

ОБЗОРЫ

УДК 618.3:616.6

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Ю.В. Козырев, Т.А. Густоварова

*Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Бессимптомная бактериурия (ББ) встречается у 2,5–15 % беременных и при отсутствии лечения часто осложняется развитием акушерской, урологической и перинатальной патологии. Эффективная диагностика и лечение ББ приводит к существенному снижению частоты этих осложнений. «Золотым стандартом» диагностики ББ считается двукратное бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Для скрининга на ББ можно использовать полосочные экспресс-тесты на бактериурию, лейкоцитурию, их комбинации и также погружные слайды. Для лечения ББ у беременных наиболее целесообразно применять фосфомицин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим или нитрофурантоин.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременность, скрининг.

ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN

Y.V. Kozyrev, T.A. Gustovarova

Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St. 28, Smolensk, Russia

Asymptomatic bacteriuria (ASB) is found in 2,5-15% of pregnant women and if untreated, often complicated by the development of obstetric, urologic and perinatal pathology. Effective diagnosis and treatment of the ASB leads to a significant reduction in the frequency of these complications. "Gold standard" diagnostic ASB is two-fold urine culture with the definition of susceptibility of microorganisms to antibiotics. For screening ASB can be used urine dipstick for bacteriuria, leukocyturia, combinations and dipslide culture. ASB for the treatment of pregnant women is most advisable to use fosfomycin, amoxicillin/clavulanate, cefixime, or nitrofurantoin.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, pregnancy, screening.

Проблема инфекции мочевыводящих путей остается одной из ведущих в акушерской практике. Это обусловлено высокой частотой встречаемости среди беременных, которая может достигать 8%, особенностью клинического течения, диагностики и терапии инфекций мочевого тракта во время беременности [15, 30]. Являясь доклинической формой целого ряда заболеваний мочевой системы, бессимптомная бактериурия характеризуется упорным рецидивирующим течением с низким процентом самоизлечения, высоким риском развития осложнений со стороны матери, плода и новорожденного и высокой вероятностью манифестации в симптоматическую форму инфекции мочевого тракта [4].

Под бессимптомной бактериурией, называемой также бессимптомной инфекцией мочевыводящих путей, подразумевают, выделение определенного количества бактерий из правильно собранного анализа мочи, полученного от лиц, не имеющих симптомов или признаков инфекции мочевыводящих путей [37]. Одним из первых исследователей, посвятивший изучению бессимптомной бактериурии большую часть своей жизни, был Whalley P., который дал определение ББ как персистирующей бактериальной колонизации мочевыводящего тракта при отсутствии специфической клинической симптоматики [43]. Количественные критерии для диагностики ББ впервые указаны в трудах Kass в 1960 году [21]. В настоящее время адекватным

критерием и золотым стандартом для диагностики ББ является обнаружение в 1,0 мл мочи 10⁵ бактерий и более [27].

Бессимптомная бактериурия широко распространена в популяции. Встречаемость этого явления среди здорового женского населения зависит от возраста (увеличивается от 1% среди школьниц до 20% и более среди женщин 80 лет и старше [32]) и от сексуальной активности (у замужних женщин пременопаузального возраста частота встречаемости в 6-7 раз выше, чем у монахинь аналогичного возраста [24]).

Распространенность ББ среди беременных по литературным данным представлена в весьма широком диапазоне: от 2,5 до 15% [26, 29, 40]. Систематические данные по России отсутствуют, отдельные исследования указывают, что частота встречаемости в России может превышать таковую за рубежом и достигать 16% [10].

Риск возникновения ББ у беременных зависит от ряда факторов. Так, при повторной беременности ББ развивается в 6,0% случаев, в то время как среди первобеременных - только в 3,2%. В развивающихся странах ББ встречается наиболее часто у беременных из низшего социального класса - в 6,5% случаев, среди среднего класса существенно реже - в 2,5%. Во время гестации, осложненной гестозом, ББ встречается существенно чаще - в 19% случаев, в то время как у здоровых беременных частота ББ составила 6%. Эпизоды ИМП в анамнезе и низкий уровень образования также повышают вероятность развития ББ во время беременности. Следует отметить, что женщины с пороками развития почек и мочевых путей, мочекаменной болезнью, воспалительными заболеваниями половых органов, сахарным диабетом, ВИЧ-инфицированные и пациенты с мочевыми катетерами относятся к группе высокого риска по развитию инфекций мочевыводящих путей (как симптоматической, так и бессимптомной) [17, 23, 39].

