

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: современные особенности течения и возможности фитотерапевтической коррекции

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются актуальной проблемой современной медицины. Несмотря на появление на фармакологических рынках новых антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром противомикробного действия, в Украине и других странах продолжает регистрироваться отчетливая тенденция к росту заболеваемости острым неосложненным циститом и пиелонефритом.

→ Данная публикация раскрывает особенности течения ИМП на современном этапе, а также возможности применения фитопрепаратов в лечении ИМП как в составе комплексной терапии, так и в виде базисного метода профилактики рецидивов заболевания с позиций современной доказательной медицины.

Определение

В соответствии с практическим руководством *Guidelines on Urological Infections* Европейской ассоциации урологов (EAU) под острыми неосложненными ИМП понимают эпизоды острого цистита и пиелонефрита у практически здоровых взрослых (M. Grabe et al., 2011).

Вводя такое определение, эксперты подчеркивают, что возникновение острого цистита или пиелонефрита у пациентов, имеющих анатомические нарушения строения мочевыводящих путей или какие-либо метаболические нарушения, необходимо рассматривать как осложненные ИМП (табл. 1).

Распространенность

Распространенность неосложненных ИМП достаточно высока во многих странах мира. Так, известное скрининговое исследование, проведенное в США в 2007 г., выявило большое количество (свыше 8,6 млн) обращений за медицинской помощью по поводу ИМП; при этом подавляющее большинство нуждавшихся во врачебной консультации (84%) были представительницами женского пола (S.M. Schappert et al., 2011).

Изучив мнение представительниц различных возрастных групп о частоте возникновения у них проблем с мочеиспусканием, T. Hooton и соавт. (2012) установили, что более половины респонденток перенесли по крайней мере один эпизод ИМП. При этом молодые, сексуально активные девушки чаще страдали циститом (0,7 эпизода на человеко/год), чем женщины старшего возраста, находившиеся в постменопаузальном периоде (0,07 эпизода на человеко/год).

Острый неосложненный пиелонефрит встречается гораздо реже, чем острый цистит (1:28), а пик годовой распространенности этого заболевания у женщин в возрасте от 15 до 34 лет составляет 25 случаев на 10 тыс. человек.

К сожалению, течение этих инфекционных заболеваний мочевыводящих путей может легко приобрести черты хронического воспалительного процесса: у молодых женщин, перенесших один эпизод острого цистита, вероятность развития рецидива в ближайшие 6 мес превышает 25% (T. Hooton et al., 2012).

Экономические аспекты

Широкая распространенность ИМП и высокая стоимость антибактериальных препаратов, необходимых для их лечения, затрагивают еще одну актуальную тему – финансовый аспект терапии. Тщательный статистический анализ средств, потраченных жителями США в 2002 г. на лечение неосложненной внегоспитальной ИМП,

Таблица 1. Отличительные особенности осложненных и неосложненных ИМП (Т. Hooton, 2012)

Параметр	Неосложненные ИМП	Осложненные ИМП
Пациенты	Практически здоровые женщины без анатомических или функциональных нарушений мочевыводящих путей	Мужчины, женщины, дети с функциональными, метаболическими или анатомическими нарушениями, увеличивающими риск неэффективности терапии либо развития серьезных осложнений (обструкция, конкремент, беременность, мужской пол, сахарный диабет, нейрогенный мочевой пузырь, почечная недостаточность, иммуносупрессия)
Клиническая картина	Варьирует от цистита легкой степени тяжести до тяжелого пиелонефрита	Варьирует от цистита легкой степени до уросепсиса, угрожающего жизни
Диагностика	Инфекцию можно заподозрить на основании типичных симптомов. При подозрении на острый цистит нет необходимости в исследовании уринокультуры, но этот анализ строго обязателен при подозрении на пиелонефрит	Основывается на выявлении типичных, атипичных и стертых симптомов заболевания. Необходимы тщательное исследование клинического анализа мочи, посев мочи на стерильность
Ответ на проводимую терапию	Предсказуем при условии назначения рекомендуемых антибактериальных препаратов и соблюдения длительности лечения. Персистенция симптомов или ранний рецидив заболевания указывают на наличие отягощающего фактора	Менее предсказуем, несмотря на определение антимикробной чувствительности микроорганизмов; может потребоваться проведение инструментального лечения

показал, что общая сумма расходов превысила 1,6 млрд долларов (В. Foxman, 2002).

