характеризуются высокой частотой рецидивов после лечения. Это также объясняется высокой способностью UPEC к адгезии к эпителию мочевого пузыря с последующим проникновением внутрь эпителиальных клеток с формированием внутриклеточных микробных ассоциаций, стойких к воздействию антибактериальных средств. Мы предположили, что фармакологическое ингибирование адгезивных свойств Р-фимбрий может оказаться эффективным в снижении числа рецидивов бессимптомной бактериурии. Для проверки этого предположения была проанализирована частота рецидивов бактериурии через 30 дней после окончания лечения антибактериальными средствами у пациенток обеих групп. Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о достоверно низкой частоте рецидивов у пациенток 2-й группы, принимавших комплексный фитоуроантисептик, содержащий 36 мг проантоцианидинов.

Как следует из полученных нами данных, наблюдается клинически и статистически значимое различие между количеством пациенток с рецидивами бактериурии в исследуемых группах: 5 (23,8%) пациенток и 1 (3,1%) пациентка в группах 1 и 2 соответственно (рис. 1). Наблюдалась тенденция к более длительному значению

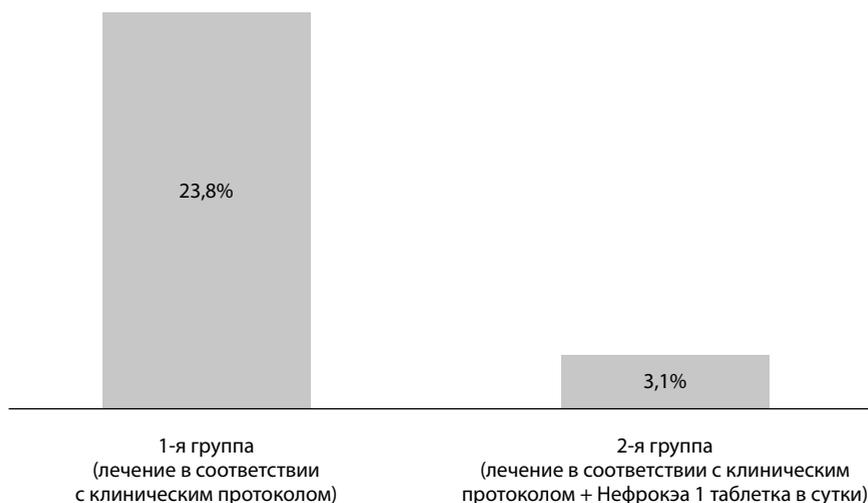
**Таблица 2**  
**Результаты лечения бактериурии у пациенток исследуемых групп**  
**Table 2**  
**Results of treatment of bacteriuria in patients of the studied groups**

	1-я группа	2-я группа
Количество испытуемых в группе	23	34
Количество испытуемых без диагноза бактериурии по окончании антибактериальной терапии (0–10 <sup>4</sup> КОЕ/мл в посевах мочи)	21 (91,3%)	32 (94,1%)
Количество испытуемых без диагноза бактериурии через 30 дней после окончания антибактериальной терапии	17 (80,9%)	31 (96,9%)*
Медиана времени до возникновения повторного эпизода бактериурии (дней)	30	34
Количество пациенток с диагнозом цистита через 0–30 дней после окончания антибактериальной терапии	2 (9,5%)	–

Примечание: \* p<0,05.

медианы времени до возникновения повторного эпизода бактериурии в группе 2. Ввиду малого количества таких эпизодов в обеих группах проведение статистического анализа выявленных межгрупповых различий не представляется возможным. В последующем у единственной пациентки 2-й группы с бактериурией через 30 дней после окончания лечения был проведен повторный курс антибактериальной терапии в соответствии с указанным выше клиническим протоколом, после которого явлений бактериурии больше не наблюдалось вплоть до родоразрешения.

Отдельно следует отметить, что у 2 пациенток 1-й группы (9,5%) через 19 и 28 дней после окончания антибактериальной терапии были отмечены симптомы нижних мочевых путей (дизурия, поллакиурия, никтурия) в сочетании с отклонениями в общем анализе мочи (лейкоцитоз, бактериурия, положительный тест на нитриты),



**Рис. 1. Рецидив бессимптомной бактериурии в исследуемых группах**  
**Fig. 1. Recurrence of asymptomatic bacteriuria in study groups**

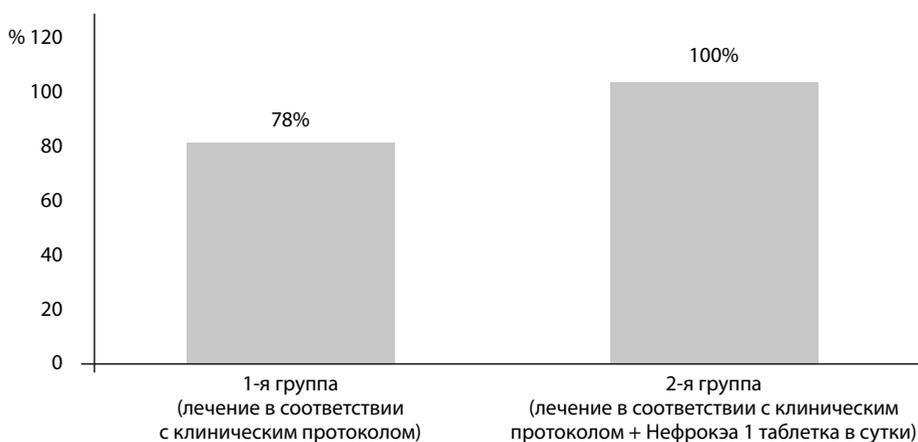
**Таблица 3**  
**Частота и характер нежелательных явлений**  
**Table 3**  
**Frequency and nature of adverse events**