Escherichia coli является самым частым уропатогеном, ассоциированный с ББ у женщин (от 50 до 80%). Также довольно распространенными являются ряд других микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, стрептококки группы В, *Enterococcus* and *Staphylococcus saprophyticus* [26, 40]. В. А. Каптийский в 2008 г., диагностировав ББ у 120 беременных, представил структуру возбудителей: *Escherichia coli* (55,9%); грамотрица-

тельные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (12,5%); грамположительные стрепто-, стафилококки (26,6%); другие микроорганизмы, не вошедшие в первые две группы: *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium stratum*, *Candida* spp. и пр. (5,0%) [4].

В практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней представлена одна из наиболее полных характеристик по диагностике и лечению ББ у взрослых. Согласно данным, изложенным в этом труде, ББ - это микробиологический диагноз, основанный на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий. Для диагностики ББ рекомендуется использовать следующие критерии: выделение одного и того же вида бактерий в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных посевах мочи с интервалом более 24 ч, полученных от беременных без признаков ИМП; однократное выделение бактерий в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл в посевах мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря; отсутствие клинических признаков инфекции; лейкоцитурия (возможна) [33].

На сегодняшний день стандартный критерий ББ - выделение микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл подвергается критике, как чрезмерно строгий для беременных. Такой подход обосновывается результатами исследований, согласно которым уже при выделении бактерий из мочи в количестве 10²-10⁴ КОЕ/мл наблюдается повышенная частота акушерских, неонатальных и урологических осложнений. При бактериурии с выделением небольшого количества микроорганизмов, по сравнению с женщинами без ББ, наблюдается увеличение развития у беременной острых воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы в 4 раза, анемии - в 5,8 раза, воспалительной инфильтрации в плодных оболочках - в 5,8 раза, преждевременного излития околоплодных вод - в 4,3 раза, частоты рождения доношенных новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости - в 5 раз, рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар 7 баллов и ниже - в 5,2 раза, рождения детей с уменьшением масса-ростового показателя ниже 60 - в 5,7 раза [4].

Пиурия сопровождает бессимптомную бактериурию у 30-70% беременных [11, 22]. Увеличение числа полиморфноядерных лейкоци-

тов в моче является признаком воспаления мочевого тракта различной этиологии. Так, туберкулез почек, болезни, передающиеся половым путем, интерстициальные нефриты сопровождаются выраженной лейкоцитурией с отрицательным посевом мочи. Таким образом, сама по себе пиурия ещё недостаточна для установления диагноза ББ, и её наличие или отсутствие не позволяет дифференцировать бессимптомную или клинически проявляющуюся мочевою инфекцию [33].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики бактериурии является двукратный посев мочи (метод уринокультуры) с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Но по причине дороговизны, сложности и длительности выполнения, данный способ не всегда доступен в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения и не может быть скрининговым. Следует отметить, что в Российской Федерации культуральное обследование всех беременных на ББ до сих пор не проводится. Широкое использование среди врачей общей практики (США, стран Европы) в качестве диагностики заболеваний мочевыводящих путей нашли экспресс-методы. В основе самых распространенных лежит использование диагностических полос (Urine dipstick), погружных слайдов (Dipslide culture), биолюминесценции, различных вариантов бактериоскопии [25].

В клинической практике для диагностики бактериурии и лейкоцитурии широко используются несложные и недорогие экспресс-тесты в виде погружаемых в пробу мочи специально подготовленных полосок, в течение нескольких минут изменяющих свой цвет в присутствии тестируемого агента. Индикаторная тест-полоска представляет собой инертный белый материал, выполняющий функцию подложки, на котором расположено различное количество реагентных зон. Экспресс-тест на бактериурию основан на обнаружении в моче нитритов, свидетельствующих о присутствии в моче некоторых видов микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*), восстанавливающих нитраты в нитриты. Следует отметить, что исследование может быть ложно отрицательным при недостаточно концентрированной моче, и если микроорганизмы не восстанавливают нитраты (*Enterococci*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter* и др.). Экспресс-

