

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ БЕРЕМЕННЫХ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Кравченко Е.Н.¹, Куклина Л.В.¹

¹ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Кравченко Елена Николаевна. E-mail: kravchenko.en@mail.ru.

Резюме. Бессимптомная бактериурия (ББ) является одной из наиболее важных и частых проблем, связанных с экстрагенитальной патологией во время беременности. **Цель исследования:** оценить эффективность сочетанной терапии (антибактериальной с проантоцианидами) инфекций мочевых путей при беременности. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 144 беременные с бессимптомной бактериурией (ББ) с определением возбудителя методом культурального исследования мочи. В I группу было включено 72 женщины, которым назначали амоксициллин/клавуланат, во II группу – 72 женщины, которым был назначен цефиксим. Далее каждая группа была разделена на две подгруппы (по 36 человек): IA и IА, IB и IВ. Женщины подгрупп B дополнительно получали проантоцианиды (экстракт плодов клюквы) в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой (витамин С). **Результаты исследования** показали, что лечение ББ беременных антибиотиками с последовательным применением фитотерапии (проантоцианиды в виде экстрактов плодов клюквы в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой) является эффективным. **Выводы.** Полная эрадикация возбудителя с отсутствием персистенции, рецидивов, реинфекции при контрольном культуральном обследовании мочи, наблюдалась у женщин, получавших цефиксим с проантоцианидами в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия беременных, инфекции мочевых путей у беременных.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Бессимптомная бактериурия беременных: оценка эффективности лечения // Women's Clinic. 2022; 2: 10–18.

Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of the effectiveness of treatment

Kravchenko E.N.¹, Kuklina L.V.¹

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

For correspondence: Kravchenko Elena N. E-mail: kravchenko.en@mail.ru.

Summary. Asymptomatic bacteriuria (BB) is one of the most important and frequent problems associated with extragenital pathology during pregnancy. **Objective:** to evaluate the effectiveness of combined therapy (antibacterial with proanthocyanidins) of urinary tract infection during pregnancy. **Patients and methods:** The study included 144 pregnant women with asymptomatic bacteriuria (BB with) by determining the pathogen by urine culture. Group I included 72 women who were prescribed amoxicillin/clavulanate, group II included 72 women who were prescribed cefixime. Further, each group was divided into 2 subgroups (36 people each): IA and IА, IB and IВ. Subgroup B women additionally received proanthocyanides (cranberry fruit extract), in combination with D-mannose and ascorbic acid (vitamin C). **Results.** Results of the study showed that the treatment of BB pregnant women with antibiotics with the consistent use of phytotherapy (proanthocyanides in the form of cranberry fruit extracts in combination with D-mannose and ascorbic acid) is effective. **Conclusions.** Complete eradication of the pathogen with no persistence, relapses, reinfection during the control culture examination of urine was observed in women who received cefixime with proanthocyanoides in combination with D-mannose and ascorbic acid.

Key words: asymptomatic bacteriuria in pregnant women, urinary tract infections in pregnant women.

For citation: Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of the effectiveness of treatment. Women's Clinic. 2022; 2: 10–18.

Введение

Одной из наиболее важных и частых проблем, связанных с экстрагенитальной патологией во время бе-

ременности, являются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), вызывающие патологические явления, которые при отсутствии лечения, в свою очередь,

приводят к серьезным последствиям, проявляющимся в виде развития акушерской, урологической и перинатальной патологий. Острые и рецидивирующие ИМВП являются распространенными аутоинфекционными заболеваниями, передающимися из желудочно-кишечного тракта. Они поражают мочевыводящие пути либо через рецидивы, либо через персистенцию. Частота ИМВП увеличивается с возрастом и наличием сопутствующих заболеваний [1–4].

Бессимптомная бактериурия (ББ) часто встречается во многих группах населения, включая здоровых женщин и лиц с сопутствующими урологическими аномалиями. *Escherichia coli* является основным уропатогеном, выявляемым в 70–95 % эпизодов ИМВП у беременных [5–10].