Стоимость лечения любой патологии складывается из прямых, не-прямых и дополнительных материальных затрат. Прямые затраты включают оплату диагностических исследований, стоимость амбулаторного медикаментозного/немедикаментозного лечения, а также плату за пребывание в стационаре и зарплату медицинского персонала (А.М. Лила, 2010). По данным О. Сiani и соавт. (2013), среднегодовая прямая стоимость лечения одного больного неосложненной ИМП составляет 229 евро (медиана 107 евро, межквартильный размах 53-241 евро), при этом прогнозируемая средняя прямая стоимость терапии острого неосложненного эпизода ИМП превосходит таковую при рецидивирующем течении заболевания (236 vs 142 евро; $p < 0,0001$).

Этиология, факторы риска

Обусловить развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке урогенитального тракта могут различные микроорганизмы, но наиболее распространенной причиной ИМП является инфицирование *Escherichia coli* и *Staphylococcus saprophyticus*. Появление именно этих микроорганизмов в стерильных мочевыводящих путях в 75-95% и 5-10% случаев соответственно приводит к развитию острого неосложненного цистита и пиелонефрита (Т. Hooton et al., 2012). *E. coli* также может являться причиной рецидива ИМП, этот факт связывают со способностью микроорганизма длительно персистировать в фекальной флоре после элиминации из мочевого тракта и вновь появляться в мочевыводящих путях при ослаблении защитных сил организма.

Характерной чертой уропатогенных штаммов *E. coli* является

наличие так называемых факторов вирулентности, к которым относят особенности строения бактерии (фимбрии, жгутики, сидерофоры, полисахаридную оболочку) и способность синтезировать различные вещества (адгезины, токсины), позволяющие внедриться в клетки мочевыводящих путей, избежав при этом контакта с факторами иммунной системы организма-хозяина (М. Amalaradjou, 2011). Некоторые ученые полагают, что предрасположенность к инфицированию *E. coli* обусловлена генетически и связана с увеличением количества рецепторов на поверхности уроэпителиальных клеток, к которым могут прикрепляться эти микроорганизмы.

Отводя главенствующую роль в развитии ИМП инфекционному началу, многие исследователи считают, что рецидив заболевания могут спровоцировать и другие факторы. Например, вероятность появления

симптомов острого цистита и пиелонефрита резко возрастает после половой близости. Относительный риск (ОР) развития ИМП при одном половом акте в неделю составляет 1,37; при более частых половых сношениях (коитус 3 и 5 раз в неделю) ОР значительно увеличивается и составляет соответственно 2,56 и 4,81; $p < 0,001$ (M. Thomas et al., 1996). К другим факторам риска относят частую смену сексуальных партнеров (чаще одного раза в год), ранее перенесенный эпизод ИМП, отягощенный анамнез в отношении ИМП у матери пациентки (T. Hooton et al., 2012). Частое использование женщинами такого вида барьерной контрацепции, как диафрагма со спермицидной смазкой, также является фактором риска ИМП: ОР при применении диафрагмы 1, 3 и 5 р/нед равен, соответственно, 1,42; 2,83 и 5,68 ($p < 0,001$) (M. Thomas et al., 1996).

В отношении других факторов риска рецидива ИМП мнения ученых достаточно противоречивы. Одни исследователи считают, что значимая связь между возобновлением клинической симптоматики и опорожнением мочевого пузыря до/после полового акта, количеством употребляемой жидкости в течение суток, частотой мочеиспусканий, использованием гигиенических тампонов, спринцеванием, приемом гидромассажных процедур, индексом массы тела, видом используемого нижнего белья отсутствует. Другие авторы убеждены в обратном и рекомендуют пациенткам обязательно опорожнять мочевой пузырь до и после половой близости, отказаться от применения дезодорирующих средств интимной гигиены и ароматизированной туалетной бумаги, считая, что эти меры позволят снизить риск рецидива ИМП.