тест на лейкоцитурiju базируется на определении в моче эстераз гранулоцитов. Чувствительность теста составляет 10–25 лейкоцитов / 10–6 л. Ряд авторов высказываются против их применения, ссылаясь на низкую чувствительностью метода, в отдельных исследованиях не превышающую 30%. Между тем другие исследователи указывают на широкую доступность данных экспресс-тестов, дешевизну и быстроту тестирования, допуская их применение с учетом ограниченной чувствительности [16, 29, 32]. Следует отметить, что одновременное проведение экспресс-теста на бактериурию и экспресс-теста на лейкоцитурiju может повысить их диагностическую эффективность.

Погружные слайды (uricult) – это пластины, на которые с обеих сторон нанесены питательные среды (от 2 до 3). Метод выявления микроорганизмов в моче при культивировании с помощью погружных слайдов обладает простотой использования, относительной быстротой и дешевизной, по сравнению со стандартным посевом мочи, и также обладает высокой точностью. Так, по данным Mignini L. et al. (2009) отношение правдоподобия для положительного результата урикульты составило 225 (95% ДИ 113–449), увеличивая вероятность ББ до 98 %. С другой стороны, отношение правдоподобия для отрицательного результата – 0.02 (95% ДИ 0.01–0.05), снижая вероятность бактериурии менее чем 1 %. Учитывая точность, простоту использования, мобильность, относительную быстроту и дешевизну урикультур, многие авторы склонны считать данный тест весьма перспективным и наиболее подходящим в качестве экспресс-метода диагностики ББ [25, 29, 44].

У беременных с нелеченной бессимптомной бактериурией в 20–30% развивается острый пиелонефрит [20, 22, 41]. Некоторые исследования указывают на более высокую частоту данного осложнения, достигающую 40% [43]. В 50% случаев рождаются дети с низкой массой тела. Значительно повышается риск преждевременных родов [13], преэклампсии [38], гипертензии, анемии [35] и послеродового эндометрита [36].

В последнем обзоре, опубликованном Smaill F. в библиотеке Cochrane, показано, что использование антибиотиков эффективно санитирует ББ у беременных, снижает риск развития пиелонефрита (до 1%–4%) и рождение детей с низкой массой тела. [41]. Снижение же частоты преждевременных родов в результате анти-

биотикотерапии по одним литературным данным – наблюдалось [31, 36], в других источниках (более поздних) не выявлено [41].

Таким образом, целесообразность лечения ББ у беременных с традиционным микробиологическим критерием ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) не вызывает сомнений. Однако на сегодняшний день актуален вопрос, касающийся «низкой» бактериурии. Единичные работы свидетельствуют о высокой значимости бактериурии беременных с микробиологическим критерием 10^2 - 10^4 КОЕ/мл, сопровождающейся высокой частотой акушерских, неонатальных и урологических осложнений [4].

Особенности женского организма во время беременности, родов и послеродового периода делают выбор лечебного воздействия весьма ответственным из-за возможного трансплацентарного перехода, попадания в грудное молоко и неблагоприятного влияния на плод и новорождённого [1, 5].

По данным отечественных и зарубежных источников, с целью лечения неосложненных ИМП, в том числе и ББ, у беременных, наиболее применяемые следующие группы антибиотиков: пенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат); цефалоспорины (I-II-III-поколения); нитрофураны (нитрофурантоин); триметоприм-сульфаметоксазол; фосфомицин [6, 14, 25]. Необходимо отметить, что при выборе препаратов рекомендуется опираться на сведения, полученные из российского формуляра лекарственных средств и/или данных FDA (Food and Drug Administration), которые касаются вопросов переносимости и безопасности препаратов во время беременности и лактации [3]. По классификации FDA выделяют 5 классов безопасности лекарственных средств у беременных – А, В, С, D, X. Наиболее безопасный класс А, наиболее опасный – класс X. К классу В относят препараты, если исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили; к классу С, если исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили [28].

