

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-124-128>

Предварительные результаты проспективного сравнительного неинтервенционного исследования по лечению бессимптомной бактериурии у беременных

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Шкодкин^{1,2}, Н.А. Флигинских³, Н.В. Ждановская³, Л.Ф. Ли³, Е.Ю. Юстицкая⁴, М.М. Есина⁴, С.В. Федоренко⁵

¹ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; д. 8/9 ул. Некрасова, Белгород, 308007, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; д. 85, ул. Победы, Белгород, 30801, Россия

³ ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», Женская консультация №7; д. 46 ул. Губкина, Белгород, Россия

⁴ ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», Женская консультация №8; д. 48Б ул. Есенина, Белгород, Россия

⁵ ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», Женская консультация №1; д. 95А пр. Белгородский, Белгород, Россия

Контакт: Шкодкин Сергей Валентинович, shkodkin-s@mail.ru

Аннотация:

Введение. За последние три десятилетия взгляды на диагностику и лечение бессимптомной бактериурии у беременных не претерпели каких-либо изменений. Однако большинство рандомизированных клинических исследований, касающихся терапии беременных данной нозологией имеют низкое методологическое качество и относятся к периоду 60-80-х годов. С тех пор резко изменились протоколы диагностики и лечения, поэтому качество доказательной базы является низким. В последнем скандинавском исследовании более высокого методологического качества не отмечено столь очевидного благотворного влияния антибиотикотерапии у беременных с бессимптомной бактериурией.

Материал и методы. Данная публикация посвящена промежуточным результатам исследования, в котором проанализирована эффективность и безопасность лекарственного препарата Канефрон® Н при лечении бессимптомной бактериурии у 29 беременных в возрасте от 22 до 34 лет на сроках гестации 14-28 недель. При включении в исследование, а также на 14, 30 и 60 сутки выполняли следующий лабораторный контроль: анализ мочи общий, бактериологическое исследование мочи, клинический анализ влагалищных мазков, анализ микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты исследования. В группе наших пациенток распределения по возрасту и сроку гестации отличались от нормального, средние значения представлены медианой и составили 29 лет и 14 недель, соответственно. Повторнородящие составили 44,8% (13 женщин). Всего в диагностически значимом титре выделено 35 микроорганизмов. Большую часть традиционно составили представители семейства Enterococcaceae – 57,1%. Медиана пиурии при включении в исследование составила 2,5 в мкл и только у 10,3% превысила референтные значения. Клиническое исследование влагалищных мазков не выявило воспалительных изменений. Однако оценка микрофлоры влагалища показала наличие дисбиоза за счет увеличения количества облигатно-анаэробной микрофлоры у 58,6% и кандидоза влагалища у 10,3% беременных. Через 2 месяца у 28 беременных, оставшихся в исследовании, не отмечено эпизодов симптоматической мочевой инфекции. На фоне терапии растительным препаратом отмечено снижение диагностически значимой бактериурии и признаков воспалительного процесса у всех пациенток. Дисбиоз влагалища сохранялся только у 10,7% беременных ($p > 0,05$).

Заключение. Нами получены обнадеживающие результаты применения препарата Канефрон® Н у пациенток с бессимптомной бактериурией беременных. Сравнительные результаты применения антибактериальных средств и Канефрона® Н будут проанализированы в следующей публикации, на основании которой будут сделаны окончательные выводы о целесообразности применения растительных лекарственных средств для контроля бактериурии у беременных. Для получения доказательной базы рекомендательного уровня целесообразно увеличение числа наблюдений.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия; беременность; инфекция мочевыводящих путей; терапия растительными препаратами.

