

Основные принципы терапии неосложненного цистита при беременности

В.Л. Тютюнник¹, <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Н.Е. Кан¹, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Л.В. Хачатрян², <https://orcid.org/0000-0003-4867-500X>, leakhachatryan@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Инфекции мочевых путей во время беременности ассоциированы с развитием тяжелых осложнений. Своевременное начало антибактериальной терапии, в т. ч. и острого неосложненного цистита, позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов.

Цель. Оценить эффективность применения фосфомицина трометамола в терапии острого неосложненного цистита у беременных во II и III триместре.

Материалы и методы. В исследование, согласно критериям включения и исключения, вошли 74 беременные, которые перенесли острый неосложненный цистит во II и III триместрах. Все пациентки, включенные в исследование, в качестве терапии острого неосложненного цистита получили фосфомицина трометамол 3,754 г (эквивалентно 3 г фосфомицина) однократно на ночь после мочеиспускания. Препарат был назначен 24 беременным во II и 50 – в III триместре беременности.

Результаты. После проведения лечения фосфомицином клинические и лабораторные признаки острого цистита исчезли у всех больных. При этом регресс клинических симптомов был отмечен в течение следующих суток после терапии в 95,9% (n = 71) случаев. Повторное микробиологическое исследование средней порции мочи проводили через 7 дней после проведенной антибактериальной терапии. В 94,6% (n = 70) случаев была достигнута полная элиминация возбудителя. В 5,4% (n = 4) случаев было отмечено значительное снижение микробной колонизации (до 10² КОЕ/мл). Динамическое наблюдение в течение трех месяцев показало отсутствие рецидивов острого цистита у всех беременных, которые были включены в исследование.

Выводы. Фосфомицин является высокоэффективным препаратом в терапии неосложненного цистита при беременности, что сопоставимо с применением других антибактериальных препаратов при лечении данной патологии.

Ключевые слова: цистит, беременность, фосфомицин, инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Хачатрян Л.В. Основные принципы терапии неосложненного цистита при беременности. *Медицинский совет.* 2021;(13):121–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-121-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

General principles of uncomplicated cystitis therapy during pregnancy

Victor L. Tyutyunnik¹, <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Natalia E. Kan¹, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Lia V. Khachatryan², <https://orcid.org/0000-0003-4867-500X>, leakhachatryan@gmail.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Urinary tract infections during pregnancy are associated with severe complications. Earlier initiation of antibiotic treatment for acute uncomplicated cystitis, reduces the various complications.

Objective. To assess the effectiveness of fosfomycin in the treatment of acute uncomplicated cystitis during II and III trimester of pregnancy.

Material and methods. The study included 74 pregnant women who had acute uncomplicated cystitis in II or III trimesters. All patients received fosfomycin trometamol 3.754 g (equivalent to 3 g fosfomycin) as antimicrobial therapy for acute uncomplicated cystitis. The drug was prescribed to 24 pregnant women in the II, and 50 in the III trimester of pregnancy.

Results. After treatment with fosfomycin signs of acute cystitis gone in all patients. At the same time, regression of clinical symptoms was noted during the next days after therapy in 95.9% (n = 71) of cases. Repeated microbiological test of the middle portion of urine was performed 7 days after the end of antibiotic therapy. In 94.6% (n = 70) cases, total elimination of the pathogen was achieved. In 5.4% (n = 4) cases, there was a significant decrease of colonization. Follow-up for three months showed the absence of recurrence of acute cystitis in all pregnant women who were included in the study.

Conclusion. Fosfomycin is a highly effective drug in the treatment of uncomplicated cystitis during pregnancy.

Keywords: cystitis, pregnancy, fosfomycin, urinary tract infection, antibiotic therapy

For citation: Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Khachatryan L.V. General principles of uncomplicated cystitis therapy during pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):121–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-121-126>.

Conflict of interest: authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке [1, 2]. Заболевание чаще возникает у женщин, что связано с анатомофизиологическими и гормональными особенностями их организма, развивается при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи и без структурных изменений в почках или мочевых путях [3–5].

Возбудителями циститов чаще бывают *Escherichia coli* (70–80%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%), *Klebsiella spp.* (5–10%), реже – другие представители семейства Enterobacteriaceae (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* и др.) [6–8].

Адгезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам, их последующая инвазия вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя на поверхности переходного слоя мочевого пузыря имеют большое значение в патогенезе острого цистита. Во время беременности гормональные и анатомические изменения лишь способствуют развитию инфекций мочевых путей [9]. С 7-й нед. беременности наблюдается расширение мочеточников вследствие снижения тонуса гладких мышц под воздействием прогестерона, а с 22-й нед. отмечается их механическое сдавливание увеличивающейся маткой [10]. С течением беременности возрастает физиологическая гемодилюция, которая приводит к увеличению объема мочевого пузыря. Данные факторы способствуют нарушению пассажа мочи и развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса. Кроме того, изменение pH, осмоляльности мочи, а также возникающие эпизодически у некоторых беременных протеинурия и глюкозурия являются дополнительными факторами, создающими условия для роста бактерий [11–13].

Согласно многочисленным исследованиям, инфекции мочевых путей во время беременности ассоциированы с развитием таких осложнений, как преэклампсия [14], преждевременные роды [15], задержка роста плода [16, 17].

Диагностика острого неосложненного цистита у беременных не представляет сложности и основывается в большинстве случаев на клинической картине заболевания. Острый цистит характеризуется внезапным началом, часто после воздействия провоцирующего фактора. Основными симптомами являются частые и болезненные мочеиспускания, дискомфорт и боль в надлобковой области, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря. Интенсивность боли при мочеиспускании может нарастать и принимать постоянный характер, но чаще всего она связана с мочеиспусканием и возни-

кает в начале, в конце или на протяжении всего акта мочеиспускания. Вероятность цистита при наличии дизурии и учащенного мочеиспускания составляет более 90% [18].

Учащенные императивные позывы к мочеиспусканию приводят к недержанию мочи. Выраженность клинических проявлений при остром цистите может варьировать, что имеет важное клиническое значение [19].

Продолжительность острого цистита даже при своевременно начатой терапии составляет в среднем 6–8 дней. Более продолжительное течение может свидетельствовать о наличии сопутствующих заболеваний и требовать проведения дополнительных клинико-лабораторных исследований.

При лабораторном исследовании могут быть выявлены пиурия (10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи) и гематурия при общеклиническом исследовании мочи, выявление роста не более двух видов бактерий, один из которых $\geq 10^5$ КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи [20].

Несмотря на выраженную клиническую картину, необходимо проводить дифференциальную диагностику острого цистита с другими заболеваниями урогенитального тракта (уретритом, вульвовагинитом и др.), а также с заболеваниями почек [21, 22].

Начинать антибактериальную терапию инфекций мочевых путей, в т. ч. и острого неосложненного цистита, у беременных рекомендовано с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальному препарату и при условии отсутствия тератогенного эффекта препаратов на плод [13, 23–26]. В соответствии с этими принципами и особенностями чувствительности микроорганизмов терапией первой линии инфекций мочевых путей у беременных, в т. ч. острого неосложненного цистита, являются препараты нитрофурантоина, триметоприма/сульфаметоксазола, фосфомицина трометамола.

В международных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней представлены различные схемы лечения инфекций мочевых путей – микрокристаллы нитрофурантоина по 100 мг два раза в день в течение 5 дней; фосфомицин 3,0 г однократно; триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг два раза в день в течение 3 дней; пивмециллин 400 мг два раза в день в течение 3–7 дней (данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) [18]. При этом применение нитрофурантоина у беременных off-label возможно лишь после заключения врачебной комиссии [27].

Преимуществом обладает применение фосфомицина трометамола с целью лечения острого цистита у бере-

менных [28–30]. Благодаря активной почечной экскреции при приеме внутрь 3 г однократно концентрация препарата в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей инфекций мочевых путей в тысячи раз. При этом данный препарат обладает широким спектром действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Фосфомицин обладает хорошей активностью *in vitro* против распространенных уропатогенов, таких как *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus* [24, 31, 32]. Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата [33].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения фосфомицина трометамола в терапии острого неосложненного цистита у беременных во II и III триместрах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 74 беременные, которые перенесли острый неосложненный цистит во II и III триместрах. Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность, отсутствие структурных аномалий мочевыводящей системы, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии и аутоиммунных заболеваний, наличие эпизода острого неосложненного цистита во II и III триместрах беременности. Диагностическими критериями острого цистита служили: клиническая симптоматика (дизурия, частые императивные позывы на мочеиспускание, боль над лонным сочленением, отсутствие лихорадки), данные лабораторного исследования (выявление роста не более двух видов бактерий, один из которых $\geq 10^5$ КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи).