Факторами, располагающими к появлению ИМВП при гестации, могут быть повышенный уровень прогестерона, замедленные перистальтика и отток мочи в мочеточниках, растущая матка, некоторое смещение мочевого пузыря и увеличение количества остаточной мочи. В настоящее время многие исследователи вновь обратились к изучению ББ, получив уникальные данные, свидетельствующие о том, что понимание этой проблемы может помочь раскрыть ранее неизвестные патогенетические, иммунные и генные механизмы развития ИМВП, в результате чего будут получены и принципиально новые возможности их эффективного лечения. Это представляется особенно важным в эру повсеместно возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам [11].

С учетом того, что ИМВП являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, для обеспечения надлежащего лечения крайне важно разработать оптимизированные для местных условий рекомендации [12]. За последние 50 лет неоднократно менялись подходы к диагностике и лечению ББ. Большинство европейских и североамериканских руководств по клинической практике рекомендуют скрининг на ББ в качестве рутинного теста при беременности. Беременным женщинам назначается проходить скрининг в виде культурального исследования мочи как минимум один раз в начале беременности (в I триместре) [10].

В других странах, в частности, в руководстве Швейцарского общества гинекологии и акушерства (SSGO) во время беременности систематический скрининг на ББ не рекомендуется, так как по мнению авторов у большинства женщин с ББ не развиваются осложнения при последующем наблюдении, а загрязнение образцов мочи, собранных во время беременности, является обычным явлением. Поэтому рекомендуется лишь информировать пациентов о том, что большинство ИМВП являются самоограничивающимися,

что симптомы можно облегчить с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и что одинаковое время требуется для эрадикации бактерий с помощью антибиотиков или НПВП. Для небеременных женщин с неосложненной ИМП рекомендуется назначение антибиотиков с отсрочкой на 48 часов, дополненное НПВП для облегчения боли. При необходимости назначения антибиотиков через 48 часов или при прямом назначении антибиотиков беременным женщинам следует проводить максимально короткий курс лечения [4].

В тоже время известно, что воздействие некоторых антибиотиков и НПВП в период зачатия может увеличить риск определенных врожденных дефектов. Однако поскольку отдельные врожденные дефекты встречаются редко, решения о лечении должны определяться абсолютными рисками [13]. Так, исследование показало снижение использования антибиотиков у женщин с ИМВП за счет первоначального симптоматического лечения ибупрофеном. Однако эта стратегия лечения не подходит для всех женщин в равной степени, в том числе беременных. Так, вне беременности *Arctostaphylos uva-ursi* (экстракт толокнянки – арбутин) является потенциальной альтернативой лечению [14]. В то же время экстракт толокнянки имеет противопоказание к приему во время гестации, при этом использование больших количеств и длительное применение может спровоцировать обострение воспалительных болезней почек, связанное с длительным раздражением почечных канальцев.

Таким образом, основным методом лечения ББ беременных и гестационного пиелонефрита является антибиотикотерапия (АБТ), которая в большинстве случаев проводится эмпирически. В настоящее время отсутствует консенсус в отношении выбора антимикробного препарата, а также продолжительности лечения при ИМВП у беременных [11]. Большая часть исследований показала, что антибиотикотерапия ББ у беременных должна уменьшить частоту ИМВП у матери и частоту преждевременных родов. Скрининг и лечение ББ во время беременности ассоциировались со снижением частоты пиелонефрита и низкой массы тела при рождении, но имеющиеся доказательства не были актуальными: за последние 30 лет было проведено только одно исследование. Данные клинических испытаний о вреде лечения антибиотиками при бессимптомной бактериурии были ограничены. [15]. Большинство исследований в поддержку лечения ББ было проведено в период с 1950-х по 1980-е гг. Из-за последующих изменений в вариантах лечения ББ и ИМВП применимость результатов этих исследований оказалась под вопросом [10].