Для цитирования: Шкодкин С.В., Флигинских Н.А., Ждановская Н.В., Ли Л.Ф., Юстицкая Е.Ю., Есина М.М., Федоренко С.В. Предварительные результаты проспективного сравнительного неинтервенционного исследования по лечению бессимптомной бактериурии у беременных. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(1):124-128, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-124-128>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-124-128>

Primary results of a prospective comparative non-interventional study for the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women

CLINICAL STUDY

S.V. Shkodkin^{1,2}, N.A. Fliginikh³, N.V. Zhdanovskaya³, L.F. Li³, E.Yu. Yustitskaya⁴, M.M. Esina⁴, S.V. Fedorenko⁵

¹ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 8/9 st. Nekrasov, Belgorod, 308007, Russia

² Belgorod State National Research University, 85, st. Pobedy, Belgorod, 30801, Russia

³ City polyclinic of the city of Belgorod, Antenatal clinic No. 7, 46 st. Gubkina, Belgorod, Russia

⁴ City polyclinic of the city of Belgorod, Antenatal clinic No. 8, 48B st. Yesenin, Belgorod, Russia

⁵ City polyclinic of the city of Belgorod, Antenatal clinic No. 1, 95A Belgorodsky Ave., Belgorod, Russia

Contacts: Sergey V. Shkodkin, shkodkin-s@mail.ru

Summary:

Introduction. Over the past three decades, the views on the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women have not undergone any changes. However, the majority of randomized clinical trials concerning the treatment of patients with this nosology are of low methodological quality and date back to the 60-80s. Since then, diagnostic and treatment protocols have changed dramatically, so the quality of the evidence base is low. In a recent Scandinavian study of higher methodological quality, there was no clear benefit of antibiotic therapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

Material and methods. This publication is devoted to the interim results of a study that analyzed the efficacy and safety of herbal medicinal product Canephron® N in the treatment of asymptomatic bacteriuria in 29 pregnant women aged 22 to 34 years at a gestation period of 14-28 weeks. When included in the study, as well as on days 14, 30 and 60, the following laboratory control was performed: general urine analysis, urine bacteriological examination, clinical analysis of vaginal smears, analysis of vaginal microbiota by quantitative PCR

Results. In the group of our patients, the distributions by age and gestational age differed from normal, the mean values are presented by the median and were 29 years and 14 weeks, respectively. Already had children – 13 (44.8%) women. In total, 35 microorganisms were isolated in a diagnostically significant titer. Most of the representatives of the Enterococcaceae family were traditionally 57.1%. At the time of inclusion, the median pyuria was 2.5 μ l and exceeded the reference values only in 10.3% of patients. Clinical examination of vaginal smears revealed no inflammatory changes. However, an assessment of the vaginal microbiota showed the presence of dysbiosis due to an increase in the amount of obligate-anaerobic microflora in 58.6% and vaginal candidiasis in 10.3% of pregnant women. After 2 months, the 28 pregnant women remaining in the study had no episodes of symptomatic urinary infection. During the herbal drug therapy, there was a decrease in diagnostically significant bacteriuria and signs of the inflammatory process in all patients. The frequency of vaginal dysbiosis was recorded in 10.7% of pregnant women ($p>0,05$).

Conclusion. Thus, our preliminary results shows that the use of Canephron N in pregnant women with asymptomatic bacteriuria (ABU) may be an effective alternative approach comparing the use of antibiotics. The treatment with Canephron N promotes the normalization of the urinary tract microflora and save the intactness of the saprophytic flora, in contrast to antibacterial drugs, and this is especially important in the paradigm of the antibiotics stewardship and the fight against growing antibiotic resistance. Comparative results of the use of antibacterial agents and Canephron N will be analyzed in the next publication, on the basis of which final conclusions will be drawn about the advisability of using herbal medicines to control bacteriuria in pregnant women

Conclusion. We have obtained encouraging results from the use of Canephron-N® in patients with asymptomatic bacteriuria in pregnant. To obtain an evidence base of a recommendatory level, it is advisable to increase the number of observations.

Key words: asymptomatic bacteriuria; pregnancy; urinary tract infection; herbal therapy.