Клиника

Клиническая картина острого неосложненного цистита, как правило,

всегда однозначна и не вызывает каких-либо трудностей при диагностике. Внезапное появление частого и болезненного мочеиспускания (дизурии), боли в надлобковой области, императивных позывов на мочеиспускание, незначительной терминальной гематурии свидетельствуют о возникновении воспалительного процесса в мочевом пузыре. Вовлечение в патологический процесс шейки мочевого пузыря сопровождается изменением характера болевого синдрома и иррадиацией боли в промежность, задний проход. Ухудшение некоторых визуальных характеристик мочи (усиление мутности) связывают с появлением в ней большого количества лейкоцитов, бактерий, слущенного эпителия мочевого пузыря, эритроцитов.

Острый пиелонефрит манифестирует преимущественно симптомами интоксикации (резким повышением температуры, иногда с тошнотой или рвотой, ознобом) и тупыми, ноющими болями в поясничной области, положительным симптомом Пастернацкого. Явления дизурии могут как отсутствовать, так и существовать одновременно с симптомами уретрита или вагинита.

По мнению O. Ciani и соавт. (2013), клиническая картина неосложненных ИМП не ограничивается только изменением характера и частоты мочеиспусканий, но также включает снижение сексуальной активности. Возникновение диспареунии (сильной боли во время полового акта) у больных острым неосложненным циститом приводит к снижению сексуальной активности в 78% случаев или полному временному отказу от половой близости в 17% случаев (O. Ciani et al., 2013).

Диагностика

В рекомендациях EAU (2011) подчеркивается, что диагноз острого неосложненного цистита может быть установлен на основании клинической

картины заболевания, микробиологическое исследование мочи в этом случае не является обязательным. В то же время M. Grabe и соавт. (2011) уточняют, что клинически значимое количество бактерий для диагностики острого неосложненного цистита составляет $>10^3$ КОЕ уропатогенов в одном миллилитре средней порции мочи.

Подтвердить диагноз острого неосложненного пиелонефрита можно на основании специфической клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследований. Микробиологическое исследование мочи при этом является обязательным и проводится при наличии подозрений на вовлечение в патологический процесс паренхимы почек (F. Wagenlehner et al., 2011). О клинически значимой бактериурии при остром неосложненном пиелонефрите говорят в том случае, если содержание уропатогенов в одном миллилитре средней порции мочи превышает 10^4 КОЕ.

Альтернативные методики лечения

В соответствии с действующими рекомендациями EAU (2011), стандартом лечения острых неосложненных ИМП является антибактериальная терапия; однако рост распространенности антибиотикорезистентности среди уропатогенов, высокая стоимость антибиотиков и большая частота рецидивов ИМП обуславливают интерес ученых к разработке и апробации методов лечения и профилактики этой патологии, проведение которых не требует применения антимикробных препаратов.

Учитывая тот факт, что острый неосложненный цистит в 25-45% случаев разрешается самостоятельно, T. Hooton (2012) считает, что целью лечения указанной патологии является облегчение и устранение симптомов; тогда как терапия острого пиелонефрита должна быть направлена на предупреждение рецидива заболевания

и профилактику уросепсиса, предотвращение развития осложнений и повреждения паренхимы почек. Именно поэтому T. Hooton полагает, что предупредить рецидив острого неосложненного цистита можно посредством поведенческой (бихевиоральной) терапии (табл. 2).

Особенности современной фитотерапии ИМП

Назначая лечение больным ИМП, приверженцы натуральной медицины отдают предпочтение фитотерапии; при этом наиболее часто рекомендуют препараты, содержащие экстракты клюквы и голубики, толокнянки (медвежьих ушек) и шалфея, алкалоид берберин (A. Barber et al., 2013; F. Wagenlehner et al., 2013).

