В.И. Вощула, А.И. Вилюха, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

Инфекция нижних мочевых путей у женщин считается рецидивирующей, если отмечается два и более обострений за последние 6 мес либо 3 и более обострений за последний год.

Проблема рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин остается по-прежнему актуальной и во многом не решенной. Более чем у 25% женщин после перенесенного эпизода острого цистита наблюдается рецидивирование инфекции нижних мочевых путей. Современная концепция лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин предполагает использование антимикробной и неантимикробной профилактики. Неантимикробная профилактика включает в себя такие альтернативные методы, как иммунопрофилактика, использование клюквы, пробиотикопрофилактика и фитопрофилактика. Наиболее распространенным методом предупреждения рецидивов инфекции мочевых путей (ИМП) по-прежнему является антибиотикопрофилактика. Однако широкое применение антибактериальных препаратов, в том числе и в лечении ИМП, с каждым годом приводит к возрастанию антибиотикорезистентности основных патогенов. Кроме того, антибиотикотерапия при мочевых инфекциях имеет ряд токсико-аллергических и дисметаболических побочных эффектов. Среди методов неантимикробной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей хорошей альтернативой является использование фитопрепаратов. Для того чтобы растительный препарат был эффективным в профилактике рецидивирования инфекции нижних мочевых путей, он должен обладать уроантисептическим, антиадгезивным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Перечисленным требованиям соответствует лекарственный препарат Канефрон® Н («Бионорика», Германия), который представляет собой растительный экстракт, состоящий из трех компонентов: травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Преимуществами препарата Канефрон® Н являются его безопасность, широкие показания к применению и выраженное антиадгезивное действие. Г. Кюнсте, К. Бреннес в исследовании *in vitro* показали снижение адгезии *E. coli* к уротелию на 61% под воздействием препарата Канефрон® Н по сравнению с клюквой. Таким образом, Канефрон® Н может быть использован с целью фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Цель исследования

Изучение эффективности препарата Канефрон® Н для фитопрофилактики рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (N30,2) у женщин и оценка влияния проводимого лечения на качество жизни.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование были включены пациентки согласно следующим критериям:

- женщины в возрасте 18-65 лет, обратившиеся к врачу с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание (с обострением неосложненной инфекции нижних мочевых путей);
- обязательное наличие в анамнезе рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (>2 эпизодов инфекции нижних мочевых путей в течение последних 6 мес либо ≥3 эпизодов в течение последнего года);
- положительный тест мочи, определяемый как $\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции (или положительный нитритный тест + лейкоцитурия);
- отсутствие профилактического лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последнего года.

Не включали в исследование пациенток с критериями исключения: клинические признаки инфекции верхних мочевых путей (боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка >38°С, положительный симптом поколачивания), использование катетера, беременность, кормление грудью, интерстициальный цистит, постлучевой цистит, туберкулез органов мочеполовой системы, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, опухоли мочеполовых органов, почечная недостаточность, аномалии мочевых путей, операции на мочеполовых органах, сопутствующая антибактериальная терапия, нарушение биоценоза влагалища.

В исследуемую группу включено 78, а в контрольную – 40 пациенток с рецидивирующей неосложненной ИМП. Пациентки распределены по двум группам методом адаптивной рандомизации.

После купирования обострения пациентки получали профилактическое лечение препаратом Канефрон® Н, 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводилось в сроки 4, 8, 12, 24 и 48 нед после включения в исследование.

При статистической обработке была проведена проверка нормальности распределения экспериментальной и контрольной групп по возрасту и результатам бактериологического исследования мочи с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение достоверности различия относительных величин проводили с определением доверительных границ относительных величин со степенью вероятности безошибочного прогноза (P=95%). При сравнении числа рецидивов в исследуемой и контрольной группах рассчитывали показатель RI (интервал рецидивирования – Recurrence Interval) и RR (относительный риск рецидивирования – Relative Risk), являющийся отношением пропорций случаев с положительным исходом в двух группах.

