

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ КАНЕФРОН Н ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Клинический госпиталь «Лапино», д. Лапино, Московская область, Россия

Автор для связи: К. Л. Локшин — д.м.н., заведующий отделением урологии клинического госпиталя «Лапино», Россия; e-mail: k_lokshin@hotmail.com

В соответствии с современными международными и российскими федеральными клиническими рекомендациями бессимптомная бактериурия у беременных требует лечения во избежание развития острого гестационного пиелонефрита. В то же время рост резистентности уропатогенов и известные риски антибиотикотерапии беременных диктуют необходимость ограничения применения антибактериальных препаратов и поиска альтернативных подходов к медикаментозному лечению. Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована эффективность стандартных схем антибиотикотерапии 60 (32 пациентки) беременных по сравнению с терапией препаратом растительного происхождения Канефрон Н (28 пациенток). Основными критериями сравнения исследуемых групп стали частота развития симптомных инфекций (цистита или пиелонефрита), преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, частота стойкой/рецидивирующей бактериурии.

Результаты. В группе антибиотикотерапии цистит возник у 1 пациентки, пиелонефрит — у 3; в группе терапии Канефроном Н цистит возник у 1 пациентки, пиелонефритов не было. В целом частота симптомных инфекций в исследуемой когорте пациенток составила 8,3%, частота развития пиелонефрита — 5%. По частоте возникновения симптомных инфекций (циститов, пиелонефритов) статистически значимых различий в группах не выявлено ($p=0,2157$). Преждевременных родов в группе антибиотикотерапии было 3, в группе Канефрона Н — 1 ($p=0,373$). По 2 ребенка в каждой группе имели низкую массу тела при рождении ($p=0,891$). Рецидивирующая бактериурия в группе антибиотикотерапии зарегистрирована у 17 пациенток, в группе Канефрона Н — у 3 ($p=0,0006$). Выводы. Терапия бессимптомной бактериурии беременных Канефроном Н по эффективности не уступает антибиотикотерапии по частоте возникновения симптомных инфекций, преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела. В группе антибиотикотерапии чаще имеет место стойкая/рецидивирующая бактериурия.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия беременных, инфекция мочевыводящих путей, гестационный пиелонефрит, Канефрон, фитотерапия

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н при бессимптомной бактериурии у беременных. Урология. 2018;3:00–00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.3.00-00>

Введение. За последнее десятилетие отношение к бессимптомной (асимптоматической) бактериурии (ББ) претерпело радикальные изменения. Ранее считалось, что мочевой тракт человека должен быть стерильным и во всех случаях выявления бессимптомной бактериурии общепринятым стандартом служило проведение антибактериальной терапии. Однако исследования микробиома человека продемонстрировали, что у здорового человека мочевыводящие пути нестерильны и в норме содержат массу микроорганизмов [1, 2]. Более того, в исследовании [3] на примере молодых женщин с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей показано, что проведение антибиотикотерапии по поводу ББ повышает частоту возникновения симптомных инфекций. В современных клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) практически всем категориям пациентов не рекомендуется проведение антибиотикотерапии по поводу бессимптомной бактериурии [4]. Исключение составляют пациенты, которым планируются оперативные вмешательства на мочевыводящих путях, и, с оговорками, беременные женщины.

Следует отметить, что большинство рандомизированных исследований по ББ у беременных проводилось в 1960–1980 гг., когда клиническая практика ведения пациенток радикально отличалась от современной. И в этих исследованиях были продемонстрированы положительные эффекты антибиотикотерапии ББ у беременных с точки зрения снижения риска возникновения пиелонефрита, снижения частоты преждевременных родов и низкой массы тела плода [5–14]. В то же время единственное современное рандомизированное исследование В. Kazemier et al. [15] не выявило преимуществ антибиотикотерапии ББ по сравнению с плацебо при нормально протекающей беременности. В результате из-за противоречивых результатов исследований сегодня клинические рекомендации ЕАУ не занимают сколь либо определенной позиции в отношении целесообразности антибиотикотерапии ББ беременных и отсылают к национальным клиническим рекомендациям [4].

