



Бурьяк Д.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Эффективность комбинированной терапии бессимптомной бактериурии у беременных: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 31.03.2025

Принята: 07.04.2025

Контакты: dburyak@mail.ru

Резюме

Бессимптомная бактериурия является распространенным состоянием у беременных, особенно при наличии факторов риска инфекций мочевых путей. Несмотря на эффективность антибактериальной терапии, значимой проблемой лечения бактериурии у беременных является высокая частота рецидивов. В данном исследовании оценивалась эффективность и безопасность комбинированного лечения бессимптомной бактериурии у беременных фосфомицином и комплексным фитопрепаратом по сравнению с монотерапией фосфомицином. В исследование были включены 57 пациентов, которые были рандомизированы в две группы: одна получала только фосфомицин ($n=26$), вторая – фосфомицин в сочетании с комплексным фитопрепаратом ($n=31$). Основным критерием эффективности была частота рецидивов бактериурии через 12 недель, вторичными показателями – время до рецидива, микробиологическая эрадикация, частота развития симптомного инфекционного процесса, потребность в повторном курсе антибиотикотерапии, частота нежелательных явлений и изменения качества жизни, оцененные с использованием опросника SF-36. Результаты показали, что комбинированное лечение значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с монотерапией (16,1% против 42,3%, $p=0,03$). Среднее время до рецидива составило $41,2 \pm 9,6$ дня в группе фосфомицина и $63,5 \pm 7,8$ дня в группе комбинированного лечения ($p=0,02$), что подтверждено анализом Каплана – Мейера. На 7-й и 14-й день после лечения микробиологическая эрадикация была достоверно выше в группе комбинированного лечения ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). Симптомный инфекционно-воспалительный процесс в течение 12 недель развился у 9,7% пациентов в группе монотерапии и у 3,2% пациентов в группе комбинированного лечения ($p=0,05$). Потребность в повторном курсе антибиотикотерапии была ниже при комбинированной терапии (3,2% против 15,4%, $p=0,04$). Частота нежелательных явлений также оказалась ниже в группе комбинированного лечения (3,2% против 19,2%, $p=0,03$), что свидетельствует о лучшей переносимости. Анализ показателей качества жизни по опроснику SF-36 выявил более выраженное улучшение в группе комбинированной терапии ($18,2 \pm 3,6$ против $12,4 \pm 4,1$, $p=0,01$). Таким образом, добавление комплексного фитопрепарата к фосфомицину при лечении бессимптомной бактериурии позволяет снизить частоту рецидивов, увеличить время до рецидива,

повысить эффективность эрадикации бактерий, уменьшить потребность в повторной антибиотикотерапии и улучшить качество жизни пациентов при хорошей переносимости лечения. Данные результаты подчеркивают перспективность комбинированного подхода и необходимость дальнейших исследований для подтверждения полученных выводов в более масштабных клинических исследованиях.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременность, фосфомицин, фитотерапия, комплексный фитопрепарат, рецидив бактериурии, микробиологическая эрадикация, антибиотикотерапия, качество жизни

Buryak D.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Efficacy of Combined Therapy for Asymptomatic Bacteriuria in Pregnant Women: Results of a Randomized Controlled Trial

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 31.03.2025
Accepted: 07.04.2025
Contacts: dburyak@mail.ru

Abstract

Asymptomatic bacteriuria is a common condition in pregnant women, particularly in the presence of risk factors for urinary tract infections. Despite the effectiveness of antibacterial therapy a major challenge in treating bacteriuria during pregnancy is the high recurrence rate. This study evaluated the efficacy and safety of combined treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women with fosfomycin and a complex phytopreparation compared to fosfomycin monotherapy. A total of 57 patients were enrolled and randomized into two groups: one received fosfomycin alone ($n=26$), while the other received fosfomycin in combination with the complex phytopreparation ($n=31$). The primary efficacy outcome was the recurrence rate of bacteriuria at 12 weeks. Secondary outcomes included time to recurrence, microbiological eradication, incidence of symptomatic infection, need for repeated antibiotic therapy, frequency of adverse events, and changes in quality of life assessed using the SF-36 questionnaire. The results demonstrated that combined therapy significantly reduced the recurrence rate compared to monotherapy (16.1% vs. 42.3%, $p=0.03$). The mean time to recurrence was 41.2 ± 9.6 days in the fosfomycin group and 63.5 ± 7.8 days in the combination therapy group ($p=0.02$), as confirmed by Kaplan – Meier analysis. Microbiological eradication on days 7 and 14 post-treatment was significantly higher in the combination therapy group ($p=0.04$ and $p=0.03$, respectively). A symptomatic infectious-inflammatory process developed within 12 weeks in 9.7% of patients in the monotherapy group and in 3.2% of patients in the combination therapy group ($p=0.05$). The need for repeated antibiotic therapy was lower with combination treatment (3.2% vs. 15.4%, $p=0.04$). The frequency of adverse events was also lower in the combination therapy group (3.2% vs. 19.2%, $p=0.03$), indicating

