

Профілактика інфекційних хвороб сечових шляхів у вагітних ^P

М. Є. Кирильчук, А. П. Гайдай

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Інфекції сечових шляхів – одне з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі. Період вагітності зумовлює як маніфестацію, так і рецидиви захворювань сечових шляхів. Серед вагітних інфекційні захворювання сечових шляхів діагностують приблизно у 2–15%, вони підвищують частоту акушерських ускладнень, таких як передчасні пологи та низька маса тіла при народженні.

У статті представлено огляд останніх наукових публікацій, які присвячені питанню профілактики інфекцій сечових шляхів у вагітних. З цією метою у більшості країн світу, в тому числі європейських, рекомендується проводити бактеріологічне дослідження сечі, що також регламентовано наказом Міністерства охорони здоров'я України. За виявлення безсимптомної бактеріурії вагітній призначають антибіотикопрофілактику інфекції сечових шляхів.

У публікації розглянуто питання вибору антибактеріального препарату, особливу увагу приділено антибіотикорезистентності. Інфекції сечових шляхів – найпоширеніша причина призначення антибіотиків вагітним, а розвиток резистентності до антибіотиків є небезпечним як для вагітної, так і для плода.

Крім розвитку резистентності, проблеми, пов'язані з використанням антимікробних препаратів, включають недотримання пацієнтками режиму лікування, виникнення потенційних побічних ефектів (як у матері, так і у плода) та вплив на загальну ефективність лікування. Усе це потенціє альтернативні методи профілактики як рецидивної бактеріурії, так і інфекцій сечових шляхів.

Альтернативою повторному призначенню антибіотиків або з метою запобігання рецидиву при стійкій бактеріурії та рецидивних інфекціях сечовивідного тракту, особливо, якщо із сечі виділяють *Escherichia coli* (80–85% серед всіх уропатогенів), може бути призначення препаратів, що містять D-манозу, журавлину, їхню комбінацію з іншими уро- або імунопротекторними засобами.

Ключові слова: вагітність, безсимптомна бактеріурія, інфекції сечових шляхів, антибіотикорезистентність, профілактика.

Prevention of urinary tract infectious diseases in pregnant women

М. Ye. Kyrylchuk, A. P. Haidai

Urinary tract infections are one of the most common infectious diseases in the world. Pregnancy contributes to both the manifestation and recurrence of urinary tract diseases. Urinary tract infections occur in approximately 2-15% pregnant women and increase the frequency of obstetric complications, such as premature birth and low birth weight.

This article pays special attention to the prevention of urinary tract infections in pregnant women. For this purpose, bacteriological examination of urine is recommended in most countries of the world, including European ones, which is also regulated by the order of the Ministry of Health of Ukraine. If asymptomatic bacteriuria is detected, a pregnant woman will be prescribed the so-called antibiotic prophylaxis of urinary tract infections.

This publication considers the issue of choosing an antibacterial drug and pays special attention to antibiotic resistance. Urinary tract infections are the most common reason for prescribing antibiotics to pregnant women. The development of antibiotic resistance poses a danger to both the mother and the child.

In addition to the development of resistance, problems associated with the use of antimicrobial drugs include patient non-compliance with the treatment regimen, side effects for both the mother and the child, and the overall effectiveness of treatment. All of this potentiates alternative methods of preventing both recurrent bacteriuria and urinary tract infections.

The prescription of D-mannose-forming drugs, cranberries, their combination with other uro- or immunoprotective agents is an alternative to a re-prescribed antibiotic in order to prevent the recurrence or in case of persistent bacteriuria and recurrent urinary tract infections, especially if *Escherichia coli* is isolated from the urine (80-85% of all uropathogens).

Keywords: pregnancy, asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections, antibiotic resistance, prevention.

Результат вагітності та пологів залежить від дуже багатьох складових – стану репродуктивної системи жінки, існуючої чи вперше виявленої екстрагенітальної патології, соціальних та психологічних умов виношування вагітності, якості медичної допомоги та можливостей доступу до неї. В умовах катастрофічного зменшення народжуваності в Україні маємо бути ще більш уважними до ведення вагітних задля отримання найкращих материнських та перинатальних результатів.

У цій публікації розглядаються сучасні рекомендації ведення пацієнток з підвищеним ризиком інфекційних хвороб сечовидільної системи (ІХСС), що є найпоширенішими інфекціями серед вагітних. Їх діагностують під час вагітності приблизно у 2–15% випадків, вони підвищують частоту акушерських ускладнень [1, 2].

Розвиток ІХСС у вагітних зумовлює фізіологічні зміни сечовидільного тракту, а саме – прогестеронзалежну дилатацію сечоводів та механічне їхнє стиснення вагітною маткою, що призводить до збільшення залишкового

об'єму сечі у сечовому міхурі та уростаю. Своєю чергою, це призводить до міхурово-сечоводного рефлюксу, і, отже, з'являються умови для розвитку висхідної інфекції та колонізації сечовидільного тракту бактеріями.

Зважаючи на вплив вагітності на фізіологію сечовидільного тракту, до питання аналізу пов'язаних з цим ускладнень звертаються досить давно. Однак за відсутності достатньої кількості нових даних більшість авторів користуються посиланнями на дещо застарілі дослідження. Саме тому в цій публікації ми також звертаємося до даних не лише останніх років.

ІХСС включають в себе безсимптомну бактеріурію (ББУ), гострий уретрит, цистит та особливо небезпечний пієлонефрит. Залежно від рівня ураження їх можна розділити на інфекції нижніх (ББУ, уретрит та цистит) і верхніх сечових шляхів (пієлонефрит). Найпоширенішим патогеном, що виділяють у сечі вагітних, є *Escherichia coli* [3, 4]. Окрім *E. coli* такий тип інфекцій відносно часто можуть спричинювати *Proteus*, *Klebsiellas*, *Enterococci*, *Streptococci* і *Pseudomonas aeruginosa* [3].