В то же время в связи с быстрым ростом антибиотикорезистентности уропатогенов огромное значение приобрело движение по ограничению и оптимизации использования



Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/02



- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✓ Уменьшает количество повторных обострений
- ✓ Повышает эффективность антибактериальной терапии

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА

антибиотиков в повседневной клинической практике. Так, сегодня подвергнута сомнению необходимость антибиотикотерапии при остром неосложненном цистите [16].

В рутинной клинической практике ведения беременных с ББ уже несколько лет применяются растительные препараты, в частности Канефрон Н. Однако прямых сравнений результатов антибиотикотерапии и лечения растительными препаратами, насколько нам известно, не проводилось.

Целью нашего исследования стало оценить эффективность и безопасность современной стандартной антибиотикотерапии по сравнению с терапией препаратом растительного происхождения Канефрон Н.

Материалы и методы. В исследование включены 60 беременных в возрасте от 21 года до 42 лет, наблюдавшихся и родивших в клиническом госпитале «Лапино» в 2016–2017 гг., которым в ходе беременности по результатам бактериологических исследований был установлен диагноз бессимптомной бактериурии. Микробиологическим диагностическим критерием было выявление 10^5 и более бактерий в средней порции мочи. В исследование не включались пациентки, у которых во время текущей беременности имели место эпизоды острого цистита или пиелонефрита, а также пациентки с аномалиями мочевыводящих путей или урологических операциями в анамнезе. Исследование носило ретроспективный нерандомизированный характер. Первую группу составили беременные с ББ ($n=32$), получавшие антибиотикотерапию по стандартным схемам (фосфомицин 3 г однократно или цефиксим 400 мг 1 раз в день 7 дней или амоксициллина клавуланат 500+125 мг 3 раза в день 7 дней), вторую группу – беременные с ББ ($n=28$), получавшие Канефрон Н в стандартной дозировке (2 драже 3 раза в день в течение 1 мес).

Эффективность лечения в группах сравнения оценивали по частоте развития симптомных инфекций (цистита или пиелонефрита), преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, а также по частоте стойкой/рецидивирующей бактериурии.

Для расчетов и статистической обработки полученных данных применена программа MedCalc Statistical Software version 17.0.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). Использованы методы дискриптивной статистики, в частности критерий хи-квадрат; уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Возбудители, выявленные у беременных в исследованных группах, в подавляющем большинстве (86,7%) представлены семейством *Enterobacteriaceae*.

Статистически значимых различий по частоте выявления возбудителей между группами не выявлено (критерий χ^2 , $p=0,4433$; см. таблицу).

Основные результаты лечения в исследуемых группах оценивались сразу после родов.

Так, по частоте возникновения симптомных инфекций (циститов, пиелонефритов) от момента постановки диагноза ББ до родов нами были получены следующие результаты. В группе антибиотикотерапии цистит возник у 1 пациентки, пиелонефрит – у 3; общая частота симптомных инфекций составила 12,5%. В группе терапии Канефроном Н цистит возник у 1 пациентки, пиелонефритов не было; общая частота симптомных инфекций составила 3,6%. В целом в группе обследованных беременных с ББ частота симптомных инфекций составила 8,3%, частота развития пиелонефрита – 5%. Статистически значимых отличий в частоте возникновения симптомных инфекций (циститов, пиелонефритов) между группами выявлено не было (критерий χ^2 , $p=0,2157$).

По частоте рождения недоношенных детей различий между группами также не выявлено (критерий χ^2 , $p=0,3726$). Так, в группе антибиотикотерапии недоношенными родились 3 (9,4%) детей, в группе терапии Канефроном Н – 1 (3,6%).