better tolerability. Quality of life assessment using the SF-36 questionnaire showed a more pronounced improvement in the combination therapy group (18.2 ± 3.6 vs. 12.4 ± 4.1 , $p=0.01$). Thus, the addition of a complex phytopreparation to fosfomycin in the treatment of asymptomatic bacteriuria reduces the recurrence rate, prolongs the time to recurrence, enhances bacterial eradication, decreases the need for repeated antibiotic therapy, and improves patients' quality of life while maintaining good tolerability. These findings highlight the potential of the combined approach and the need for further studies to confirm these results in larger clinical trials.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, pregnancy, fosfomycin, phytotherapy, complex phytopreparation, bacteriuria recurrence, microbiological eradication, antibiotic therapy, quality of life

■ ВВЕДЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия (ББ) представляет собой состояние, характеризующееся наличием клинически значимого количества бактерий в моче ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) при отсутствии клинических симптомов инфекции мочевых путей [1]. В настоящее время инфекция мочевыводящих путей является наиболее частой экстрагенитальной патологией у беременных в Республике Беларусь и наблюдается у 27,2% беременных [4]. Помимо этого, не менее чем у 5–8% беременных наблюдается ББ, которая также представляет собой важную медико-социальную проблему ввиду широкой распространенности и негативного влияния на исход беременности [5]. ББ встречается у различных групп пациентов с наибольшей частотой у пожилых людей, у пациентов с сахарным диабетом, носителей мочевых катетеров и беременных женщин. В большинстве случаев ББ не требует лечения, поскольку организм способен самостоятельно поддерживать баланс микрофлоры мочевыводящих путей. Однако в ряде ситуаций, таких как беременность или подготовка к урологическим вмешательствам, лечение бактериурии считается необходимым для предотвращения возможных осложнений, включая пиелонефрит, преждевременные роды и послеоперационные инфекции.

Основными возбудителями бактериурии являются кишечная палочка (*Escherichia coli*), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и другие условно-патогенные микроорганизмы. Устойчивость к антибиотикам среди этих микроорганизмов продолжает расти, что делает выбор терапии сложной задачей. Стандартное лечение ББ, основанное на использовании антибиотиков, в ряде случаев приводит к быстрому восстановлению бактериальной колонизации после прекращения терапии, что подчеркивает необходимость дополнительных методов профилактики рецидивов. Хотя ББ традиционно не требует лечения у большинства пациентов, в ряде случаев (например, у беременных женщин или перед урологическими вмешательствами) антибактериальная терапия необходима для предотвращения осложнений [1].

Согласно действующему в Республике Беларусь клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам и детям в акушерстве и гинекологии», наличие ББ у беременной требует назначения антибактериальной терапии и лечения в условиях дневного стационара, при этом препаратом выбора является фосфомицин [3]. Данный препарат является одним из наиболее

часто используемых препаратов для лечения инфекций мочевых путей благодаря широкому спектру действия и удобному режиму дозирования. Однако исследования показывают, что при лечении ББ фосфомицин не всегда обеспечивает длительный микробиологический эффект, и частота рецидивов может достигать 40–50% в течение первых 3 месяцев после лечения [2]. Это обуславливает необходимость поиска дополнительных терапевтических стратегий, направленных на снижение вероятности повторного выявления бактериурии.