ІХСС асоційовані з несприятливими результатами вагітності, такими як передчасні пологи та низька маса тіла при народженні. Крім того, внаслідок невчасного чи неефективного лікування пієлонефриту можуть розвинути такі тяжкі ускладнення, як сепсис, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гострий респіраторний дистрес-синдром. Ураховуючи поширеність ІХСС серед вагітних та їхній вплив на результати вагітності, вчасне виявлення, правильна діагностика та лікування є надзвичайно важливими для ведення вагітних.

Безсимптомна бактеріурія

ББУ, тобто наявність значущої кількості бактерій у сечі без клінічних проявів, діагностують у 2–10% вагітних [5]. Сьогодні скринінг на ББУ – це загальноприйнята клінічна практика для запобігання пієлонефриту під час вагітності, ефективність якої була доведена у багатьох дослідженнях [5–7]. Втім, слід зазначити: дослідження, що свідчили на користь такої міри, проводили в основному в 1960-х і 1970-х роках й були низької якості, а схеми антибіотикотерапії не відповідали сучасній практиці.

З того часу як скринінг та лікування ББУ вагітних стали загальноприйнятою практикою, захворюваність на гестаційний пієлонефрит (ГП) знизилася з 20–35% до 1–4% [8]. Звісно, така тенденція може свідчити про ефективність тотального скринінгу на ББУ серед вагітних, проте два останні рандомізовані дослідження фіксували лише 2,2–2,4% випадків ГП у групі пацієнток, які не отримували лікування ББУ [8, 9]. Тобто за сучасних умов принаймні в деяких популяціях базовий рівень ГП достатньо низький навіть без профілактичних заходів.

Оскільки опубліковані дослідження демонструють послідовний зв'язок проведення скринінгу та лікування ББУ у вагітних зі зниженням частоти пієлонефриту, рекомендація зберігається [10]. Однак через суперечливість даних робоча група з профілактичних послуг у США в 2019 р. перевела свою рекомендацію щодо скринінгу на ББУ під час вагітності з рівня доказовості «А» (докази значної користі) до «В» (докази помірної користі) [7].

В Україні, згідно зі стандартом надання медичної допомоги «Нормальна вагітність», скринінг на ББУ у вагітних проводять під час першого відвідування пацієнткою лікаря [11]. Утім, доказів, щоб рекомендувати певний термін вагітності, на якому слід проводити скринінг, наразі недостатньо [12].

Скринінг проводять за допомогою посіву середньої порції сечі. ББУ визначають, коли виявлено ріст *однакової виду бактерій* у кількості $\geq 10^5$ колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл у двох послідовних зразках з інтервалом понад 24 год.

Надання інструкцій щодо очищення промежини під час збору сечі, на жаль, не зменшує рівня вульвовагінального бактеріального забруднення матеріалу [13]. У третини вагітних посів сечі за будь-якого методу збору демонструє ріст шкірної флори до 10^4 КУО/мл, і немає жодних доказів щодо того, чи слід переробити зразок, який свідчить про вульвовагінальне бактеріальне зараження. Ураховуючи високу частоту контамінованих зразків сечі, а також зростання рівня контамінації культур зі збільшенням гестаційного віку, спроби повторного збору сечі в надії уникнути контамінації шкірною флорою можуть зрештою виявитися марними [12].

Після першого негативного результату посіву сечі додатковий скринінг у більш пізніх термінах вагітності не показаний навіть для груп високого ризику через незначний подальший ризик розвитку пієлонефриту [10, 14]. Більше того, вагітним з цукровим діабетом або травмою спинного мозку не слід проходити додатковий скринінг на ББУ: є докази того, що шкода скринінгу переважає потенційні переваги [6, 10]. Існують дані, що у людей з травмою спинного мозку ББУ захищає від симптоматичних ІХСС, а лікування може, навпаки, сприяти розвитку симптоматичної хвороби, а також появі антибіотикорезистентності [6, 10].

Отже, наявність бактерій у сечі у безсимптомної особи є звичайним явищем і відповідає коменсальній колонізації. Клінічні дослідження продемонстрували, що ББУ може захищати від суперінфікування сечових шляхів, тому лікування ББУ слід проводити лише у випадках доведеної користі для пацієнта, щоб уникнути ризику вироблення антимікробної резистентності та ліквідації потенційно захисного штаму [14].

З огляду на те, що ББУ, за визначенням, безсимптомна, для оцінювання ефективності проведеного лікування часто, і в Україні також, використовують повторний посів сечі. Однак немає доступних для перегляду досліджень, які б дали чітку відповідь – чи показаний повторний скринінг після лікування. Можна розглянути проведення повторного культурального дослідження сечі через 1–2 тиж. після завершення лікування гострого циститу або здійснювати дослідження лише у разі повторної появи симптомів [14].

Ураховуючи високу частоту контамінації сечі, ББУ вважається клінічно значущою тільки у тому випадку, якщо кількість колоній сягає 10^5 КУО/мл або більше. Тільки тоді пацієнтка потребує лікування 5–7-денним курсом антибіотика, ефективного щодо найпоширеніших бактерій при інфекціях сечовидільної системи: *E. coli*, *Proteus* та *Klebsiella*.

Те саме стосується випадків, коли висіялися стрептококи групи В – лікування слід проводити також лише тоді, коли кількість колоній сягає 10^5 КУО/мл та більше. Менша кількість колоній лікування не потребує, але такий результат бакпосіву сечі обов'язково слід урахувати як показання до антибіотикопрофілактики під час пологів. Крім того, лікування не потребує нормальна вульвовагінальна флора, тобто *Lactobacilli*, *Streptococcus* та коагулазонегативні стафілококи [13].