For citation:

Shkodkin S.V., Fliginskikh N.A., Zhdanovskaya N.V., Li L.F., Yustitskaya E.Yu., Esina M.M., Fedorenko S.V. Primary results of a prospective comparative non-interventional study for the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(1):124-128, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-124-128>

ВВЕДЕНИЕ

За последние три десятилетия взгляды на диагностику и лечение бессимптомной бактериурии (ББУ) у беременных не претерпели каких-либо кардинальных изменений [1, 2]. Однако этого нельзя сказать о подходах к ведению ББУ у таких категорий как:

- дети, в том числе грудного возраста;
- женщины вне беременности до периода менопаузы, или женщины в постменопаузе;
- пожилые, проживающие в домах престарелых;
- пожилые пациенты с функциональными и/или когнитивными нарушениями;
- пациенты с диабетом;
- пациенты после пересадки почки и других солидных органов;
- пациенты с нейтропенией высокого риска;
- пациенты с травмами спинного мозга;
- пациенты с катетером в мочевых путях;
- пациенты, идущие на плановую неурологическую операцию;
- пациенты, которые готовятся к имплантации искусственного мочевого сфинктера или протеза полового члена;
- пациенты с нейрогенными нарушениями мочеиспускания и рецидивирующей инфекцией мочевых путей.

Теперь все эти категории пациентов не требуют проведения скрининга или лечения уже выявленной ББУ [1, 2]. В исследованиях, на основании которых были сделаны вышеупомянутые рекомендации, было пока-

зано негативное влияние антибиотикотерапии и, соответственно, протективное действие ББУ для этих групп пациентов [3-6]. Российские клинические рекомендации по урологии и Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2020 г.», ориентируясь на Рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology Guidelines 2020) и Американской ассоциации по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America Guidelines 2019), предлагают для беременных проводить скрининг, а при выявлении антибактериальную терапию ББУ [7, 8]. Зарубежные рекомендации базируются на результатах 12 рандомизированных исследований, в которых было показано протективное влияние такого подхода у беременных [9-20]. В частности – снижение риска симптоматической инфекции мочевых путей [9, 11, 13, 16, 18], преждевременных родов [17, 18, 20] и рождения детей с низкой массой тела [9, 11-14, 17, 20]. Однако рабочая группа акцентирует внимание на том, что эти исследования имеют низкое качество и были выполнены в 60-80 годах прошлого столетия, что делает их достоверность дискуссионной [1]. Напротив, скандинавское исследование 2015 года, с хорошим методологическим качеством, не нашло преимуществ в лечении ББУ у беременных [21].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н, в лечении и профилактике бессимптомной бактериурии у беременных по сравнению с антибиотикотерапией. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое исследование выполнено как проспективное сравнительное наблюдательное когортное. Исследуемая популяция включала беременных на сроке гестации 14 недель и более, которым был подтвержден диагноз ББУ. Пациентки были разделены на три группы: в первых двух назначалась антибиотикотерапия: цефиксим по одной таблетке (400 мг) 1 раз в день 7 дней и фосфомицина трометамол 3,0 г однократно соответственно (планируемое число пациентов первой и второй групп – 30 человек в каждой, набор в группы продолжается). В третью (n=29) вошли пациентки, отказавшиеся от использования антибиотиков, которым был назначен препарат Канефрон® Н по две таблетки 3 раза в день в течение месяца. Исследование проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 года № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и было одобрено Локальным этическим комитетом НИУ БелГУ. К критериям включения, кроме указанного выше срока гестации, отнесены установленный диагноз ББУ на основании двукратного выявления одного микроорганизма в бактериологическом исследовании мочи, выполненном с интервалом не менее суток, титром бактериурии более 10^5 КОЕ/мл и подписание пациенткой информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: мочекаменная болезнь (МКБ); реконструктивные операции на мочевых путях; в анамнезе иммунодефицит; диагностированный до беременности с проведенной антибактериальной терапией за 4 недели до выявления ББУ; хронический алкоголизм или наркомания; психические заболевания; острая или хроническая почечная недостаточность любой степени выраженности; наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; которые могли повлиять на проведение исследования.