Что касается частоты рождения детей с низкой (менее 2500 г) массой тела, то в группе антибиотикотерапии низкая масса тела зарегистрирована у 2 (6,2%) новорожденных, в группе лечения Канефроном Н – также у 2 (7,1%; критерий χ^2 , $p=0,8909$).

Также в нашем исследовании мы оценивали частоту стойкой/рецидивирующей бактериурии. В группе антибиотикотерапии данный показатель составил 53,1% (17/32) против 10,7% (3/28) в группе Канефрона Н (критерий χ^2 , $p=0,0006$).

Ни в той, ни в другой группе на фоне лечения не было зарегистрировано значимых нежелательных явлений.

Обсуждение. Полученные в ходе нашего исследования данные ставят под сомнение целесообразность проведения антибиотикотерапии всем беременным с ББ, поскольку демонстрируют, что лечение растительным препаратом Канефрон Н по эффективности не уступает лечению антибиотиками. Как основным недостатком, так и определенным достоинством нашего исследования является то, что оно отражает рутинную клиническую практику, поскольку носит ретроспективный характер. С одной стороны, отсутствие в нем рандомизации могло послужить причиной предвзятого выбора (selection bias) врачом варианта лечения, в результате чего, к примеру, антибиотикотерапия назначалась бы более «рисковой» категории пациенток. Однако, по нашему мнению, подобного предвзятого выбора не было – лечение назначал уролог или акушер-гинеколог в довольно однородной по своим клиническим характеристикам когорте пациенток. Исходную однородность исследованной когорты пациенток обеспечили критерии включения, благодаря которым в группы сравнения не

Т а б л и ц а
Микроорганизмы, выявленные у пациенток в группах лечения антибиотиком и Канефроном Н

Возбудитель	Лечение		Итого
	антибиотикотерапия (%)	Канефрон Н (%)	
<i>E. coli</i>	20 (62,5)	21 (75)	41
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (9,4)	4 (14,2)	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (18,8)	1 (3,6)	7
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (6,2)	1 (3,6)	3
<i>Proteus vulgaris</i>	0	1 (3,6)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (3,1)	0	1
Всего	32 (100)	28 (100)	60

попали пациентки с такими осложняющими инфекцию мочевыводящих путей факторами риска, как аномалии мочевыводящих путей и предшествовавшие урологические операции, а также пациентки, перенесшие в ходе текущей беременности острые циститы или пиелонефриты.

Заключение. Основными патогенами, выявляемыми в моче беременных, по-прежнему остаются представители семейства *Enterobacteriaceae*, в первую очередь кишечная палочка и клебсиелла. Ретроспективный анализ результатов лечения беременных с бессимптомной бактериурией показал, что терапия растительным препаратом Канефрон Н не уступает по эффективности антибиотикотерапии по критериям частоты возникновения симптомных инфекций, частоты рождения недоношенных детей и детей с низкой массой тела. Более того, наши данные свидетельствуют о том, что после проведения антибиотикотерапии по поводу ББ у беременных чаще, чем после терапии Канефроном Н, имеет место стойкая/рецидивирующая бактериурия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ibishev K.S., Gudima I.A., Naber K.G. Human Urine Is Not Sterile-Shift of Paradigm. *Urol. Int.* 2015;94(4):445–452.
2. Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K., Jeansson S.L., Jakobsen K.S. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011;11:244–251.
3. Cai T., Mazzoli S., Mondaini N., Meacci F., Nesi G., D'Elia C., Malossini G., Boddi V., Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012;55(6):771–777. Doi: 10.1093/cid/cis534.
4. EAU Guidelines 2018. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>
5. Gold E.M., Traub F.B., Daichman I., Terris M. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1966;27(2):206–209.
6. Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med.* 1962;56:46–53.
7. Kincaid-Smith P., Bullen M. Bacteriuria in Pregnancy. *Lancet.* 1965;1(7382):395–399.
8. Little P.J. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet.* 1966;2(7470):925–928.
9. Mulla N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1960;16:89–92.
10. Pathak U.N., Tang K., Williams L.L., Stuart K.L. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis.* 1969;120(1):91–103.
11. Robertson J.G., Livingstone J.R., Isdale M.H. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1968;75(1):59–65.
12. Thomsen A.C., Morup L., Hansen K.B. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet.* 1987;1(8533):591–593.
13. Williams G.L., Campbell H., Davies K.J. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J.* 1969;3(5664):212–215.
14. Wren B.G. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust.* 1969;2(12):596–600.
15. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C., Ott A., Bossuyt P.M., de Miranda E., Vogelvang T.E., Verhoeven C.J., Langenveld J., Woiski M., Oudijk M.A., van der Ven J.E., Vlegels M.T., Kuiper P.N., Feiertag N., Pajkrt E., de Groot C.J., Mol B.W., Geerlings S.E. 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):1324–1333. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
16. Naber K.G., Alidjanov J.F. Are there alternatives to antimicrobial therapy