Лікування бактеріурії у вагітних розпочинають одразу після встановлення діагнозу, антибіотикотерапію слід коригувати з огляду на дані про антибіотикочутливість висіяної флори. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, препаратом першої лінії є фосфоміцину трометамол (3 г одноразово) або нітрофурантоїн (50–100 мг 4 рази на день, курс – 5 днів) [10]. Якщо емпіричну терапію розпочато до отримання результатів культурального дослідження та визначення чутливості збудника, слід *уникати застосування амоксициліну або ампіциліну* через високі показники резистентності *E. coli* до цих антибіотиків [14]. Цефалоспорины та триметоприм можуть бути використані як альтернатива при локальній резистентності *E. coli* до фосфоміцину та нітрофурантоїну.

Цистит, пієлонефрит

Гострий цистит виникає у 1–2% вагітних [15]. На відміну від ББУ, він супроводжується появою симптомів, таких як дизурія, гематурія, часте сечовипускання та ніктурія, що іноді буває важко віддиференціювати від звичайних проявів вагітності [15, 16].

Звичайний аналіз сечі є корисним інструментом для відсортування клінічно значущих ІХСС. Піурія або наявність лейкоцитарної естерази є чутливою ознакою ІХСС, проте не специфічною, оскільки лейкоцити можуть потрапити у зразок сечі з піхви або вульви. Нітрити – це більш специфічна ознака, але менш чутлива, оскільки не всі бактерії їх виробляють. Якщо ні нітритів, ні лейкоцитарної естерази виявлено не було, ймовірніше за все симптоми не пов'язані з інфекційним захворюванням сечових шляхів або це прояв гострого уретриту [16].

Доцільно провести бактеріологічне дослідження сечі з метою підтвердження діагнозу та призначення антибіотикотерапії залежно від чутливості. Порогове значення кількості колоній для підтвердження ІХСС, як вже згадувалось вище, становить 10^5 КУО/мл. Однак за наявності симптомів деякі автори припускають, що призначати антимікробні засоби доцільно вже за кількості колоній від 10^2 КУО/мл [17]. Так само, як і при ББУ, призначають антимікробну терапію, оскільки клінічний успіх значно більший у жінок, які проходять лікування антимікробними препаратами порівняно з плацебо.

З метою зменшення симптомів та уникнення ускладнень лікування починати слід одразу після встановлення діагнозу, найчастіше – ще до отримання результатів посіву та антибіотикограми, тобто емпіричним шляхом. Пацієнткам із легкими та помірними симптомами може бути призначена симптоматична терапія (наприклад ібупрофен, фітотерапія) як альтернатива протимікробному лікуванню [14].

Нітрофурантоїн у концентрованому вигляді сягає терапевтичних рівнів саме у сечовому міхурі, що робить його розумним варіантом першого вибору при інфекціях нижніх сечових шляхів [18]. Існують дані щодо можливої появи вроджених аномалій, пов'язаних із застосуванням нітрофурантоїну та сульфаметоксазол-триметоприму у І триместрі, однак ці дані неоднозначні та мають методологічні обмеження [19, 20]. Тому нітрофурантоїн і сульфаміди показані в І триместрі у тому випадку, якщо немає відповідних альтернатив, а у II та III триместрах ці препарати є вибором першої лінії у лікуванні ІХСС.

Крім того, слід пам'ятати про необхідність уникати застосування нітрофурантоїну у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, оскільки це пов'язано з рідкісними та небезпечними побічними реакціями, такими, як токсичне ураження легень та гемолітична анемія [20].

Антибіотикотерапія доведена ефективна у лікуванні гострого циститу під час вагітності, проте дані щодо оптимального або бажаного режиму терапії у вагітних обмежені [21]. Мета-аналіз, що оцінював різні варіанти лікування, не виявив різниці в частоті виліковування, повторного зараження, передчасних пологів або потреби в альтернативній терапії у різних групах [21]. Утім, достатніх доказів, щоб рекомендувати триденне лікування гострого циститу під час вагітності немає.

Проте кілька досліджень оцінювали застосування одноразової дози фосфоміцину порівняно з більш тривалими курсами антибіотиків для лікування ІХСС [22–24]. Єдине застереження – необхідність уникати застосування нітрофурантоїну та фосфоміцину в умовах, коли ще чітко не встановлено диференційного діагнозу між циститом та пієлонефритом, оскільки ці препарати не досягають терапевтичної концентрації у нирках [25].

Кожен епізод гострого циститу ризикуює прогресувати до пієлонефриту з пов'язаними з ним несприятливими наслідками для вагітної та плода, тому корисними були б рекомендації для запобігання рецидиву ІХСС. Доказів щодо того, яка тактика буде найкращою після завершення лікування циститу у вагітних, наразі немає, тому клініцисти можуть як повторно зробити посів сечі через 1–2 тиж. після завершення лікування, так і проводити обстеження лише у випадку повторної появи симптомів [20].

Що стосується профілактичного застосування антибіотиків після одного епізоду циститу, Кокранівський огляд у 2015 р. виявив лише одне дослідження з 200 пацієнтками, де не було різниці в частоті рецидивів циститу між тими, хто отримував щоденну супресію нітрофурантоїном та ретельний амбулаторний нагляд, і тими, хто був лише під ретельним амбулаторним наглядом. Через брак даних автори С. Schneeberger, S. E. Geerlings, P. Middleton, C. A. Crowther не змогли зробити висновки щодо оптимального лікування [26].

Також немає достатніх доказів щодо тактики після рецидиву ІХСС у вагітних. Рецидивна інфекція сечових шляхів визначається як наявність двох або більше епізодів ІХСС, діагностованих під час вагітності [27], і виникає у 4–5% вагітних [1]. Ураховуючи ризики, пов'язані з ІХСС під час вагітності, лікарі можуть рекомендувати антибіотикопрофілактику після рецидиву.

Існують дві стратегії антибіотикопрофілактики: посткоїтальна профілактика або безперервна профілактика протягом вагітності. За посткоїтального варіанта антибіотики вживають до або після вагінального статевих акту. Головна перевага цієї стратегії – зменшення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків [28, 29]. За постійної профілактики протимікробні препарати вживають 1 раз на добу.