Данная публикация посвящена промежуточным результатам исследования, в которых проанализированы данные, полученные в третьей группе пациенток – эффективность и безопасность препарата Канефрон® Н у 29 беременных в возрасте от 22 до 34 лет на сроках гестации 14-28 недель. С целью профилактики симптоматической инфекции мочевых путей кроме растительного препарата беременным был рекомендован питьевой режим (выпивать не менее 2,5 литров жидкости в сутки) и постуральный дренаж в коленно-локтевом положении не менее 4 раз в сутки по 10-15 минут.

При включении в исследование, а так же на 14, 30 и 60 сутки или при развитии симптоматической инфекции, выполняли следующие лабораторные исследования: анализ мочи общий, анализ мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи, клинический анализ

влагалищных мазков, оценка состояния микробиоты влагалища при помощи количественной полимерной цепной реакции (ПЦР) методикой «Фемофлор-16». При наличии бактериального вагиноза или при его развитии после антибактериальной терапии использовали интравагинальный пробиотик Лактожиналь, 1 капсула утром и вечером на протяжении 7 дней. При выявлении грибковой инфекции вопрос о терапии и дополнительных методах обследования решался индивидуально исходя из клинической ситуации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе обследованных пациенток распределение по возрасту и сроку гестации отличалось от нормального, средние значения представлены медианой и составили соответственно 29 лет и 14 недель. Повторнородящие составили 44,8% (13 человек). Все пациентки указали как минимум на один эпизод симптоматической мочевой инфекции в анамнезе, однако с момента последней манифестации прошло более года.

Всего от 29 беременных при двукратном бактериологическом исследовании было выделено 35 микроорганизмов в диагностически значимом титре. Большую часть традиционно составили представители семейства *Enterococcaceae* – 57,1%, при этом лидирующая позиция принадлежала *Ent. faecalis* – 31,4%, с небольшим отставанием на втором по частоте месте расположилась *E. coli* – 25,7%. Следующую позицию занял грамм-положительный стрептококк – *Str. agalactiae* с частотой выявляемости 17,1%. Далее одинаково часто (8,6%) регистрировали *Kl. pneumoniae* и *Staph. haemolyticus*, три микроорганизма, обнаруженные однократно составили группу прочие (*Pseud. aeruginosae*, *Ent. cloacae*, *Str. vestibularis*) (рис. 1). Несмотря на такой спектр микрофлоры, частота антибиотикорезистентности была низкой – выявлена только у

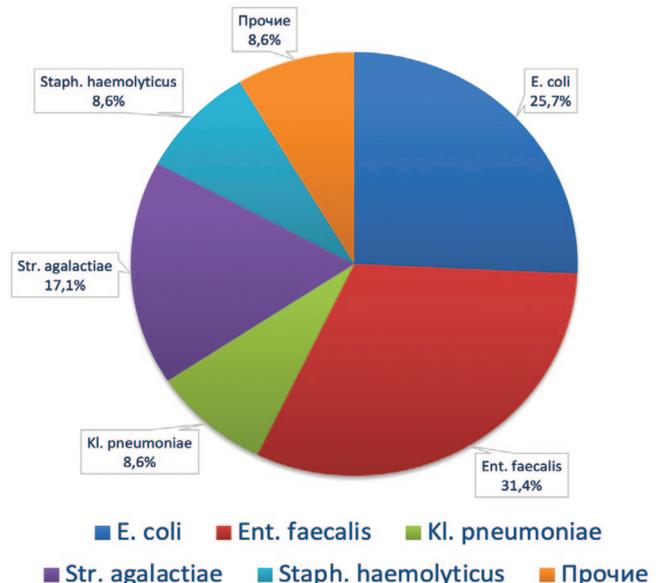


Рис. 1. Этиология бессимптомной бактериурии у беременных
Fig. 1. Etiology of asymptomatic bacteriuria in pregnant women