Одним из перспективных направлений в данном контексте является использование фитотерапевтических препаратов, обладающих антибактериальными, противовоспалительными и диуретическими свойствами. В частности, ранее было показано, что комплексный растительный препарат, содержащий экстракты золототысячника, любистока и розмарина, позволяет снизить частоту рецидивов неосложненных инфекций мочевых путей у женщин, а также оказывает спазмолитическое действие и потенцирует эффект антибиотикотерапии [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии фосфомицином и комбинированным фитопрепаратом по сравнению с монотерапией фосфомицином у пациентов с бессимптомной ББ. Мы предполагаем, что добавление комплексного растительного препарата позволит снизить частоту рецидивов бактериурии и продлить период безрецидивного течения. Настоящая работа представляет собой проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование, результаты которого могут способствовать совершенствованию подходов к ведению пациентов с ББ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались беременные женщины в сроке гестации до 22 недель в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной ББ, определенной как наличие $\geq 10^5$ КОЕ/мл по результатам посева мочи при отсутствии клинических симптомов инфекции мочевых путей. Участники не получали антибактериальную терапию в течение последних 14 дней и подписывали информированное согласие. Критериями исключения являлись наличие симптомной инфекции мочевых путей, анатомических аномалий мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, недавних урологических вмешательств, неконтролируемый сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, а также аллергия на компоненты или фосфомицин.

Пациенты были случайным образом распределены в две группы. Первая группа получала фосфомицин в дозе 3 г однократно вместе с комбинированным фитопрепаратом (смесь травы золотысячника, корня любистока, листьев розмарина – 1 : 1 : 1) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель. В каждой таблетке препарата содержалось 18 мг травы золотысячника, 18 мг корня любистока лекарственного и 18 мг листьев розмарина обыкновенного. Вторая группа получала только фосфомицин в дозе 3 г однократно.

Основной конечной точкой исследования была частота рецидивов бактериурии, определяемая как наличие $\geq 10^5$ КОЕ/мл при контрольном посеве мочи в течение 12 недель после лечения. Вторичными конечными точками являлись время до рецидива, микробиологическая эрадикация на 7-й и 14-й день после лечения, частота

развития симптомной инфекции мочевых путей в течение 12 недель после лечения, частота нежелательных явлений, потребность в повторном курсе антибиотикотерапии, а также изменение показателей качества жизни, оцениваемое с использованием валидированного опросника.

Бактериологический анализ мочи проводился до начала лечения, на 7-й и 14-й день, а также через 12 недель после терапии. Клиническая оценка включала ведение пациентами дневников, в которых фиксировалось появление симптомов, нежелательных реакций и использование дополнительной медикаментозной терапии. Для статистического анализа использовались критерий хи-квадрат для частотных показателей и тест Манна – Уитни для времени до рецидива. Достоверность различий считалась значимой при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

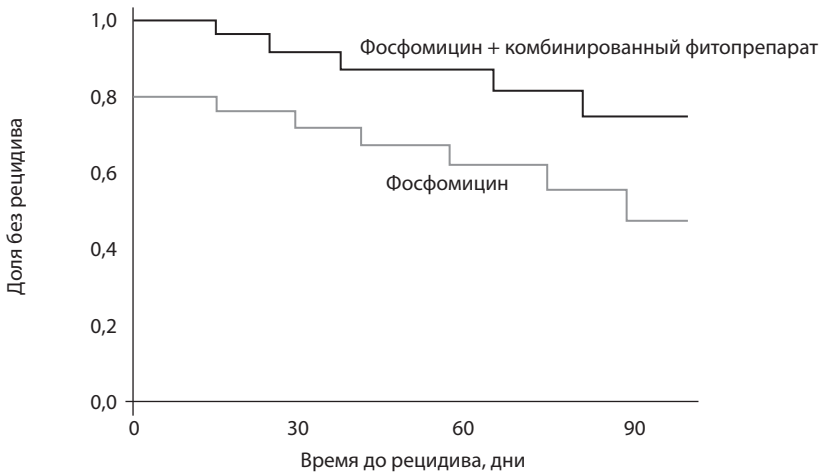
В исследование были включены 57 пациентов, 31 из которых составил группу комбинированной терапии (фосфомицин + комбинированный фитопрепарат), а 26 – группу монотерапии фосфомицином. Обе исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, наличию сопутствующих заболеваний и бактериологическому профилю. Наиболее частым возбудителем ББ в обеих группах оказалась *Escherichia coli* (67,3%), за ней следовали *Klebsiella pneumoniae* (15,4%) и *Proteus mirabilis* (11,5%).