Хоча оптимальна доза профілактичного антибіотика не встановлена, слід розглянути можливість використання більш низької добової дози антибіотика, до якого була чутлива виділена бактерія, щоб зменшити ризики розвитку резистентності. Найпоширеніші супресивні схеми включають пероральне вживання нітрофурантоїну 100 мг або цефалексину 250–500 мг щодня.

Пієлонефрит – бактеріальне захворювання нирок, що виникає через контамінацію верхніх сечових шляхів бактеріями, які піднімаються із сечового міхура. Його слід запідозрити за наявності лихоманки 38,0 °C або вище та змін у сечі, що свідчать про ІХСС, з додатковими симптомами інфекції верхніх сечостатевих шляхів, такими як біль у боці або болочість реберно-хребцевого кута (РХК), нудота та блювання, що є нехарактерним для циститу. Крім того, пієлонефрит може бути підтверджено також за наявності змін у нирках, виявлених під час ультразвукового дослідження.

У загальному аналізі крові можна виявити лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитопенію або анемію. Відхилення в загальному аналізі крові сильно корелюють із несприятливими результатами, такими, як необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [30].

Якщо наявні лише деякі з симптомів (наприклад, лихоманка та зміни в аналізі сечі, але немає болючості РХК, або зміни в сечі та больовий синдром, але немає лихоманки), клінічна підозра на пієлонефрит досі є високою (наприклад, рання стадія розвитку). Слід залишатися пильними щодо посилення клінічних симптомів, доки не можна буде виключити діагноз пієлонефриту [30].

Така настороженість є необхідною з огляду на те, що гестаційний пієлонефрит часто може призводити до більш тяжких наслідків, таких як передчасні пологи, сепсис, гостра ниркова недостатність [30, 31]. Крім того, диференціальна діагностика пієлонефриту у вагітних також має включати нефролітіаз, абсцес нирки, уросепсис без пієлонефриту та хоріоамніоніт.

Стартова терапія включає гідратацію та внутрішньовенне введення антибіотиків. Вибір протимікробного препарату має бути індивідуальним та базуватися на даних про місцеву антибіотикочутливість та на інформації про будь-яке нещодавнє застосування антибіотиків пацієнткою. Дослідження оцінювали переваги різних антимікробних схем лікування пієлонефриту, і жодна з них не продемонструвала якоїсь переваги [20, 21, 32].

Антибіотикотерапією першої лінії є β -лактами широкого спектра дії з додаванням аміноглікозидів або одноразових доз цефалоспоринів. Для пацієнтів з алергією на β -лактами необхідне подальше обстеження для визначення тяжкості алергійної реакції. У пацієнтів із низьким ризиком анафілаксії доцільним буде лікуван-

ня цефалоспоринами, однак особам із високим ризиком необхідно призначити альтернативну схему лікування, наприклад азтреонамом. У таких ситуаціях також слід залучити до лікування інфекціоніста [32, 33].

Антибіотикорезистентність

Оскільки інфекції сечових шляхів схильні до рецидивів, окремі пацієнти змушені проходити кілька курсів лікування. Надмірне використання антибіотиків та інших протимікробних засобів призводить до селекції резистентних штамів і сприяє частому розвитку побічних ефектів, асоційованих з вживанням ліків.

Швидкий розвиток антибіотикорезистентності (АБР) став глобальною проблемою для ефективного лікування інфекційних захворювань [34, 35]. Наприклад, у 2019 р. тільки у Сполучених Штатах Америки резистентність до протимікробних препаратів призвела до понад 2,8 млн випадків інфекцій і понад 35 000 смертей [36].

Для вирішення цієї гострої проблеми було вжито глобальних заходів. У 2015 р. Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала Глобальний план дій щодо антимікробної резистентності, за яким у 2016 р. була прийнята Політична декларація Організації Об'єднаних Націй щодо антимікробної резистентності. Європейський Союз створив Ініціативу спільного програмування антимікробної резистентності для координації дослідницьких зусиль у всьому світі. Проте, незважаючи на всі зусилля, за останні роки резистентність до антимікробних препаратів все одно значно зростає.

Інфекційні хвороби сечових шляхів (ІХСШ) є одним з найбільш поширених захворювань, з приводу якого пацієнти потребують антибіотикотерапії. Близько половини всіх здорових жінок перенесли принаймні одну ІХСШ протягом свого життя, і у 25–35% з них хвороба рецидує протягом наступного року після одужання [37]. Крім того, ІХСШ є найпоширенішою причиною призначення антибіотиків вагітним. З огляду на проблему розвитку АБР штамів, слід зазначити, що антимікробні препарати призначають не лише для лікування ІХСШ, але й для профілактики їхніх рецидивів [38].

Якщо говорити про вагітних, то розвиток АБР становить небезпеку як для вагітної, так і для плода, проте серед таких пацієнток наразі досліджень на цю тему проводили недостатньо.

Згідно зі звітом Centers for Disease Control and Prevention (CDC) за 2019 р., грампозитивний стрептокок групи В наявний у чверті вагітних і часто потребує призначення пеніциліну під час пологів, щоб запобігти передачі дитині [36]. Кліндаміцин і еритроміцин можна використовувати у жінок з алергією на пеніцилін, проте понад 40% інфекцій, спричинених стрептококом групи В, резистентні до кліндаміцину, а понад 50% – до еритроміцину [36].

Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження у 334 жінок з грамнегативною ББУ виявило, що АБР мікроорганізми найчастіше (> 50%) були відповідальними за розвиток бактеріурії у вагітних, і ці жінки мали в 2–3 рази більший ризик розвитку пієлонефриту [4].