5 (14,3%) штаммов бактерий и не более, чем к одному препарату. При включении в исследование пиурия отмечалась только у 3 (10,3%) беременных у остальных женщин этот показатель находился в диапазоне 0,5 – 8 в мкл, медиана составила 2,5 в мкл. При исследовании влагалищных мазков воспалительных изменений в цитограммах свода влагалища и шейки матки выявлено не было. Однако оценка микробиоты влагалища при помощи ПЦР («Фемофлор-16») показала наличие дисбиоза за счет увеличения количества облигатно-анаэробной микрофлоры у 17 (58,6%) и кандидоза влагалища у 3 (10,3%) беременных. Этим 20 (69%) пациенткам к плану лечения был добавлен Лактожиналь по приведенной выше схеме, в случаях кандидоза – нистатин местно в свечах на 7 дней.

Бактериологическое исследование мочи на 14 суток выявило наличие бактериурии у 12 (41,4%) беременных с сохранением исходного видового состава. Однако титр находился в диапазоне 10^{2-4} КОЕ/мл, что достоверно ниже референтного значения 10^5 КОЕ/мл ($p < 0,001$). При контрольном исследовании мочи и влагалищных мазков не было обнаружено повышенного содержания лейкоцитов. Частота дисбиоза влагалища за счет облигатно-анаэробной микрофлоры составила 17,2% ($p < 0,01$).

К 30 суткам наблюдения лишь у одной пациентки была выделена исходная флора – *Str. agalactiae*, но в достаточно большом титре – 10^6 КОЕ/мл без факторов антибиотикорезистентности. От предложенного курса антибиотикотерапии пациентка отказалась, ей вне регламента исследования был продолжен курс терапии лекарственным растительным препаратом Канефрон еще на месяц. Бактериологические исследования на 45 и 60 сутки не выявили роста микрофлоры. Кроме того, еще у 5 (17,2%) пациенток при бактериологическом исследовании выявлена спорадическая флора, отличная от той, которая имела место при включении в исследование. Данный факт нами объяснен как контаминация с наружных половых органов. Показатели лейкоцитурии и содержание лейкоцитов во влагалищных мазках не выходили за рамки референтных значений. Частота дисбиоза влагалища сократилась с 5 до 3 (10,3%) наблюдений ($p < 0,05$).

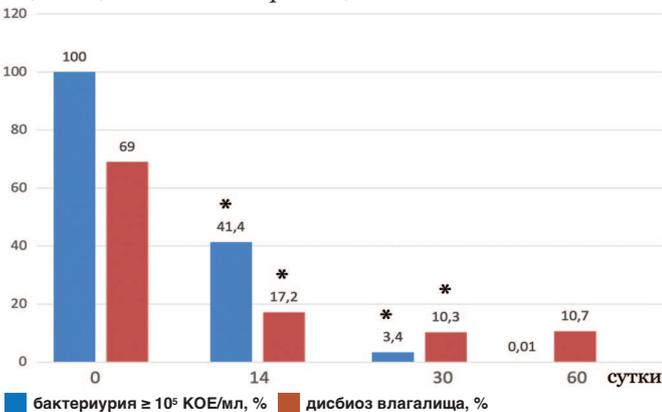


Рис. 2. Динамика бессимптомной бактериурии и дисбиоза влагалища у беременных на фоне терапии препаратом Канефрон® Н
 * различия достоверны по сравнению с предыдущей контрольной точкой, $p < 0,05$.
 Figure: 2. Dynamics of asymptomatic bacteriuria and vaginal dysbiosis in pregnant women during therapy with Canephron® N
 * differences are significant compared to the previous checkpoint, $p < 0,05$