Через 12 недель наблюдения рецидив бактериурии ($\geq 10^5$ КОЕ/мл при контрольном посеве мочи) был зарегистрирован у 11 (42,3%) пациентов в группе монотерапии фосфомицином и у 5 (16,1%) пациентов в группе комбинированного лечения. Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,03$). Среднее время до рецидива составило $41,2 \pm 9,6$ дня в группе фосфомицина и $63,5 \pm 7,8$ дня в группе фосфомицин + комбинированный фитопрепарат, что также свидетельствует о значимом преимуществе комбинированной терапии ($p = 0,02$). Для оценки времени до рецидива между двумя группами был проведен анализ выживаемости по Каплану – Мейеру. Кривая выживаемости без рецидива бактериурии продемонстрировала значимое преимущество комбинированной терапии (см. рисунок). Медиана времени без рецидива составила 56 дней (95% ДИ 49,1–62,9) в группе комбинированной терапии по сравнению с 37 днями (95% ДИ 30,2–43,8) в группе монотерапии (лог-ранговый тест, $p = 0,018$).

При анализе вторичных конечных точек были выявлены следующие показатели. На 7-й день после завершения лечения микробиологическая эрадикация была достигнута у 23 (74,2%) пациентов в группе фосфомицина и у 28 (90,3%) пациентов в группе комбинированного лечения. Различие между группами было статистически значимым ($p = 0,04$).

На 14-й день после лечения эрадикация была подтверждена у 26 (83,9%) пациентов в группе фосфомицина и у 30 (96,8%) пациентов в группе комбинированного лечения. Разница между группами была статистически значимой ($p = 0,03$), что указывает на более высокую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

Частота развития симптомного инфекционно-воспалительного заболевания мочевых путей (ИМП) в течение 12 недель была значительно ниже в группе комбинированного лечения. Симптоматическая ИМП развилась у 3 (9,7%) пациентов в группе фосфомицина и у 1 (3,2%) пациента в группе комбинированного лечения. Различие



Кривая выживаемости без рецидива бактериурии (метод Каплана – Мейера)

между группами было статистически значимым ($p=0,05$), что подтверждает преимущество комбинированного подхода в снижении риска развития симптомной ИМП.

Частота нежелательных явлений в группе фосфомицина составила 5 (19,2%) случаев, в то время как в группе комбинированного лечения комплексным фитопрепаратом и фосфомицином была зарегистрирована 1 (3,2%) такая ситуация. Различие между группами было статистически значимым ($p=0,03$), что свидетельствует о более низком уровне побочных эффектов при применении комбинированной терапии.

Повторный курс антибиотикотерапии был назначен 4 (15,4%) пациентам в группе монотерапии фосфомицином и 1 (3,2%) пациенту в группе комбинированного лечения комплексным фитопрепаратом и фосфомицином. Различие между группами оказалось статистически значимым ($p=0,04$), что подтверждает эффективность комбинированной терапии в снижении потребности в повторном применении антибиотиков.

Изменение показателей качества жизни было оценено с использованием валидированного опросника SF-36 (Short Form 36), который широко применяется для оценки общего состояния здоровья и качества жизни пациентов в клинических исследованиях. В группе фосфомицина средний балл улучшения качества жизни составил $12,4 \pm 4,1$, тогда как в группе комбинированного лечения – $18,2 \pm 3,6$. Различие между группами было статистически значимым ($p=0,01$), что указывает на более выраженное улучшение качества жизни в группе комбинированной терапии.

Таким образом, представленные выше результаты клинического исследования демонстрируют, что добавление комплексного фитопрепарата к фосфомицину при лечении ББ значительно снижает частоту рецидивов заболевания, увеличивает время до рецидива и способствует более высокой частоте микробиологической эрадикации.