Зведення до мінімуму розвитку резистентності мікробів до антибіотиків – це основна мета програм

управління. Частина таких програм включає відстеження місцевих або регіональних моделей резистентності – ці закономірності часто відрізняються. Наприклад, L. Chelkeba та співавторами нещодавно був проведений систематичний огляд моделей стійкості до антимікробних препаратів в Ефіопії: у вагітних з ББУ 83% *E. coli* були стійкими до багатьох препаратів [39].

Автори ще одного дослідження провели ретроспективне вивчення 1,5 млн ізолятів *E. coli* зі Сполучених Штатів. Вони виявили, що лише 14,3% ізолятів кишкової палички у зразках сечі дорослих і підлітків продемонстрували нечутливість до кількох ліків. Резистентність до певних препаратів та її розвиток значно варіювали в різних регіонах, штатах і округах – від 7,0% до 16,7% [40].

Стійкість до антимікробних препаратів часто виникає досить швидко. Наприклад, кишкова паличка виявила стійкість до цефотаксиму, бета-лактаму розширеного спектра дії, через 3 роки після його появи. J. Kim та співавтори досліджували зразки 265 немовлят віком до 1 року з ІХСП і з'ясували, що застосування антибіотиків їхніми матерями під час вагітності було пов'язане з виділенням бактерій, що продукують бета-лактамази розширеного спектра дії (Extended Spectrum Beta-Lactamase, або ESBL) [36, 42]. Наразі існує дуже мало терапевтичних варіантів для лікування ESBL-позитивних інфекцій, головним чином через здатність бактерій, що продукують ESBL, гідролізувати цефалоспорини III покоління [42].

Лікування карбапенемом було визнано найкращим лікуванням інфекцій, спричинених бактеріями, що продукують ESBL [10]. Фосфоміцин також рекомендовано спеціально для лікування ІХСП, спричинених бактеріями, що продукують ESBL. Вчені докладають зусиль для розроблення нових протимікробних препаратів, однак поки що частота резистентності залишається високою [36].

Антибіотики є критично важливим компонентом для лікування симптоматичних ІХСП; проте переваги використання антимікробних засобів для лікування неускладнених ІХСП та ББУ не зовсім зрозумілі. Загалом необхідність лікування безсимптомних ІХСП вважається сумнівною. Поточні проблеми, пов'язані з використанням антимікробних препаратів, включають: недотримання пацієнтками режиму лікування, розвиток резистентності, потенційні побічні ефекти як у вагітної, так і у плода та вплив на загальну ефективність лікування. Ці проблеми ускладнюють розроблення ефективних антимікробних методів терапії, тож необхідно дослідити додаткові методи лікування, які можуть боротися з інфекцією та зменшувати вплив антимікробних препаратів [43].

Окрім використання антибіотиків як стратегії боротьби з ІХСП, існують також стратегії лікування, які сприяють зміцненню імунної системи для попередження їхнього розвитку [44].

Альтернативні методи профілактики

Насамперед вагітним потрібно рекомендувати достатнє споживання рідини (додатково від 1,5 до 2 л на день), щоб сеча була прозора, посткоїтальне сечо-

випускання протягом години. Правильна гігієна анального отвору, очищення спереду назад, застереження щодо використання інтравагінальних промивань або дезінфікувальних засобів, уникання охолодження та споживання холодних напоїв [45].

Серед альтернативних методів профілактики рецидивів бактеріурії та запальних захворювань сечових шляхів найбільше вивчено препарати із журавлини, D-маноза та деякі лікарські рослини. Журавлина є популярним харчовим продуктом, який вважається ефективним у профілактиці ІХСП завдяки своїм фенольним сполукам і здатності проантоціанідинів типу А (Proanthocyanidins, або PAC) перешкоджати адгезії уропатогенних бактерій [46]. Вважається, що вона зумовила інгібування фімбрії *E. coli* типу 1 і типу P [47]. Цей механізм дії набуває особливого значення, оскільки кишкова паличка спричинює 82,5% випадків пієлонефриту у вагітних.

Окрім пригнічення адгезії, компоненти журавлини значно пригнічували бета-лактамазу та експресію інших генів вірулентності *in vitro*, що видається цікавим, оскільки високі рівні β -лактамаз широкого спектра дії є основною причиною стійкості *E. coli* [48].

Метаболіти журавлини окрім ефективності проти кишкової палички також продемонстрували антибактеріальну активність проти інших найпоширеніших уропатогенів, таких як *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus species* і навіть *Pseudomonas aeruginosa* [49]. Крім того, вони мають й інші функції, такі як стимуляція вродженої імунної відповіді нирок шляхом індукції білка Тамма–Хорсфалля, пригнічення каскаду запальних реакцій, підкислення сечі та нормалізація мікробіоти кишечника, особливо в осіб, які дотримуються регулярної дієти [50].

Нещодавно Кокранівська група випустила п'яте оновлення огляду ефективності використання журавлини у профілактиці ІХСП [51]. Дослідники дійшли до висновку, що вживання препаратів з журавлини знижує загальний ризик ІХСП на 30% в обох статей і симптоматичних інфекцій у невагітних жінок з анамнезом рецидивних ІХСП на 26%. Проте було опубліковано малу кількість досліджень у вагітних з неоднозначними результатами [51].

Останній мета-аналіз на основі 28 клінічних досліджень з 4947 хворими, що досліджував використання журавлини для профілактики повторних ІХСП, демонструє значне зниження ризику рецидиву порівняно з плацебо (зважений RR 0,675, 95% CI: 0,55–0,80; $p < 0,0001$) [52]. У цьому дослідженні відзначено помірну неоднорідність ($I^2 = 58\%$), що відрізняє його від інших мета-аналізів з меншою кількістю недавніх досліджень з переважно негативними результатами.

Наприклад, Кокранівський огляд у 2012 р. зробив висновок, що продукти з журавлини не зменшують ризику повторних ІХСП [53]. Включення до цього мета-аналізу дослідження С. Barbosa-Cesnik призвело до вагомій неоднорідності внесених до аналізу випадків [54]. У той самий час С. Wang та співавтори проводили мета-аналіз і також стикнулися зі значною неоднорідністю, що була спричинена саме через додавання дослідження С. Barbosa-Cesnik [55].