К 60 суткам исследования у 28 беременных, оставшихся в исследовании, не отмечено эпизодов симптоматической мочевой инфекции. Бактериологическое исследование не выявило диагностически значимой бактериурии, у 6 (21,4%) пациенток, отличных от предыдущей контрольной точки, зарегистрирована спорадическая флора в моче, которая так же расценена как контаминация. Клинические исследования мочи и влагалищных мазков не выявили признаков воспалительного процесса. Частота дисбиоза влагалища осталась на прежнем уровне у тех же 3 (10,7%) беременных ($p > 0,05$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание внушительный средний возраст и преобладание первородящих в группе пациенток с бессимптомной бактериурией. Вероятно, ББУ у этой категории пациенток является причиной отягощенного урологического анамнеза в отношении инфекций мочевых путей. С другой стороны, не имея группы контроля с аналогичным возрастом и сроком гестации, нельзя однозначно утверждать, что указание на симптоматическую инфекцию мочевых путей в анамнезе коррелирует с частотой бессимптомной бактериурии. Интересен микробактериальный пейзаж, выявленный нами при обследовании беременных с ББУ, такой низкий процент *E.coli* не был зарегистрирован ни в зарубежных, ни в отечественных исследованиях, в том числе у пациентов с нозокомиальной флорой, описанных в многоцентровом исследовании «Дармис-2018» [22, 23]. С другой стороны, факт симптоматической инфекции мочевых путей в анамнезе подразумевает проведение этиотропной терапии, что могло отразиться на микробиоте мочи и влагалища, в последнем случае, как вероятного источника инфицирования мочевых путей [21, 23]. Мы проследили прямую корреляцию между частотой патологии влагалищного биотопа и ББУ (рис. 2). Это укладывается в классические взгляды на патогенез развития инфекции мочевых путей у женщин.

На фоне терапии препаратом Канефрон® Н отмечено снижение числа диагностически значимой бактериурии ($p > 0,05$) и отсутствие эпизодов симптоматической инфекции мочевых путей у всех женщин. Помимо этого, показано снижение частоты дисбиоза влагалища с 69% до 10,7% ($p > 0,05$). Значимых нежелательных явлений на фоне лечения зарегистрировано не было. Полученные нами данные подтверждают результаты, описанные в работе К.Л. Локшина по эффективности и хорошей переносимости этого растительного препарата у беременных с ББУ [24].

К спорным вопросам стоит отнести то, как интерпретировать бактериурию менее чем 10^5 КОЕ/мл. Мы исходили из того положения, что если высевался тот же микроорганизм, что и при включении в исследование, то данный результат считали положительным по выявлению ББУ. И, напротив, наличие немногочисленных колоний, микст инфекции, расценивали как контаминацию с

наружных половых органов, особенно при наличии дисбиоза влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами предварительные результаты позволяют предположить, что применение препарата Канефрон® Н у беременных с ББУ может явиться действенной альтернативой использования антибиотиков. Назначение Канефрона Н способствует нормализации мик-

рофлоры мочевых путей и сохраняет интактность сапрофитной флоры в отличие от антибактериальных препаратов, что особенно актуально в парадигме разумного использования антибактериальных средств и борьбы с растущей антибиотикорезистентностью. Сравнительные результаты применения антибактериальных средств и Канефрона Н будут проанализированы в следующей публикации, на основании которой будут сделаны окончательные выводы о целесообразности применения растительных лекарственных средств для контроля бактериурии у беременных. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Koves B, et al. Guidelines of European Association of Urology. Urological infections. Update March 2020; P. 10-11. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Guidelines of Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011 Mar 1;52(5):e103-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021042>.
- Silver SA, Baillie L, Simor AE. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009;20(4):107-11. <https://doi.org/10.1155/2009/702545>.
- Sunden F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol* 2010;184(1):179-85. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.024>.
- Cooper FP, Alexander CE, Sinha S, Omar MI. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7(7):CD011115. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011115.pub2>.
- Урология. Российские клинические рекомендации; под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017;544 с. [Urology. Russian clinical guidelines; ed. Y.G. Alyeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: Medforum, 2017;544 s. (In Russian)].
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации 2017;70 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii—Federal clinical guidelines* 2017;70 s. (In Russian)].
- Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111(3):441-62. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(71\)90793-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(71)90793-9).
- Elder HA, Santamarina BA, Smith SA, Kass EH. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*, 1966(6):142-8.
- Gold EM, Traub FB, Daichman I, Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966;27(2):206-9.
- Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med* 1962(56):46-53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-56-1-46>.
- Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;1(7382):395-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(65\)90001-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(65)90001-2).
- Little PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966;2(7470):925-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90534-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90534-4).
- Mulla N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1960(16):89-92.
- Pathak UN, Tang K, Williams LL, Stuart KL. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis* 1969 Jul;120(1):91-103. <https://doi.org/10.1093/infdis/120.1.91>.
- Robertson JG, Livingstone JR, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968 Jan;75(1):59-65. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1968.tb00121.x>.
- Thomsen AC, Morup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;1(8533):591-3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)90234-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)90234-0).
- Williams GL, Campbell H, Davies KJ. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J* 1969;3(5664):212-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5664.212>.
- Wren BG. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust* 1969(2):596.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1324-33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- Палагин И.С., Сухоруклова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепапова Т.С., Козлов Р.С., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019;21(2):134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study «DARMIS-2018. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya—Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2019;21(2):134-146. (In Russian)].
- Локшин К. Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н бессимптомной бактериурии у беременных. *Урология* 2018(3):54-57 <https://doi.org/10.18565/urology.2018.3.54-57>. [Lokshin K.L. Comparative efficacy of standard antibiotic therapy and therapy with Canephron N for asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Urologiya=Urology* 2018(3):54-57 <https://doi.org/10.18565/urology.2018.3.54-57>. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Шкодкин С.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач уролог урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; Белгород, Россия; shkodkin-s@mail.ru; РИНЦ AuthorID 482598