В ряде экспериментальных исследований было показано, что все эти лекарственные растения обладают значимым противомикробным действием. У клюквы антимикробные свойства обусловлены наличием проантоцианидинов, способных блокировать фимбрии *E. coli*, препятствуя тем самым фиксации

микроорганизма к уроэпителиальным клеткам (G. Tempera et al., 2010). Толокнянка обыкновенная обладает способностью придавать гидрофобные свойства оболочке микробной клетки, голубика конкурентно связывается с эпителием мочевыводящих путей; все это позволяет указанным растениям противостоять адгезии бактерий к эпителиальным клеткам мочевого тракта.

Эффективность клюквы в лечении ИМП наиболее хорошо изучена. В недавно опубликованном метаанализе подчеркивается целесообразность применения продуктов, содержащих клюкву или ее экстракты, особенно у женщин с рецидивирующим течением ИМП (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33-0,83; $I^2=0\%$) и детей (ОР 0,33; 95% ДИ 0,16-0,69; $I^2=0\%$) (C. Wang et al., 2012). Наиболее высокая результативность фитотерапии была зафиксирована у пациентов, предпочитавших пить клюквенный сок (ОР 0,47; 95% ДИ 0,30-0,72; $I^2=2\%$) и принимать препараты клюквы более 2 раз в сутки (ОР 0,58; 95% ДИ 0,40-0,84; $I^2=18\%$).

Важно отметить, что об антиадгезивном действии препаратов клюквы можно говорить только при содержании в суточной дозе препарата минимум 36 мг проантоцианидина А. К сожалению, препараты клюквы, представленные на украинском рынке, не имеют стандартизации по данному флавоноиду, определяющему лечебное действие клюквы.

Эксперты Кокрановского сообщества более скептически отзываются о возможности применения клюквы при ИМП. Отобрав 24 рандомизированных контролируемых исследования ($n=4473$), R.G. Jepson и соавт. (2012) пришли к следующему выводу. Прием продуктов, содержащих клюкву или ее экстракт, по сравнению с использованием плацебо, воды и отсутствием какого-либо медикаментозного лечения не позволяет снизить распространенность симптоматических ИМП как в общей популяции (ОР 0,86; 95% ДИ 0,71-1,04), так и в отдельных подгруппах: у женщин с рецидивирующим течением заболевания (ОР 0,74; 95% ДИ 0,42-1,31), пожилых пациентов

Таблица 2. Стратегия неантибактериальной профилактики рецидивов острого неосложненного цистита [T. Hooton, 2012]

Рекомендация	Пояснение
Поведенческая терапия	
Полное сексуальное воздержание или значительное ограничение половой активности	Половой акт является наиболее значимым фактором риска неосложненной ИМП. К сожалению, эта рекомендация редко выполняется
Отказаться от применения спермицидов для контрацепции и подобрать другие противозачаточные средства	Применение спермицидов, в том числе презервативов со спермицидной смазкой, является значимым фактором риска ИМП, особенно если используется диафрагма (спермициды угнетают естественную микрофлору влагалища и способствуют колонизации уропатогенов)
Опорожнять мочевой пузырь непосредственно после полового акта, пить много жидкости, избегать ношения обтягивающего нижнего белья, отказаться от проведения спринцеваний	Ни в одном из исследований типа «случай-контроль» не были получены доказательства, которые бы подтвердили, что соблюдение любой приведенной рекомендации способствует уменьшению риска рецидива ИМП. Несмотря на это, пациентам желательно исполнять все приведенные рекомендации, т. к. их выполнение может оказаться достаточно эффективным

(ОР 0,75; 95% ДИ 0,39-1,44), беременных (ОР 1,04; 95% ДИ 0,97-1,17), онкологических больных (ОР 1,15; 95% ДИ 0,75-1,77), лиц с нейрогенным мочевым пузырем или спинальной травмой (ОР 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20). Эффективность клюквы у женщин и детей в профилактике рецидивов ИМП не превышает таковую в группе плацебо и антибиотиков (соответственно ОР 1,31; 95% ДИ 0,85-2,02 и ОР 0,69; 95% ДИ 0,31-1,51). Поэтому эксперты Кокрановского сотрудничества не рекомендуют использовать препараты, содержащие клюкву, для лечения или профилактики ИМП.