R. Jepson та співавтори вирішили залишити це дослідження в рамках мета-аналізу, що призвело до негативного висновку щодо використання журавлини, тоді як С. Wang з колегами виключили дослідження, і в результаті їхній мета-аналіз дав позитивний висновок щодо використання журавлини [53, 55]. У своєму мета-аналізі А. Luis та співавтори дійшли позитивного висновку щодо ефективності журавлини у профілактиці рецидиву ІХСШ навіть із включенням дослідження С. Barbosa-Cesnik [52].

F. Ghouri та співавтори повідомили про два плацебо-контрольованих дослідження за участю вагітних, які використовували журавлиновий сік для профілактики ІХСШ, що продемонстрували потенційну ефективність, хоч і з певними обмеженнями [56].

І хоч поки у дослідників немає згоди щодо ефективності продуктів з журавлини у профілактиці рецидиву ІХСШ у жінок, останній мета-аналіз, заснований на 28 клінічних випробуваннях з участю 4947 пацієнтів, продемонстрував явно позитивний ефект [52]. Для отримання кращого розуміння потрібні більш масштабні дослідження з оптимальними умовами та чіткими критеріями включення, такими, як доза і тип використовуваного засобу [57].

За даними Європейської агенції з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, або EFSA), мінімальний вміст діючої речовини проантоціанідів (РАС) для отримання оптимального лікувального ефекту становить 36 мг на добу [58].

Ще однією альтернативою антибіотикам є D-маноза. Це моносахарид, який природним чином міститься в кількох рослинах, фруктах і ягодах, він також синтезується в організмі людини з глюкози, сприяє синтезу глікопротеїнів і глікозилювання білків. D-маноза здатна блокувати прилипання бактерій до уроепітеліальних клітин за допомогою адгезину FimH, який функціонує як верхівкова субодинаця пілі типу 1 [59]. Маноза біодоступна за перорального вживання, швидко всмоктується та безпечно виділяється із сечею.

D-маноза та екстракти, багаті на D-манозу, такі як олігосахариди манану (Mannan-Oligosaccharides, або MOS; олігомери D-манози), є багатообіцяючою альтернативою антибіотикам завдяки їхній здатності пригнічувати адгезію бактерій до уротеліальних клітин. Це підкреслює терапевтичний потенціал і комерційну цінність їхнього використання як харчових добавок. Однак кількість досліджень впливу MOS на ІХСШ є недостатньою.

Незважаючи на актуальність пошуку альтернативи лікуванню та профілактиці антибіотиками інфекцій сечовидільної системи, Кокранівський огляд 2022 р. знайшов дуже мало досліджень, які адекватно перевіряють вплив D-манози [60]. Про побічні ефекти повідомлялося рідко і мало, і жоден з них не був серйозним (переважно діарея та печіння піхви) [38, 60].

У дослідженні було оцінено здатність екстрактів MOS інгібувати адгезію кишкової палички до уротеліальних клітин [61]. Крім того, також оцінювали рівні експресії прозапального маркера інтерлейкіну-6 (IL-6). Після характеристики цитотоксичних профілів попередні результати продемонстрували, що ек-

тракти MOS мають потенціал для використання у лікуванні ІХСШ і що механізм, за допомогою якого вони пригнічують адгезію бактерій, полягає в конкурентному інгібуванні бактеріальних адгезинів FimH за допомогою дії манози [61].

Загалом, дослідження *in vitro* ілюструють великий потенціал інгібіторів на основі манози як цільових засобів лікування сечових інфекцій, спричинених *E. coli*. На думку N. E. Hatton та співавторів, аналоги з кожного класу інгібіторів на основі манози продемонстрували вражаючу ефективність проти FimH і потребують подальшого дослідження [62].

Ефекти манози, що були доведені *in vivo*, включали: запобігання колонізації та інвазії уропатогенів сечового міхура, ефективність проти мультирезистентної кишкової палички, посилення ефекту антибіотиків і можливість лікування ІХСШ та катетер-асоційованих ІХСШ [63].

Було виявлено один мета-аналіз і два систематичних огляди, включаючи чотири рандомізовані контрольовані випробування та кілька досліджень, які дійшли висновку, що D-маноза значно знижує ризик рецидиву ІХСШ у суб'єктів як з катетером, так і без нього, а також продовжує тривалість періоду без ІХСШ [64–66]. Однак доза, режим і тривалість не узгоджені в різних клінічних дослідженнях [38, 66]. Загалом, EAU 2022 рекомендує використовувати D-манозу у дозі 2 г на добу для зниження ризику повторних епізодів ІХСШ, однак пацієнтів слід поінформувати про те, що необхідні подальші дослідження для підтвердження ефективності D-манози [67].

Отже, коли сеча містить достатньо високі рівні вільної D-манози, щоб наситити адгезин FimH, бактерії не можуть зачепитися за епітеліальні клітини й вимиваються із сечею. А без банальної адгезії подальші етапи інфікування, такі як перфорація епітеліоцитів α -гемолізином та утворення біоплівки, просто унеможливаються [70]. D-маноза має переваги перед антибіотиками: не впливає на умовно-корисну флору і не спричинює дисбактеріозу; не провокує грибкових інфекцій; не чинить додаткового навантаження на травний тракт; не зумовлює ефекту звикання у патогенної мікрофлори.