Флигинских Н.А. – акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией №7; Белгород, Россия

Ждановская Н.В. – акушер-гинеколог женской консультации №7; Белгород, Россия

Ли Л.Ф. – акушер-гинеколог женской консультации №7; Белгород, Россия

Юстицкая Е.Ю. – акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией №8; Белгород, Россия

Есина М.М. – акушер-гинеколог женской консультации №8; Белгород, Россия

Федоренко С.В. – акушер-гинеколог женской консультации №1; Белгород, Россия

Вклад авторов:

Шкодкин С.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи, 40%

Флигинских Н.А. – статистическая обработка, написание статьи, 10%

Ждановская Н.В. – сбор и обработка материала, 10%

Ли Л.Ф. – сбор и обработка материала, 10%

Юстицкая Е.Ю. – сбор и обработка материала, 10%

Есина М.М. – сбор и обработка материала, 10%

Федоренко С.В. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке компании «Бионорика СЕ».

Статья поступила: 31.01.21

Принята к публикации: 01.03.21

Information about authors:

Shkodkin S.V. – Dr. Sc., Department of Hospital Surgery Professor of the Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», urologist Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Ioasafa; Belgorod, Russia; shkodkin-s@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2495-5760>

Fliginskikh N.A. – head of the antenatal clinic No. 7; obstetrician-gynecologist; Belgorod, Russia

Zhdanovskaya N.V. – obstetrician-gynecologist at antenatal clinic No. 7; Belgorod, Russia

Li L.F. – obstetrician-gynecologist, antenatal clinic No. 7; Belgorod, Russia

Yustitskaya E.Yu. – head of the antenatal clinic No. 8; obstetrician-gynecologist; Belgorod, Russia

Esina M.M. – obstetrician-gynecologist at antenatal clinic No. 8; Belgorod, Russia

Fedorenko S.V. – obstetrician-gynecologist at antenatal clinic No. 1; Belgorod, Russia

Authors' contributions:

Shkodkin S.V. – research concept and design, statistical processing, writing an article, 40%

Fliginskikh N.A. – statistical processing, article writing, 10%

Zhdanovskaya N.V. – collection and processing of material, 10%

Lee L.F. – collection and processing of material, 10%

Yustitskaya E.Yu. – collection and processing of material, 10%

Esina M.M. – collection and processing of material, 10%

Fedorenko S.V. – collection and processing of material, 10%

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

Financing. The research was carried out with the financial support of the company «Bionorika SE».

Received: 31.01.21

Accepted for publication: 01.03.21