Из препаратов, которые используются для лечения беременных с ИМП, в категорию В относятся пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин и нитрофурантоин. [8] Помимо безопасности, лекарственное средство должно

обладать высокой эффективностью. Данные отечественной литературы демонстрируют следующую резистентность *E. coli*, как основного уропатогена у беременных с ББ, к антибиотикам: фосфомицин трометамол - 0% резистентных штаммов, нитрофурантоин 2,9-4,3%, ко-тримоксазол 14,5-18,4 %, цефазолин 4,5%, цефуроксим 3,4%, цефотаксим 1,7%, амоксициллин/клавуланат 3,4%, ампициллин (амоксициллин) 31,6-33,3 % [3, 4, 7].

Нитрофурантоин (группа В по FDA) - нет доказательств тератогенного эффекта на плод. Несмотря на длительное (свыше 60 лет) использование данного препарата в медицине, уровень резистентности к нему штаммов *E. coli*, *S. saprophyticus* и *Enterococcus fecalis* остается низким. С другой стороны, препарат обладает рядом свойств, ограничивающим его применение для терапии ББ у беременных. Нитрофурантоин не активен в отношении *Proteus* и *Pseudomonas SPP.*, резистентность в отношении *Klebsiella spp.* составляет 64,7%. Данный антибиотик способен накапливаться в высоких концентрациях только в моче (> 100 мг/мл), что превышает минимальную подавляющую концентрацию многих возбудителей ББ. В то же время этот препарат не создает высокие сывороточные и тканевые концентрации (C_{max} – 2 мг/мл). Нитрофурантоин обладает коротким периодом полувыведения – 20-30 мин, поэтому для достижения приемлемой клинической эффективности нитрофурантоин необходимо принимать не реже 4 раз в сутки. Наиболее часто при применении препарата наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота). Также описаны поражения печени, периферической нервной системы, лекарственная лихорадка, аллергические реакции (кожные сыпи, анафилаксия, аллергические пневмониты), может возникнуть гемолитическая анемия у плода и новорожденного при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Следует отметить, что в России нитрофурантоин рекомендован к применению только во II триместре беременности. В зарубежной литературе таких данных нет [8, 9, 18, 25, 26].

Пенициллины, в том числе и aminopenicillins (ампициллин, амоксициллин) относятся к категории В риска применения у беременных согласно FDA. Установлено, что препараты данной группы не оказывают неблагоприятного влияния на плод. В последние десятилетия незащищенные ингибиторами

бета-лактамаз пенициллины не рекомендуются для терапии ББ в силу высокого уровня приобретенной резистентности уропатогенов. 31,6% штаммов *E.coli*, выделенных у беременных, не чувствительны к аминопенициллинам, а *Klebsiella spp* обладает природной устойчивостью к этой группе препаратов. Использование ингибиторов бета-лактамаз позволило восстановить микробиологическую активность аминопенициллинов в отношении основных возбудителей ББ. Накопленный опыт по применению во время беременности клавулановой кислоты свидетельствует о высокой безопасности этого вещества, как для плода, так и для беременной. Амоксициллин/клавулант (группа В по FDA) относится к тому небольшому числу антибактериальных препаратов, эффективность и безопасность которых у беременных проверена с помощью рандомизированных клинических исследований. В большинстве клинических рекомендаций по терапии ББ у беременных предлагается назначение пероральных антибиотиков в течение 3-7 дней. Эффективность лечения оценивают на основании результатов микробиологического исследования мочи (эрадикация возбудителя) после завершения терапии (через 1-4 недели после лечения и еще раз перед родами). Рекомендуемая схема приема амоксициллина/клавуланата – 375-625 мг 2-3 р/сут 7 дней [4, 8, 9,12].

Все цефалоспорины относятся к категории В по классификации FDA, большинство препаратов этой группы успешно используются для терапии инфекций у беременных в течение многих десятилетий, обладая высокой степенью эффективности и безопасности. В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Цефалоспорины IV поколения обладают более широким спектром активности и используются при тяжелых осложненных и нозокомиальных ИМП. Отличительной чертой цефалоспоринов III поколения является высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивость к действию β -лактамаз некоторых бактерий, длительный период полувыведения, что позволяет принимать данные препараты 1 или 2 раза в день.