Основной конечный показатель – частота рецидивов бактериурии – оказался значительно ниже в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией фосфомицином (16,1% против 42,3%; $p=0,03$). Среднее время до рецидива было

также значительно дольше у пациентов, получавших комплексную терапию ($63,5 \pm 7,8$ против $41,2 \pm 9,6$ дня; $p=0,02$), что подтверждено анализом Каплана – Мейера. Эти данные указывают на более выраженный профилактический эффект при комбинированном подходе, вероятно, за счет противовоспалительного и уропротекторного действия комплексного фитопрепарата.

Анализ вторичных конечных показателей также выявил значительные преимущества комбинированной терапии. Микробиологическая эрадикация на 7-й и 14-й день после лечения была достоверно выше у пациентов, получавших комплексный фитопрепарат в сочетании с фосфомицином ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). Это может свидетельствовать о потенциале фитопрепарата в усилении антибактериального эффекта и предотвращении персистенции инфекции. Частота развития симптомного инфекционного процесса в течение 12 недель также оказалась ниже в группе комбинированного лечения (3,2% против 9,7%; $p=0,05$), что дополнительно подтверждает его клиническую эффективность. Более того, потребность в повторном курсе антибиотикотерапии была значимо ниже в группе комбинированного лечения (3,2% против 15,4%; $p=0,04$), что может иметь важное значение с точки зрения антимикробной стратегии и предотвращения развития антибиотикорезистентности.

Важно отметить, что комбинированная терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Частота нежелательных явлений была ниже в группе комплексного фитопрепарата и фосфомицина (3,2% против 19,2%; $p=0,03$). Это подтверждает хорошую переносимость комплексного лечения, что является особенно важным в чувствительных категориях пациентов, к которым относятся беременные.

Дополнительно был проведен анализ качества жизни с использованием валидированного опросника SF-36, который показал, что пациенты, получавшие комбинированную терапию, продемонстрировали более выраженное улучшение показателей качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими только фосфомицин ($18,2 \pm 3,6$ против $12,4 \pm 4,1$; $p=0,01$). Этот результат подчеркивает не только клинические, но и субъективные преимущества комбинированного лечения.

Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, демонстрировавших потенциал растительных компонентов в улучшении исходов лечения инфекций мочевых путей. В то же время данное исследование вносит вклад в доказательную базу, поскольку проведена оценка комбинированного лечения комплексным фитопрепаратом и фосфомицином при ББ в проспективном сравнительном анализе. Следует отметить ряд ограничений, присущих данному исследованию. Во-первых, относительно небольшая выборка пациентов может ограничивать возможность обобщения результатов на более широкую популяцию. Во-вторых, длительность наблюдения составляла 12 недель, и дальнейшие исследования необходимы для оценки долгосрочного эффекта комбинированного лечения. Наконец, исследование проводилось в одном регионе, что требует подтверждения полученных данных в других популяциях и условиях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление комплексного фитопрепарата к фосфомицину при лечении бессимптомной бактериурии у беременных приводит к значимому снижению частоты рецидивов, увеличению времени до рецидива, улучшению показателей микробиологической эрадикации и снижению потребности в повторной антибиотикотерапии.

Кроме того, комбинированная терапия обладает хорошей переносимостью и способствует улучшению качества жизни пациентов. Данные результаты подчеркивают перспективность применения данной схемы лечения бессимптомной бактериурии у беременных и необходимость дальнейших исследований для подтверждения полученных выводов в более масштабных исследованиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology guidelines on urological infections: summary of the 2024 guidelines. *Eur Urol.* 2024;86:27–41.
2. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic Bacteriuria: Prevalence, Diagnosis, Management, and Current Antimicrobial Stewardship Implementations. *Am J Med.* 2022 Aug;135(8):e236–e244.
3. Medical supervision and medical care for women and children in obstetrics and gynecology: a clinical protocol approved by order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 19, 2018, No. 17.
4. Statistical Yearbook of the Republic of Belarus, 2024. Ministry of Statistics and Analysis of the Republic of Belarus. Minsk, 2024, p. 103.
5. Tugrul S, Oral O, Kumru P, et al. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(4):237–40.
6. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):821–828.