Кроме того, необходимо учитывать факт, что неосложненные ИМВП широко распространены в общей практике и обычно лечатся антибиотиками, и это способствует повышению резистентности уропатогенных бактерий. Растет резистентность к пероральным антибиотикам, рекомендуемым в настоящее время для лечения пиелонефрита [16]. В руководстве 2005 г. Американского общества инфекционистов антимикробное лечение ББ было признано важным фактором ненадлежащего использования противомикробных препаратов, что способствует возникновению устойчивости к противомикробным препаратам [17]. Ампициллин и цефалоспорины первого поколения связаны с более высокой бактериальной резистентностью, в то время как цефтриаксон доказал свою высокую эффективность при лечении пиелонефрита из-за низкой бактериальной резистентности [18].

Таким образом, в настоящее время растет интерес к альтернативным или дополнительным методам антибиотикотерапии, особенно при рецидивирующих ИМВП [4]. Представленные данные демонстрируют потребность в дальнейших клинических исследованиях пероральных антибиотиков и альтернативных препаратов для лечения инфекций мочевых путей у беременных.

Цель исследования: оценить эффективность сочетанной терапии (антибактериальной с проантоцианидами в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой) инфекций мочевых путей при беременности.

Пациенты и методы

В исследование были включены 144 беременные с ББ с определением возбудителя методом культурального исследования мочи в концентрации 10^4 КОЕ/мл и более. В I группу были включены 72 женщины, которым назначали амоксициллин/клавуланат (500 мг /125 мг каждые 8 часов, т.е. 3 раза в сутки 7 дней), во II группу также были включены 72 женщины, им был назначен цефиксим (400 мг 1 раз в сутки 7 дней). Беременным было выполнено общеклиническое обследование в первом триместре согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», микробиологическое (культуральное) исследование мочи для выявления роста возбудителя; в динамике беременным с ББ после окончания курса лечения было вновь проведено микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы для подтверждения эффективности антибактериальной терапии (АБТ). Эффективность лечения оценивали по критериям: эрадикация возбудителя, рецидив инфекции,

реинфекция. Далее каждая группа была разделена на равные части на 2 подгруппы (по 36 человек в подгруппе): IA и IА, IB и IB. Женщины подгрупп B дополнительно получали Цистениум® II (биологически активная добавка – БАД) – проантоцианиды (экстракт плодов клюквы) в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой (витамин С) – по 1 таблетке 2 раза в сутки 14 дней после проведенного курса АБТ. Компоненты Цистениум® II нарушают механизм «заселения» бактериями мочевого пузыря, и потому воздействуют непосредственно на причину развития цистита: D-манноза блокирует белок адгезин, без него бактерии не могут прикрепиться к клеткам мочевого пузыря. Проантоцианиды клюквы образуют защитный слой на рецепторах клеток слизистой мочевого пузыря, бактериям больше не к чему крепиться. Витамин С создает среду, непригодную для жизнедеятельности бактерий. Активные компоненты Цистениум® II действуют на одну и ту же «мишень», что повышает эффективность защиты. Эффективность лечения не снижается при длительном приеме, так как у бактерий не формируется устойчивость (резистентность) к действию растительных компонентов.

Исследовательские группы были идентичны по возрасту, паритету, наличию экстрагенитальной патологии, выделенным возбудителям, при этом основным микроорганизмом был грамотрицательный аэроб *E. coli*. Первый посев в динамике после лечения делали через 7–9 суток, второй – через 29–36 суток после окончания проведенной терапии. Под полной эрадикацией возбудителя понимали стерильные посевы мочи или наличие бактерий в моче в концентрации менее 10^2 КОЕ/мл в течение всего наблюдения за беременной. Под персистенцией инфекции понимали выявление того же возбудителя в моче в концентрации 10^2 КОЕ/мл и более (культуральный контроль через 7–9 дней). Под бактериологическим рецидивом инфекции понимали выявление того же возбудителя в моче в концентрации 10^2 КОЕ/мл и более (контроль в динамике через 29–36 дней), под реинфекцией – обнаружение нового вида бактерий в моче в концентрации 10^2 КОЕ/мл и более во время любого посещения. Статистическую обработку данных проводили с помощью известных методов медицинской статистики, в частности анализа четырехпольной таблицы критерия хи-квадрата.