Все пациентки в качестве терапии острого неосложненного цистита получили фосфомицина трометамол 3,754 г (эквивалентно 3 г фосфомицина) однократно на ночь после мочеиспускания. Препарат был назначен 24 беременным во II и 50 – в III триместре беременности.

При анализе данных учитывали возраст, соматический, гинекологический и акушерский анамнез. Всем пациенткам были проведены стандартные исследования согласно действующим клиническим рекомендациям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст беременных, включенных в исследование, составил $33,5 \pm 0,8$ года. Анализ антропометрических данных показал, что индекс массы тела (ИМТ) составил $24,5 \pm 0,4$.

Гинекологический анамнез был отягощен у большинства пациенток. Частота хронического цервицита составила 31,0% ($n = 23$), хронического эндометрита – 16,2% ($n = 12$), хронического сальпингита и оофорита – 13,5%

($n = 10$), миомы матки – 8,1% ($n = 6$), наружного генитального эндометриоза – 5,4% ($n = 4$). Кроме того, у преобладающего числа беременных были отмечены инфекции генитального тракта в анамнезе. Частота генитального герпеса с рецидивирующим течением во время беременности составила 8,1% ($n = 6$), бактериального вагиноза – 35,1% ($n = 24$), хламидийной инфекции – 9,5% ($n = 7$), носительства вируса папилломы человека – 16,2% ($n = 12$).

При анализе течения беременности было показано, что наиболее частыми осложнениями I триместра были угрожающий выкидыш с формированием ретрохориальной гематомы (21,6% ($n = 16$)), а также легкая или умеренная рвота беременных (33,8% ($n = 25$)). Во II триместре 12 (16,2%) беременных перенесли острую респираторную инфекцию верхних дыхательных путей, у 8 (10,8%) были отмечены нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрического исследования в системе «мать – плацента – плод». В III триместре угроза преждевременных родов была отмечена в 25,7% ($n = 19$), задержка роста плода – 10,8% ($n = 8$), анемия легкой степени – 32,4% ($n = 24$).

У всех беременных, включенных в исследование, были отмечены клинические симптомы острого цистита. Жалобы на внезапно начавшуюся дизурию и частые императивные позывы на мочеиспускание предъявляли все пациентки. Кроме того, у 24 беременных (13,5%) были отмечены боли над лонным сочленением.

При анализе результатов лабораторного исследования был выявлен умеренный лейкоцитоз до $13,5 \times 10^9$ /л в 22,3% ($n = 17$) случаев и анемия легкой степени в 32,4% ($n = 24$) по данным клинического анализа крови. При общеклиническом исследовании мочи было показано, что у всех пациенток отмечалась пиурия. Результаты микробиологического исследования показали рост не более двух видов бактерий, один из которых составлял $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Наиболее часто выделяли представителей семейства энтеробактерий, в т. ч. *Escherichia coli* (82,2%), *Klebsiella* (8,4%), а также рост *Enterococcaceae* (4,2%) и *Proteus* (3,2%). Большинство штаммов (90,6%) обладало высокой чувствительностью, у 9,4% отмечалась умеренная устойчивость к фосфомицину. *Escherichia coli* и *Proteus* были чувствительны к фосфомицину в 100% случаев. Среди штаммов *Klebsiella* и *Enterococcaceae* встречались как чувствительные, так и умеренно устойчивые.

После проведения лечения фосфомицином клинические и лабораторные признаки острого цистита исчезли у всех больных. При этом регресс клинических симптомов был отмечен в течение следующих суток после терапии в 95,9% ($n = 71$) случаев.

Прием препарата не вызвал аллергических или токсических реакций ни в одном из случаев. Все пациентки были комплаентны к проведенной терапии.

Повторное микробиологическое исследование средней порции мочи проводили через 7 дней после проведенной антибактериальной терапии. В 94,6% ($n = 70$) случаев была достигнута полная элиминация возбудителя. В 5,4% ($n = 4$) случаев было отмечено значительное снижение микробной колонизации (до 10^2 КОЕ/мл). При

этом во всех случаях микроорганизмы, выделенные из мочи в монокультуре или в качестве одного из ассоциантов, имели умеренную устойчивость к фосфомицину (*Enterococcaceae* и *Enterococcaceae* + *Klebsiella*).