Останніми роками особливу увагу приділяють вивченню вітаміну D, впливу його концентрації на стан здоров'я, в тому числі на імунний статус та ускладнення вагітності. Вітамін D відіграє потенційну роль в імунній регуляції та запобігає інфекціям [68, 69]. S. B. Ali зі співавторами провів дослідження для встановлення певного зв'язку між рівнями 25-гідроксивітаміну D (25-OH вітамін D) у сироватці крові та ІХСШ у жінок, розмірковуючи про важливість знання факторів ризику, пов'язаних з ІХСШ, а також пошук способів уникнути тяжких ускладнень [69]. Було виявлено, що у пацієток з ІХСШ концентрація вітаміну D була нижчою проти контрольної групи (без інфекцій): $11,09 \pm 7,571$ нг/мл проти $24,08 \pm 11,95$ нг/мл; $p < 0,001$ [69].

Поєднання безпечних та спрямованих проти сечових інфекцій компонентів в одному препараті забезпечує ефективний захист сечових шляхів від рецидивів інфекцій, в тому числі у вагітних. Дієтична добавка Фемантіс® / Femantis® містить комбінацію

трьох компонентів, що забезпечують комплексну дію для підтримки здоров'я сечовивідної системи. D-маноза запобігає прикріпленню патогенних бактерій до стінок сечового міхура, в результаті чого вони виводяться із сечею. Це допомагає попередити виникнення запального процесу.

Сран-Мах™ (Кран-Макс) – єдиний концентрат журавлини, виготовлений за запатентованою технологією Bio-Shield™ (Біо-Шилд) для захисту проантоціаніднів від руйнування кислотою шлунка і збереження їхніх корисних якостей. Проантоціанідини у складі Сран-Мах™ (Кран-Макс) володіють сечогінними властивостями та створюють несприятливе для бактерій кисле середовище у сечовому міхурі і сечових шляхах. Також препарат має протизапальні властивості завдяки пригніченню здатності бактерій прикріплюватися до слизової оболонки сечовивідного тракту. Вітамін D₃ допомагає підтримувати нормальне функціонування імунної системи, що сприяє відновленню захисних

функцій слизових оболонок сечових шляхів та їхньому нормальному функціонуванню. Форма випуску у вигляді саше з порошком для приготування напою сприяє збільшенню вживання рідини, що додатково посилює сечогінні властивості дієтичної добавки для виведення патогенних бактерій та відновлення нормальної функції сечових шляхів [71].

ВИСНОВКИ

З метою зниження частоти інфекційних хвороб сечовидільної системи необхідно правильно та вчасно проводити скринінг вагітних на безсимптомну бактеріурію та призначати антибіотикопрофілактику згідно із сучасними рекомендаціями. Для попередження рецидиву бактеріурії та інфекцій сечових шляхів доцільно застосовувати безпечні небактеріальні препарати, що містять D-манозу та журавлину. Це може бути одним із ефективних способів запобігання антибіотикорезистентності.

Відомості про авторів

Кирильчук Міла Євгенівна – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 838-75-18. *E-mail: milakyrilchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Гайдай Анастасія Павлівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 298-93-77. *E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3352-6020

Information about the authors

Kyrylchuk Mila Ye. – MD, PhD, DSc, SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (096) 838-75-18. *E-mail: milakyrilchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Haidai Anastasiia P. – MD, SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (096) 298-93-77. *E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3352-6020

ПОСИЛАННЯ

- McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2008;10(3):156-62.
- Ansaldi Y, de Tejada Weber BM. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10):1249-53.
- De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A, Simonato A, Ficarra V. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(4):373. doi: 10.3390/antibiotics10040373.
- Denoble A, Reid HW, Krischak M, Rossett H, Sachdeva S, Weaver K, et al. Bad bugs: antibiotic-resistant bacteriuria in pregnancy and risk of pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2):100540. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100540.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
- US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(12):1188-94. doi: 10.1001/jama.2019.13069.
- 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. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
- Foley ME, Farquharson R, Stronge JM. Is screening for bacteriuria in pregnancy worthwhile? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6592):270. doi: 10.1136/bmj.295.6592.270.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological infections: EAU guidelines [Internet]. In: EAU Annual Congress; 2024. 78 p. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Standards of Medical Care "Normal Pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitist/>.
- Langermans LM, Cools W, Van Limbergen I, Gucciardo L, Faron G. Optimal timing to screen for asymptomatic bacteriuria during pregnancy: first vs. second trimester. *J Perinat Med.* 2021;49(5):539-45. doi: 10.1515/jpm-2020-0322.
- Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJHM, Stolk RP, Visser CE, Geerlings SE. Contamination rates of three urine-sampling methods to assess bacteriuria in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2):299-305. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827e8cfe.
- Gracesk AS, Thompson JL. Urinary tract infections in pregnant individuals. *ACOG Clin Consensus.* 2023;(4):1-10.
- Betschart C, Albrich WC, Brandner S, Faltin D, Kuhn A, Surbek D, et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20236. doi: 10.4414/smww.2020.20236.
- Somerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153-62.
- Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):40-51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.231.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N. Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(8):807-15. doi: 10.1080/14787210.2020.1759420.
- Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(9):991-5. doi: 10.1002/jcph.139.
- Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-60. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.004.
- Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections

- during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD002256. doi: 10.1002/14651858.CD002256.pub2.
22. Schulz GS, Schütz F, Spielmann FVJ, da Ros LU, de Almeida JS, Ramos JGL. Single-dose antibiotic therapy for urinary infections during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(1):56-64. doi: 10.1002/ijgo.14087.
23. 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
24. Philipps W, Fietz AK, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, et al. 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. doi: 10.1007/s15010-019-01342-1.
25. Mannucci C, Dante G, Mirroddi M, Facchinetti F, D'Anna R, Santamaria A, et al. Vigilance on use of drugs, herbal products, and food supplements during pregnancy: focus on fosfomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(1):125-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1373761.
26. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD009279. doi: 10.1002/14651858.CD009279.pub3.
27. Epp A, Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):e422-31. doi: 10.1016/j.jogc.2017.08.017.
28. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CAD, Mattar R, Martino MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(2):110-19. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.002.
29. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2019;202(2):282-9. doi: 10.1097/JU.000000000000296.
30. Stephens AJ, Baker A, Barton JR, Chauhan SP, Sibai BM. Clinical findings predictive of maternal adverse outcomes with pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2):100558. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100558.
31. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):219.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
32. Jin J, Li C, He Y, Pan J, Zhu J, Tang J. Real world drug treatment models for pregnancy complicated with urinary tract infection in China from 2018 to 2022: a cross-section analysis. *Front Pharmacol.* 2024;(15):1349121. doi: 10.3389/fphar.2024.1349121.
33. Moradi Y, Eshrati B, Motevalian SA, Majidpour A, Baradaran HR. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of *Escherichia coli* and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2):363-79. doi: 10.1007/s00404-020-05903-w.
34. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 45 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
35. Directorate-General for Health and Food Safety. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. European Commission; 2017. 24 p. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/european-one-health-action-plan-against-antimicrobial-resistance-amr_en.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. 150 p. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html>.
37. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022;130(3):11-22. doi: 10.1111/bju.15756.
38. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the Standard of Medical Care "Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes" [Internet]. 2023. Order No. 1513; 2023 Aug 23. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvallyu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>.
39. Chelkeba L, Fanta K, Mulugeta T, Melaku T. Bacterial profile and antimicrobial resistance patterns of common bacteria among pregnant women with bacteriuria in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(3):663-86. doi: 10.1007/s00404-021-06365-4.
40. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, Joshi AV, Scangarella-Orman NE, Yu K, et al. Antimicrobial Resistance Trends in Urine *Escherichia coli* Isolates From Adult and Adolescent Females in the United States From 2011 to 2019: Rising ESBL Strains and Impact on Patient Management. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):1992-99. doi: 10.1093/cid/ciab560.
41. Kim JH, Lee J, Kim DH, Park JY, Lee H, Kang HG, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy is a risk factor for community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in infants. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):163-70. doi: 10.1007/s00467-021-05163-z.
42. Pana ZD, Zautotis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res.* 2018;(7):F1000 Faculty Rev-1347. doi: 10.12688/f1000research.14822.1.
43. Hudson RE, Job KM, Sayre CL, Krepkova LV, Sherwin CM, Enioutina EY. Examination of Complementary Medicine for Treating Urinary Tract Infections Among Pregnant Women and Children. *Front Pharmacol.* 2022;(13):883216. doi: 10.3389/fphar.2022.883216.
44. Hoffman RD, Li CY, He K, Wu X, He BC, He TC, et al. Chinese Herbal Medicine and Its Regulatory Effects on Tumor Related T Cells. *Front Pharmacol.* 2020;(11):492. doi: 10.3389/fphar.2020.00492.
45. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1509-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4204.
46. de Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MM, Bartolomé B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):12119-30. doi: 10.3390/ijms160612119.
47. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Kho C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct.* 2019;10(12):7645-52. doi: 10.1039/c9fo01198f.
48. Samarasinghe S, Reid R, Al-Bayati M. The anti-virulence effect of cranberry active compound proanthocyanins (PACs) on expression of genes in the third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* CTX-M-15 associated with urinary tract infection. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;(8):181. doi: 10.1186/s13756-019-0637-9.
49. Wojnicz D, Tichaczek-Goska D, Korzekwa K, Kicia M, Hendrich AB. Study of the impact of cranberry extract on the virulence factors and biofilm formation by *Enterococcus faecalis* strains isolated from urinary tract infections. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67(8):1005-16. doi: 10.1080/09637486.2016.1211996.
50. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J, et al. Antidhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol.* 2020;257:112889. doi: 10.1016/j.jep.2020.112889.
51. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub6.
52. Luis Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* 2017;198(3):614-21. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.078.
53. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
54. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):23-30. doi: 10.1093/cid/ciq073.
55. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(13):988-96. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3004.
56. Ghouri N, Flavia M, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1-10.
57. van Wietmarschen H, van Steenberg N, van der Werf E, Baars E. Effectiveness of herbal medicines to prevent and control symptoms of urinary tract infections and to reduce antibiotic use: A literature review. *Integr Med Res.* 2022;11(4):100892. doi: 10.1016/j.imr.2022.100892.
58. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to Cran-Max® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2014;12(5):3657.
59. Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7055. doi: 10.3390/ijms24087055.
60. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013608. doi: 10.1002/14651858.CD013608.pub2.

61. Faustino M, Silva S, Costa EM, Pereira AM, Pereira JO, Oliveira AS, et al. Effect of Mannan Oligosaccharides Extracts in Uropathogenic Escherichia coli Adhesion in Human Bladder Cells. *Pathogens*. 2023;12(7):885. doi: 10.3390/pathogens12070885.
62. Hatton NE, Baumann CG, Fascione MA. Developments in Mannose-Based Treatments for Uropathogenic Escherichia coli-Induced Urinary Tract Infections. *Chembiochem*. 2021;22(4):613-29. doi: 10.1002/cbic.202000406.
63. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review. *Nutr J*. 2022;21(1):18. doi: 10.1186/s12937-022-00769-x.
64. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17-9. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.006.
65. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.
66. Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1166-9. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
67. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological infections: EAU guidelines [Internet]. In: *EAU Annual Congress; 2024 78 p*. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
68. Lezhenko GO, Abaturov OY, Zakharchenko NA. The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children. *Child's Health*. 2023;17(8):382-6. doi: 10.22141/2224-0551.17.8.2022.1544.
69. Ali SB, Perdawood D, Abdulrahman R, Al Farraj DA, Alkubaisi NA. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(11):2942-47. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.08.008.
70. Scaglione F, Musazzi UM, Minghetti P. Considerations on D-mannose mechanism of action and consequent classification of marketed healthcare products. *Front Pharmacol*. 2021;12:636377. doi: 10.3389/fphar.2021.636377
71. <https://zdravo.in.ua/en/products/femantis/>

Стаття надійшла до редакції 03.01.2025. – Дата першого рішення 10.01.2025. – Стаття подана до друку 12.02.2025