and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections? *Urologia.* 2014;(6):5–8:10–13.

Поступила 10.03.18
Принята в печать 24.04.18
Received 10.03.18
Accepted 24.04.18

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF STANDARD ANTIBIOTIC THERAPY AND CANEPHRON N FOR ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN

K.L. Lokshin

Clinical hospital «Lapino», Lapino, Moscow region, Russia

Corresponding author: K. L. Lokshin— Dr.Med.Sci., Head of the Department of Urology, Clinical Hospital «Lapino», Russia; e-mail: k_lokshin@hotmail.com

Current international and Russian clinical guidelines recommend treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy to prevent acute gestational pyelonephritis. At the same time, the growing resistance of uropathogens and the risks associated with antibiotic therapy in pregnancy dictate the need to limit the use of antibiotics and seek alternative approaches to antibacterial therapy.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on 60 pregnant women who received either a standard antibiotic regimen ($n=32$) or the herbal preparation Canephron N ($n=28$). The primary outcomes were the incidence of symptomatic infections (cystitis or pyelonephritis), premature birth and low birth weight delivery, and incidence of persistent/recurrent bacteriuria.

Results. In the group of antibiotic therapy, one patient developed cystitis and three had pyelonephritis; in the Canephron N group, cystitis occurred in one patient, no pyelonephritis cases were observed. Among the whole study cohort ($n=60$), the incidence of symptomatic infections and pyelonephritis was 8.3 and 5.0%, respectively. The incidence of symptomatic infections (cystitis, pyelonephritis) did not differ statistically significantly between the study groups ($p=0.2157$). There were three and one premature births in the group of antibiotic therapy and the Canephron N group, respectively ($p=0.373$), and two low birth weight deliveries in each group ($p=0.891$). Recurrent bacteriuria was registered in 17 patients from the group of antibiotic therapy and in three in the Canephron N group ($p=0.0006$).

Conclusions. The management of asymptomatic bacteriuria in pregnancy using Canephron N is not inferior to standard antibiotic therapy regarding the incidence of symptomatic infection, premature birth, and low birth weight delivery. Persistent/recurrent bacteriuria was more common in women receiving the antibiotic therapy.

Keywords: asymptomatic bacteriuria of pregnant women, urinary tract infection, gestational pyelonephritis, Canephron, phytotherapy.

Author declare no conflict of interests for this article. For citations: Lokshin K.L. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and canephron n for asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urologia. 2018;3:00–00 (in Russian)

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2018.3.00-00>

Сведение об авторе:

Локшин К.Л. — д.м.н., заведующий отделением урологии клинического госпиталя «Лапино», Россия; e-mail: k_lokshin@hotmail.com

Author's information:

Lokshin K.L. — Dr.Med.Sci., Head of the Department of Urology, Clinical Hospital «Lapino», Russia; e-mail: k_lokshin@hotmail.com