Динамическое наблюдение в течение трех месяцев показало отсутствие рецидивов острого цистита у всех беременных, которые были включены в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фосфомицин демонстрирует высокую эффективность в терапии неосложненного цистита при беременности, что сопоставимо с применением других

антибактериальных препаратов. Активность фосфомицина *in vitro* против общих уропатогенов, а также полирезистентных микроорганизмов, наличие быстрого терапевтического эффекта после однократного приема фосфомицина у беременных, профиль безопасности, взаимодействие с лекарственными средствами и данные клинических исследований, которые демонстрируют эффективность препарата, позволяют рекомендовать фосфомицин в качестве первой линии терапии цистита у беременных.



Поступила / Received 14.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2020

Принята в печать / Accepted 07.08.2021

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. М.; 2021. 28 с. Режим доступа: https://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf.
2. Kunin C.M. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Available at: <https://archive.org/details/urinarytractinf00kuni>.
3. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):1028–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip1104429>.
4. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
5. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. (ред.) *Урология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-ru/rkr%20urology%2009-2016%20r.pdf>.
6. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A.M. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.
7. Karamali M., Shafabakhsh R., Ghanbari Z., Eftekhari T., Asemi Z. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12301–12308. <https://doi.org/10.1002/jcp.28009>.
8. Rank E.L., Lodise T., Avery L., Bankert E., Dobson E., Dumyati G. et al. Antimicrobial Susceptibility Trends Observed in Urinary Pathogens Obtained From New York State. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy297. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy297>.
9. Hannan T.J., Hooton T.M., Hultgren S.J. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? *Science Translational Medicine*. 2013;5(190):190fs23. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006423>.
10. Jayabalan A., Lain K.Y. Anatomical and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *The Urologic Clinics of North America*. 2007;34(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008>.
11. Ipe D.S., Horton E., Ulett G.C. The basics of bacteriuria: strategies of microbes for persist. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00014>.
12. Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare*. 2017;35(8):448–449. <https://doi.org/10.1097/NNH.0000000000000597>.
13. Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care*. 2019;46(2):191–202. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.01.001>.
14. Rezavand N., Veisi F., Zangane M., Amini R., Almasi A. Association between asymptomatic bacteriuria and pre-eclampsia. *Global Journal of Health Science*. 2015;8(7):235–239. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n7p235>.
15. Lee A.C., Quaiyum M.A., Mullany L.C., Mitra D.K., Labrique A., Ahmed P. et al. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:326. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0724-8>.
16. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. *Акушерство и гинекология*. 2017;(7):34–44. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>.
17. Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A.J. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(5):423–427. <https://doi.org/10.1080/14767050802360783>.
18. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
19. Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., Kaufman J., Chancellor M., Yoshimura N., Chermansky C. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Res*. 2018;7: F1000 Faculty Rev-1771. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16096.1>.
20. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(1):CD002256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2>.
21. Зайцев А.В., Аполихина И.А., Ходырева Л.А., Берников А.Н., Куприянов Ю.А., Строганов Р.В. и др. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):40–46. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.40-46>.
22. Michels T.C., Sands J.E. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):778–786. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554471>.
23. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
24. Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>.
25. Балущкина А.А., Кан Н.Е., Тютюник В.Л. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):37–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvodyaschih_putey_u_beremennyh/.
26. Серов В.Н., Балущкина А.А., Тютюник В.Л., Кан Н.Е. Особенности и эффективность терапии неосложненного цистита у беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):120–124. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.120-124>.
27. Cimolai N., Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ*. 2007;176(13):1860–1861. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1070028>.
28. Philipps W., Fietz A.K., Meixner K., Bluhmki T., Meister R., Schaefer C., Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020;48(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01342-1>.
29. Zhanell G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. <https://doi.org/10.1155/2016/2082693>.
30. Zhanell G.G., Zhanell M.A., Karlowsky J.A. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8513405. <https://doi.org/10.1155/2020/8513405>.
31. Wang T., Wu G., Wang J., Cui Y., Ma J., Zhu Z. et al. Comparison of single-dose fosfomycin trometamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018>.
32. Cho Y.H., Jung S.I., Chung H.S., Yu H.S., Hwang E.C., Kim S.O. et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9>.
33. Keepers T.R., Gomez M., Celeri C., Krause K.M., Biek D., Critchley I. Fosfomycin and Comparator Activity Against Select Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* Urinary Tract Infection Isolates from the United States in 2012. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):233–243. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0150-5>.