Результаты исследования и обсуждение

Полной эрадикации возбудителя в течение всей динамики наблюдения удалось достигнуть лишь в подгруппе II B (табл. 1). Эффективность лечения 66,7 % выявлена в подгруппе IA, 77,7 % – в подгруппе IА,

Растительный комплекс с D-маннозой для защиты мочевыводящих путей в период беременности и лактации



SYSTEMIUM ЦИСТЕНИУМ® II



Цистениум II при включении в комплексную терапию рецидивирующего цистита:¹

- снижает вероятность развития рецидивов,
- повышает эффективность антибактериальной терапии.



Можно применять при бессимптомной бактериурии без рисков побочных эффектов.¹



Разрешен беременным и детям с 7 лет



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
www.cystenium.ru

АКВИОН | Доказанная эффективность

СРР № RU.77.99.11.003.R.003791.10.19 от 16.10.2019 г. Реклама.

¹ Нашивочникова Н. А., Леанович В. Е. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных // Урология. – 2020. – №5. – С. 33–36.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 1. Сравнение эффективности лечения бессимптомной бактериурии у беременных монотерапией АБП и в сочетании с проантоцианидами

Результаты лечения	Исследовательские группы, n (%)				Уровень значимости (между группами)			
	IA n = 36	I Б n = 36	II А n = 36	II Б n = 36	p1	p2	p3	p4
Эрадикация возбудителя	23 (66,7)	29 (80,6)	28 (77,7)	36 100	0,195	0,006	0,115	0,587
Персистенция инфекции	8 (22,2)	6 (16,6)	6 (16,6)	0 (0,0)	0,552	0,010	0,552	0,011
Рецидив инфекции	11 (30,5)	5 (13,8)	4 (11,1)	0 (0,0)	0,043	0,021	0,089	0,040
Реинфекция	4 (11,1)	1 (2,8)	2 (5,5)	0 (0,0)	0,394	0,314	0,165	0,152

Примечание: p1 – достигнутый уровень значимости рассчитан между группами IA и IIА; p2 – уровень значимости между группами IБ и IIБ; p3 – между группами IA и IБ; p4 – между группами IIА и IIБ.

80,6 % – в подгруппе IБ. Персистенция возбудителя в результатах культурального исследования в динамике на 7–8 сутки после антибактериальной терапии (АБТ) была выявлена у 22,2 % беременных, пролеченных амоксициллин/клавуланатом (подгруппа IA) и у 16,6 % пациенток, принимавших цефиксим (подгруппа II А). Бактериологический рецидив в динамике через 28–35 суток отмечен у 30,5 % беременных группы IA, 11,1 % пациенток группы IIА. Реинфекция была обнаружена в 11,1 % наблюдений группы IA и в 5,5 % – группы IБ.

С учетом того факта, что в соответствии с регламентирующими документами лечение ИМВП у беременных, в том числе бессимптомной бактериурии, рекомендуется проводить в комплексе с препаратами растительного происхождения с антисептическим действием (фитотерапия), а также учитывая, что эрадикация возбудителя в обеих группах была неполной, далее была оценена эффективность этих же препаратов с последующим применением проантоцианидов (экстракт плодов клюквы) в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой (витамин С). Лучших результатов, т. е. полной эрадикации возбудителя (отсутствие роста бактерий в моче до конца гестации) удалось достигнуть в подгруппе II Б, при этом в этой группе не наблюдалось и реинфекции. В подгруппе II А, где применение амоксициллин/клавулановой кислоты сопровождалось лечением проантоцианидами эффективность достигла 80,6 %. В целом, при АБТ без последующего применения фитотерапии эффективность в группе I составляла 72,2 %, в группе II – 88,8 %, т. е. на 16,6 % выше. Отсутствие стойкого бактериального ответа (персистенция инфекции, бактериологический рецидив) или реинфекция наблюдались чаще в подгруппе IA, где лечение было в виде монотерапии амоксициллин/клавулановой кислотой.