Комплексная фитотерапия в Украине

В настоящее время украинские врачи имеют возможность назначить больным неосложненной ИМП эффективный комбинированный фитопрепарат, хорошо известный отечественному потребителю под торговым названием Канефрон Н («Бионорика СЕ», Германия).

Являясь известным производителем высокоэффективных растительных лекарственных препаратов, немецкая компания «Бионорика СЕ» основывает свою деятельность на научной концепции фитониринга (фундаментальных знаний об активных ингредиентах лекарственных растений в сочетании с современными аспектами производства и анализа). Используя специально выращенные лекарственные растения и обладая современным высокотехнологичным оборудованием, «Бионорика СЕ» производит жидкие и твердые экстракты в соответствии с нормами надлежащей медицинской (GMP) и лабораторной (GLP) практики. Характерными особенностями фитопрепаратов, созданных в соответствии с принципами фитониринга, являются высокое качество исходного растительного сырья, точность концентраций используемых ингредиентов, отсутствие вредных примесей

и генетически модифицированных организмов, соответствие строгим международным нормам и внутренним стандартам качества. Совокупность этих свойств позволяет максимально раскрыть целебные силы растений и обеспечить высокую клиническую эффективность фитопрепаратов.

Канефрон Н является одним из таких фитониринговых препаратов, предназначенным для лечения неосложненного цистита и пиелонефрита. В состав этого препарата входят 3 активных компонента (экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина) и инертные вспомогательные вещества. Комбинация указанных растительных ингредиентов обеспечивает комплексное действие Канефрона Н на мочевыделительную систему: противовоспалительное, спазмолитическое, мочегонное, вазодилатационное и антибактериальное (Компендиум, 2013).

Устранение спазма мочевыводящих путей и улучшение пассажа мочи происходят благодаря эфирному маслу и флавоноидам розмарина, фенолкарбоновым кислотам золототысячника (В.В. Борисов, 2010). Вазодилатация почечных артериол, обусловленная действием этих же компонентов, приводит к улучшению кровоснабжения почечной паренхимы и усилению диуреза. Эфирное масло любистка усиливает мочегонное действие других ингредиентов, а также косвенно улучшает кровоснабжение почечных канальцев посредством повышения осмотического давления. Розмариновая кислота препятствует развитию воспаления за счет угнетения синтеза провоспалительных медиаторов и ингибирования активации комплемента.

Противомикробным действием обладают все составляющие Канефрона Н: золототысячник, любисток и розмарин. Комбинация экстрактов этих растений способна

подавлять рост как грамположительных, так и грамотрицательных уropатогенных микроорганизмов, в том числе таких возбудителей бактериальных ИМП, как *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%) и *Escherichia* (51,5%) (Н. Аверьянова и соавт., 2008). Высказывается мнение о том, что антимикробный эффект Канефрона Н обусловлен как прямым (повреждение клеточных мембран бактерий, угнетение аэробного дыхания микроорганизмов), так и косвенным (препятствование образованию бактериальных пленок, улучшение элиминации возбудителей) воздействием золототысячника, любистка и розмарина на патогенные микроорганизмы (Т.П. Зефирова, 2013).

Канефрон Н обладает обширной доказательной базой клинической эффективности и безопасности. Ряд клинических исследований был посвящен изучению целесообразности назначения этого фитопрепарата в лечении цистита и пиелонефрита различной этиологии. Так, И.О. Дударь и соавт. (2009) установили, что 3-месячная терапия Канефроном Н позволяет снизить частоту обострений заболевания у пациентов, страдающих хроническим пиелонефритом и рецидивирующим циститом. Абсолютный и относительный риски обострения хронического пиелонефрита на фоне приема фитопрепарата уменьшились на 40 и 64,62% соответственно; у больных рецидивирующим циститом эти показатели сократились на 35 и 39,87% соответственно.

Нормализацию клинического анализа мочи и исчезновение дизурических явлений у больных хроническим циститом и пиелонефритом после проведения 3-недельного курса терапии Канефроном Н отметили Ю.А. Пытель и соавт. (2009).