	1-я группа	2-я группа
Количество включенных в группу пациентов	23	34
Частота нежелательных явлений		
Тошнота	2	3
Кожная сыпь	1	–
Диспептические явления	1	1
Сухость во рту	1	–
Дизурические явления	2	–
Головокружение	–	1

что дало основание выставить им диагноз цистита. Во 2-й группе пациенток с симптомами инфекций мочевыводящих путей не выявлено.

При изучении частоты нежелательных явлений от приема назначенного лечения нами не было выявлено ни каких-либо серьезных нежелательных явлений, ни явлений средней или высокой степени тяжести либо приводящих к госпитализации. Данные о частоте легких нежелательных явлений вне зависимости от предполагаемой связи с принимавшимися препаратами представлены в табл. 3.

При рассмотрении характера и частоты нежелательных явлений, о которых сообщали пациентки исследуемых групп, а также их связи с приемом лекарственных препаратов в исследуемых группах нами был сделан вывод об отсутствии каких-либо указаний на связь между этими явлениями и назначенным нами лечением в рамках исследования. Это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости применявшейся терапии и отсутствии потенциального негативного влияния на состояние беременной и течение беременности.



**Рис. 2. Количество положительных отзывов о проведенном лечении по данным CGI-patient анкет**  
**Fig. 2. The number of positive reviews about the treatment performed according to CGI-patient questionnaires**

При оценке удовлетворенности пациенток терапией беременным была предложена анкета, в которой они указывали свое мнение о назначенной терапии (CGI-patient анкеты). Положительное мнение о проведенном лечении и его результатах высказали 78,2% пациенток (18/23) контрольной группы и все пациентки (100%) 2-й группы, получавшие комплексный фитоуроантисептик, содержащий проантоцианидины, что также свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости последнего (рис. 2).

## ■ ВЫВОДЫ

Данные нашего исследования подтверждают наличие риска повторного эпизода бактериурии у беременных через 30 дней после окончания антибиотикотерапии по поводу первого эпизода. При оценке первичной и вторичных конечных точек исследования нами было установлено, что применение комплексного фитоуроантисептика, содержащего 36 мг проантоцианидинов (Нефрокэз, Eckhart Corp (США)), в исследуемой группе позволило значительно снизить частоту рецидивов бактериурии (3,1% в сравнении с 19,1% у пациентов из контрольной группы) при отсутствии проблем с переносимостью и нежелательными явлениями, связанными с терапией. Также по результатам проведенного анкетирования отмечена высокая удовлетворенность пациенток 2-й группы, принимавшей комплексный фитоуроантисептик, назначенной терапией и ее результатами. Полученные данные позволяют рекомендовать использованный нами подход к профилактике рецидивов бактериурии и ИМП при ведении беременных с бессимптомной бактериурией в клинической практике.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Delzell J.E. Jr, Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000;61(3):713–21.
2. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *The Urologic Clinics of North America*. 2015;42(4):547–560.
3. Greve V.H., Greve T., Helmig R.B. Bacteriuria in Pregnancy in a Danish Contemporary Cohort of Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8398537.
4. Sengupta K., Alluri K.V., Golakoti T., Gottumukkala G.V., Raavi J., Kotchrlakota L., Sigalan S.C., Dey D., Ghosh S., Chatterjee A. A Randomized, Double Blind, Controlled, Dose Dependent Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Proanthocyanidin Standardized Whole Cranberry (Vaccinium macrocarpon) Powder on Infections of the Urinary Tract. *Current Bioactive Compounds*. 2011;7:39.
5. Kashif U., Riaz N., Ramasubramanian S.P., Iles D. Urogynaecological complications in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2021;31(2):42–47.
6. Mainini G., Passaro M., Schiattarella A., Franciscis P., Donna M.C.D., Trezza G. Prevention and treatment of cystitis during menopause: efficacy of a nutraceutical containing D-mannose, inulin, cranberry, bearberry, *Olea europaea*, *Orthosiphon* and *Lactobacillus acidophilus*. *Prz Menopausalny*. 2020;19(3):130–134.
7. Schneeberger C., Geerlings S.E., Middleton P., Crowther C.A. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009279.
8. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD000490.
9. *Medical supervision and medical care for women and children in obstetrics and gynecology: a clinic. protocol approved. by order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 19, 2018 No. 17.*
10. *Statistical Yearbook of the Republic of Belarus, 2020.* Ministry of Statistics and Analysis of the Republic of Belarus. Minsk. 2020:384.