References

- Clinical guidelines. Cystitis in women. Moscow; 2021. 28 p. (In Russ.) Available at: https://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf.
- Kunin C.M. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Available at: <https://archive.org/details/urinarytractinfe00kuni>.
- Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):1028–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>.
- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (eds.). *Urology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/rkr%20urology%2009-2016%20r.pdf>.
- Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A.M. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.
- Karamali M., Shafabakhsh R., Ghanbari Z., Eftekhari T., Asemi Z. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12301–12308. <https://doi.org/10.1002/jcp.28009>.
- Rank E.L., Lodise T., Avery L., Bankert E., Dobson E., Dumyati G. et al. Antimicrobial Susceptibility Trends Observed in Urinary Pathogens Obtained From New York State. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy297. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy297>.
- Hannan T.J., Hooton T.M., Hultgren S.J. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? *Science Translational Medicine*. 2013;5(190):190fs23. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006423>.
- Jeyabalan A., Lain K.Y. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *The Urologic Clinics of North America*. 2007;34(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008>.
- Ipe D.S., Horton E., Ulett G.C. The basics of bacteriuria: strategies of microbes for persist. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00014>.
- Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare*. 2017;35(8):448–449. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000597>.
- Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care*. 2019;46(2):191–202. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.01.001>.
- Rezavand N., Veisi F., Zangane M., Amini R., Almasi A. Association between asymptomatic bacteriuria and pre-eclampsia. *Global Journal of Health Science*. 2015;8(7):235–239. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n7p235>.
- Lee A.C., Quaiyum M.A., Mullany L.C., Mitra D.K., Labrique A., Ahmed P. et al. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:326. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0724-8>.
- Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V., Popova N.G., Florova V.S., Kuznetsov A.S. Prediction of fetal growth restriction in high-risk pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(7):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>.
- Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A.J. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(5):423–427. <https://doi.org/10.1080/14767050802360783>.
- Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., Kaufman J., Chancellor M., Yoshimura N., Chermansky C. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Res*. 2018;7: F1000 Faculty Rev-1771. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16096.1>.
- Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(1):CD002256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2>.
- Zaitsev A.V., Apolikhina I.A., Khodyreva L.A., Bernikov A.N., Kupriyanov Yu.A., Stroganov R.V. et al. Role of abnormal vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(5):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.40-46>.
- Michels T.C., Sands J.E. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):778–786. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554471/>.
- Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
- Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>.
- Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMI. Medical Review*. 2018;8(1):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvydyaschih_putey_u_beremennyh/.
- Serov V.N., Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Umbilical cord blood acid-base balance and gas composition in relation to the use of epidural analgesia in vaginal delivery. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):120–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.120-124>.
- Cimolai N., Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ*. 2007;176(13):1860–1861. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1070028>.
- Philipps W., Fietz A.K., Meixner K., Bluhmki T., Meister R., Schaefer C., Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020;48(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01342-1>.
- Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. <https://doi.org/10.1155/2016/2082693>.
- Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8513405. <https://doi.org/10.1155/2020/8513405>.
- Wang T., Wu G., Wang J., Cui Y., Ma J., Zhu Z. et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018>.
- Cho Y.H., Jung S.I., Chung H.S., Yu H.S., Hwang E.C., Kim S.O. et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9>.
- Keepers T.R., Gomez M., Celeri C., Krause K.M., Biek D., Critchley I. Fosfomycin and Comparator Activity Against Select Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* Urinary Tract Infection Isolates from the United States in 2012. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):233–243. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0150-5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.

Написание текста – Тютюнник В.Л., Хачатрян Л.В.

Сбор и анализ материала – Тютюнник В.Л., Хачатрян Л.В., Кан Н.Е.

Статистическая обработка – Тютюнник В.Л.

Обзор литературы – Хачатрян Л.В., Тютюнник В.Л.

Перевод на английский язык – Хачатрян Л.В.

Редактирование – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Contribution of authors:

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan

Text development – Victor L. Tyutyunnik, Lia V. Khachatryan

Material collection and analysis – Victor L. Tyutyunnik, Lia V. Khachatryan, Natalia E. Kan

Statistical processing – Victor L. Tyutyunnik

Literature review – Lia V. Khachatryan, Victor L. Tyutyunnik

Translation into English – Lia V. Khachatryan

Editing – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; SPIN-код: 1963-1359; Authors ID: 213217; tioutiounnik@mail.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; SPIN-код: 5378-8437; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru

Хачатрян Лия Варужановна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; leahkhachatryan@gmail.com

Information about the authors:

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; Authors ID: 213217; tioutiounnik@mail.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru

Lia V. Khachatryan, Clinical Resident of Obstetrics and Gynecology Department №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; leahkhachatryan@gmail.com