По данным Т.С. Перепановой и соавт. (2005), прием Канефрона Н способствует улучшению диуреза, снижению бактериурии и уменьшению

персистенции болезнетворных микроорганизмов, увеличению безрецидивного периода у пациентов, страдающих хроническим рецидивирующим циститом и простатитом. Эти же авторы отметили улучшение качества жизни больных с урологической инфекцией и высокую комплаентность при назначении Канефрона Н.

Имеются данные доказательной медицины, свидетельствующие об эффективности профилактического приема Канефрона Н в отношении возникновения вторичных циститов. Оказывается, назначение фитопрепарата позволяет предупредить

развитие раннего лучевого цистита при проведении специфической терапии у больных со злокачественными новообразованиями малого таза (И.Г. Образцов и соавт., 2005).

Д.Д. Иванов и соавт. (2004), К.Л. Юрьев (2008) подтвердили эффективность Канефрона Н в лечении вторичной ИМП у больных сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями.

Практикующие врачи часто сталкиваются в повседневной деятельности с неосложненными ИМП. Зная особенности течения ИМП

и руководствуясь современными рекомендациями по их лечению, врач может подобрать наиболее оптимальную стратегию ведения таких больных. Сочетание доказанной эффективности, современной технологии производства, невысокой стоимости делает комбинированный фитопрепарат Канефрон Н привлекательным и доступным лекарственным средством для лечения как неосложненных, так и осложненных ИМП. ■

Подготовила Лада Матвеева

Список литературы находится в редакции.

Новое об известном

Экстракт корня цикория в лечении пациентов с остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов

Цикорий является ценным лекарственным растением, с давних пор завоевавшим популярность в народной медицине. В Древнем Риме корень цикория использовали для улучшения пищеварения, а в Египте из него готовили противоядие от укусов змей и пауков. Цикорию нашли весьма разнообразное применение благодаря массе полезных лечебных свойств его активных компонентов, к которым относятся инулин, фруктоза, интибин, каротин, витамины группы В, витамин С, макро- и микроэлементы, органические кислоты, дубильные вещества, пектин, белковые вещества, смолы и др. В эксперименте *in vitro* и на животных было доказано противовоспалительное действие экстракта корня цикория при различных заболеваниях. Обнаружили, что экстракт корня цикория обладает противовоспалительными свойствами и эффективен при артритах различного генеза, — его применение способствовало существенному торможению выработки ЦОГ-2, TNF α и NF- κ B.

Основной целью данного плацебо контролируемого двойного слепого исследования, проводимого по инициативе специалистов отдела ревматических заболеваний Техасского университета (США), было определить безопасность и переносимость экстракта корня цикория у пациентов с остеоартрозом (ОА). Предполагали, что прием цикория может уменьшить выраженность симптомов ОА, при этом реже вызывая побочные эффекты, чем традиционно используемые в лечении данной патологии НПВП.

В исследование включили пациентов старше 50 лет с ОА тазобедренного или коленного сустава. Всех участников разделили на три группы, которые в течение 1 мес употребляли экстракт корня цикория в дозах 600, 1200 или 1800 мг/сут. Оценка безопасности включала измерение жизненно важных параметров и проведение рутинных лабораторных анализов в начале и в конце периода лечения.

В группе пациентов, применявших самую высокую дозу экстракта корня цикория, завершили курс лечения в соответствии с протоколом 18 человек. Из них 13 больных имели уменьшение степени выраженности боли, скованности и тяжести течения ОА как минимум на 20%. В целом такое улучшение было обнаружено у 90% пациентов, рандомизированных в группу активного лечения, и у 50% пациентов, рандомизированных в группу плацебо ($p=0,06$). Лечение характеризовалось хорошей переносимостью. Побочные эффекты наблюдались только у 1 пациента группы активного лечения, который принимал экстракт цикория в дозе 1800 мг/сут; больной досрочно прекратил лечение.

Результаты этого пилотного исследования показывают, что экстракт корня цикория обладает эффективностью в лечении ОА, что требует дальнейшего изучения возможности его применения в этой области медицины.

Источник: Olsen N.J., Branch V.K., Jonnala G., Seskar M., Cooper M. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Jul 9; 11: 156.