Выводы

Результаты исследования показали, что лечение бессимптомной бактериурии беременных антибиотиками с последовательным применением фитотерапии (проантоцианидов в виде экстрактов плодов клюквы в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой) является эффективным. Полная эрадикация возбудителя с отсутствием персистенции, рецидивов, реинфекции при контрольном культуральном обследовании мочи, наблюдалась у женщин, получавших цефиксим с проантоцианидами в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Борзенкова Е.А., Коханова Д.А., Жилиева Д.В. Бессимптомная бактериурия и ее влияние на течение беременности и родов // Аллея науки. 2019. Т. 1. № 11 (38): 65–67.
2. Васечко Е.С., Павлов М.Ю. Бессимптомная бактериурия // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021; № 4 (6): 56–61.
3. Волгина Г.В., Фролова Н.Ф. Бессимптомная бактериурия у беременных: эволюция общепринятых взглядов // Терапия. 2020. Т. 6. № 1 (35): 104–111.
4. Betschart C, Albrich WC, Brandner S, et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. Swiss Med Wkly. 2020 May 4; 150:w20236. doi: 10.4414/sm.w.2020.20236. PMID: 32365216.
5. Зиганшин А.М., Ящук А.Г., Кулавский В.А., и др. Бессимптомная бактериурия у беременных //

- Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019; № 5: 86–93.
6. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Кубарев Д.В. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. Диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. 2013; № 4: 29–32.
 7. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А. Особенности течения гестации и родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт лечебных аспектов // Гинекология. 2014; №2: 78–81.
 8. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Наумкина Е.В. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных // Мать и дитя в Кузбассе. 2014; № 2: 66–70.
 9. Сатыбалдин Д.А., Кравченко Е.Н., Вотрина И.Р. Бессимптомная бактериурия беременных, опыт лечения в БУЗОО ГКПЦ г. Омска // Мать и дитя в Кузбассе. 2018; № 1 (72): 11–13.
 10. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2016. Nov 2; 16(1): 336. doi: 10.1186/s12884-016-1128-0. PMID: 27806709; PMCID: PMC5093995.
 11. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., и др. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда // Медицинский совет. 2017; № 19: 162–167.
 12. Choe HS, Lee SJ, Yang SS, et al. Committee for Development of the UAA-AAUS Guidelines for UTI and STI. Summary of the UAA-AAUS guidelines for urinary tract infections. Int J Urol. 2018. Mar; 25(3):175–185. doi: 10.1111/iju.13493. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193372.
 13. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, et al. The National Birth Defects Prevention Study. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary

- tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016. Nov; 106 (11): 940–949. doi: 10.1002/bdra.23570. PMID: 27891788; PMCID: PMC5225492.
14. Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, et al. Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. BMC Complement Altern Med. 2018. Jul 3; 18 (1): 203. doi: 10.1186/s12906-018-2266-x. PMID: 29970072; PMCID: PMC6029138.
 15. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2019. Sep 24; 322 (12): 1195–1205. doi: 10.1001/jama.2019.10060. PMID: 31550037.
 16. Cattrall JWS, Robinson AV, Kirby A. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018. Dec 37(12): 2285–2291. doi: 10.1007/s10096-018-3371-y. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30191339.
 17. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019. May 2; 68 (10): 1611–1615. doi: 10.1093/cid/ciz021. PMID: 31506700.
 18. Zanatta DAL, Rossini MM, Trapani Júnior A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017. Dec 39 (12): 653–658. English. doi: 10.1055/s-0037-1608627. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29179243.

Информация об авторах

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии 1, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон рабочий: +7 (3812) 230-293. Телефон мобильный: +7 (913) 620-81-62. E-mail: kravchenko.en@mail.ru.

Куклина Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии 1, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон мобильный: +7 (908)103-22-22. E-mail: kuklinalara@mail.ru.