Цефиксим, представитель пероральных цефалоспоринов III поколения, наравне с другими препаратами данной группы, обладает активностью в отношении как грам(-), так и некоторых представителей грам(+) микроорганизмов, однако следует учитывать, что *Enterococcus spp*, один из возбудителей ББ у беременных, устойчив к действию данного препарата. На основании имеющихся литературных данных можно сделать вывод о невысоком уровне резистентности к цефиксиму основного возбудителя внебольничных ИМП, в том числе и ББ, *E.coli*. Так, резистентные к цефиксиму штаммы *E.coli* выделяются в 4,2% случаев в Испании и в 2,6% в Германии. В РФ частота выделения чувствительных штаммов *E.coli* составляет 98,9%, умеренно чувствительных – 1,1%, то есть резистентных штаммов 0%. Кроме того, период полувыведения цефиксима около 3 часов, благодаря чему его можно назначать 1 раз в сутки. После приема данного препарата создается концентрации в крови и моче значительно превышающие МКП90 для ведущего возбудителя – *E.coli*, но, что очень важно, концентрация цефиксима, превышающая МПК90, сохраняется более 50% времени между интервалами дозирования. Рекомендуемая схема приема препарата – 400 мг 1 р/сут [2, 6, 42].

Триметоприм (группа С, D первый триместр), являясь антифолатным агентом, может увеличить частоту развития дефектов нервной трубки, сердечно-сосудистой и мочевой систем у плода в ранние сроки беременности, а при назначении препарата за 2-6 недель до родов возникает риск развития гипербилирубинемии и желтухи новорожденных. В зарубежных исследованиях изучена комбинация сульфаметоксазола и триметоприма, которую назначают во II триместре беременности. В России назначение препаратов данной группы во время беременности не рекомендовано [3, 19, 25].

Фосфомицин относится к категории В по классификации FDA и в некоторых источниках рассматривается как один из препаратов выбора для терапии ББ у беременных. Препарат обладает наивысшей активностью в отношении основных возбудителей ББ. Резистентных штаммов *E.coli* к данному антибиотику в России не было выделено. Высокая концентрация препарата (> 128 мг/л) в моче сохраняется в течение 36-48 часов после приема одной дозы 3,0 г. При очень высокой степени коло-

низации мочевых путей допускается повторное назначение препарата в дозе 3 г внутрь через 24 ч, но его нельзя принимать длительными курсами. В то же время, фосфомицин малоактивен в отношении стрептококков и энтерококков, и несмотря на высокую микробиологическую активность и фармакокинетические преимущества, при проведении сравнительных клинических исследований установлено, что данный препарат уступает по клинической и микробиологической эффективности ко-тримоксазолу и нитрофурантоину. Очевидно, это объясняется тем, что терапевтические концентрации фосфомицина сохраняются в моче в течение 48 часов, в то время как стандартные курсы других антибиотиков поддерживают терапевтическую концентрацию в течение всего курса терапии – 3-5-7 дней. Однако однократное назначение фосфомицина с целью лечения ББ у беременных так же эффективно, как 7-дневный курс амоксициллин-клавуланата [6, 9, 25].

Таким образом, обзор доступной литературы демонстрирует высокую значимость бессимптомной бактериурии беременных в возникновении акушерской, урологической и перинатальной патологии. Следует отметить отсутствие в широкой клинической практике своевременной микробиологической диагностики и, соответственно, адекватной терапии данной инфекции. «Золотой стандарт» диагностики ББ у беременных — двукратное бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Для скрининга ББ наиболее предпочтительной является тест-система с использованием погружных слайдов. При выборе антибиотиков следует опираться на данные по резистентности возбудителей и безопасность препаратов. В связи с этим с целью лечения ББ у беременных целесообразно использовать цефиксим, амоксициллин/клавуланат, фосфомицин, нитрофурантоин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии // Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛга – 2001. – 239 с.
2. Боровкова Е.И., Макаров И.О., Шешукова Н.А., Куликов И.А. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 60-63.
3. Гуменюк Е. Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. // Журн. акуш. жен. болезн. – 2005. – № 4. – С. 1-4
4. Каптийный В. А. Течение и исходы беременности у пациенток с бессимптомной бактериурией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2008.
5. Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. – СПб., 2003. – 352 с.
6. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 218-223.
7. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В., Саврацкий А.А. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 55-58.
8. Синякова Л. А. Инфекция мочевых путей у беременных. // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – №3. – С. 2-7
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
10. Чернышев В.В., Шихалева Н.Ф., Демьянова Н.Ф., Байбаков К.Ю., Отпущенников А.А. Анализ выделенной микрофлоры мочи беременных за 2003 – 2007 годы // Тезисы II Конгресса акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов. – Новосибирск, 2009.
11. Bachman J.W., Heise R.H., Naessons J.M., Timmerman M.G. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 1971-1974.
12. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R., et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 58, N 3. – P. 298-302.
13. Canadian Communication Group. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy, 1994, Ottawa.
14. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001. – Vol. 17. – P. 283-285.
15. Delzell J.E., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy // Am. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 61, N 3. – P. 713-721
16. Deville W.L., Yzermans J.C., van Duijn N.P., et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy // BMC Urol. – 2004. – Vol. 4. – P. 4.
17. Fatima N., Ishrat S. Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 273-275.
18. Guinto V.T., De Guia B., Festin M.R., Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – N 9:CD007855.

19. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M. et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1608–1614
20. Kass E. H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventative medicine // *Annals of internal Medicine.* – 1962. – Vol. 56. – P. 46–53
21. Kass E.H. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis // In: *Biology of pyelonephritis*, ed. by Quinn E.L., Kass E.H. – Boston: Little, Brown, 1960. – p. 399.
22. Kincaid-Smith P., Bullen M. Bacteriuria in pregnancy // *Lancet.* – 1965. – Vol. 1. – P. 395–399.
23. Kovavisarach E., Vichairpruck M., Kanjarahareutai S. Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol. 92. – P. 606–610.
24. Kunin C.M., McCormack R.C. An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among nuns and working women. // *N. Engl. J. Med.* – 1968. – Vol. 278. – P. 635–642.
25. Lumbiganon P., Laopaiboon M., Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // [*Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*](#) – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 95–99.
26. Lumbiganon P., Villar J., Laopaiboon M., et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 339–345.
27. [McNair R.D.](#), [MacDonald S.R.](#), [Dooley S.L.](#), [Peterson L.R.](#) Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients // [*Am. J. Obstet. Gynecol.*](#) – 2000. – Vol. 182, N 5. – P. 1076–1079.
28. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma // *FDA Consumer Magazine.* – 2001. – Vol. 35, N 3. – P. 13–16.
29. Mignini L., Carroli G., Abalos E., et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 346–352.
30. Mikhail M.S., Anyaegbunam A. Lower urinary tract disfunction in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1995. – Vol. 50. – P. 675–683.
31. Mittendorf R., Williams M.A., Kass E.H. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 14, N 4. – P. 927–932.
32. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 367–394.
33. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 643–654.
34. Nuchprayoon I., Sanpavat S., Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) mutation in Thailand: G6PD Viangchan (871GA) is the most common deficiency variant in the Thai population // *Hum. Mutat.* – 2002. – Vol. 19. – P. 185.
35. Robertson J.G., Livingstone J.R., Isdale M.H. The management and complications of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J. Obstet. Gynec. Br. Commonw.* – 1968. – Vol. 75, N 1. – P. 59–65.
36. Romero R., Oyarzun E., Mazar M., Sirtori M., Hobbins J.C., Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight // *Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 73. – P. 576–582.
37. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T., Davis R.J., Stamm W.E. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15, N 1. – P. 216–227.
38. Savage W.E., Hajj S.N., Kass E.H. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy // *Medicine.* – 1967. – Vol. 46. – P. 385–407.
39. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 38. – P. 50–57.
40. Sheiner E., Mazar-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22. – P. 423–427.
41. Smaill F., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 18, N 2. – CD000490.
42. Stamatiou K., Alevizos A., Petrakos G., Lentzas I., Papathanasiou M., Mariolis A., Panagopoulos P., Sofras F. Study on the efficacy of cefaclor for the treatment of asymptomatic bacteriuria and lower urinary tract infections in pregnant women with a history of hypersensitivity to penicillin // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 34, N 2. – P. 85–87.
43. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy // *Amer. J Obstet. and Gynecology.* – 1967. – Vol. 97. – P. 723–738.
44. Winkens R., Nelissen-Arets H., Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions // *Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 20, N 4. – P. 410–412.