Результаты исследования

В исследуемую группу были включены 78 пациенток в возрасте 19-65 лет, средний возраст 33,6±9,5 лет. Контрольную группу составили 40 пациенток в возрасте 20-65 лет, средний возраст 33±8,8 лет.

Спектр микроорганизмов, выделенных при исследовании мочи на бактериологическом анализаторе ABT-expression (BioMeriux, Франция) в исследуемой группе, представлен на рисунке 1 и в контрольной группе – на рисунке 2.

По возрасту и спектру выделенных микроорганизмов исследуемая и контрольная группы являются однородными ($p<0,05$).

На 4-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 8 (20,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 32 (80,0%) пациентки. В динамике жалоб снизилось число женщин, имеющих дизурию – на 10,0%, боль – на 5,0%, но увеличилось число пациенток, отмечающих поллакиурию – на 2,5%.

В общем анализе мочи отмечено снижение эритроцитурии у 6,9% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 5,0% женщин и снижение числа патологических цилиндров – у 72,5% пациенток.

На этой же неделе в исследуемой группе по причине рецидива ИМП выбыло 12 (15,4%) пациенток. Продолжили наблюдение 66 (84,6%) пациенток.

В группе получавших Канефрон® Н по динамике жалоб дизурия снизилась на 20,0%, боль – на 0,8%, поллакиурия – на 0,1%. Не отмечали жалоб 24 (36,4%) пациентки.

При контрольном обследовании на 4-й неделе в общем анализе мочи отмечены существенные изменения в лучшую сторону у большинства пациенток. Так, прекращение эритроцитурии имелось у 2,5% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 54,0% женщин, а исчезновение патологических цилиндров в моче – у 10,0% пациенток.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,007 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,010. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,7692 (95% ДИ 0,3424-1,7280; p=0,5252; Z=0,635). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,5252).

На 8-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 4 (10,0%) пациентки. Продолжили наблюдение 28 (70,0%) пациенток. По динамике жалоб отмечено уменьшение дизурии у 5,4% женщин, боли – 0% и увеличение поллакиурии – у 1,7% пациенток. Отсутствие симптомов отмечено у 1 (3,6%) пациентки. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер и имеет тенденцию к увеличению эритроцитурии у 21,0% пациенток, к снижению лейкоцитурии у 10,7% исследуемых и к увеличению наличия патологических цилиндров у 69,6% пациенток.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 9 (13,6%) пациенток. Продолжили наблюдение 57 (86,4%) женщин.

За этот месяц по динамике жалоб отметили уменьшение дизурии 4,0%,

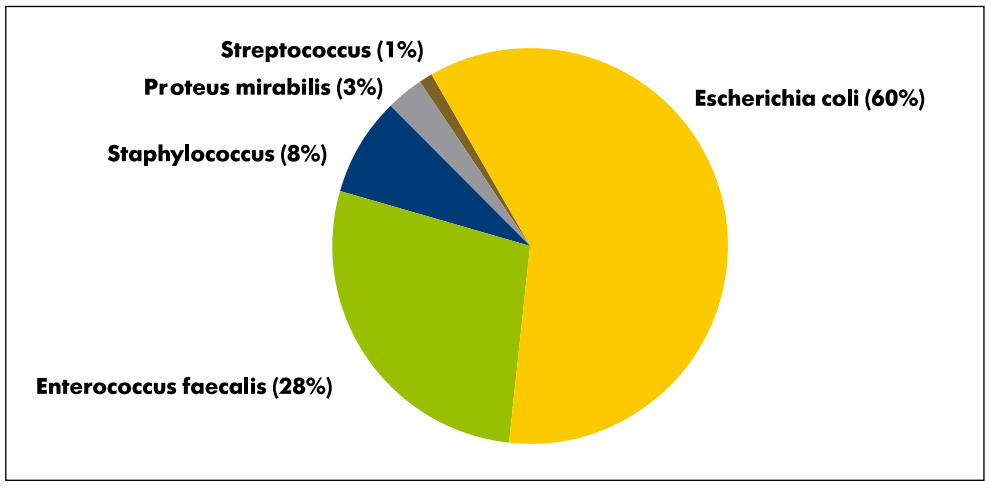

Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из мочи в исследуемой группе

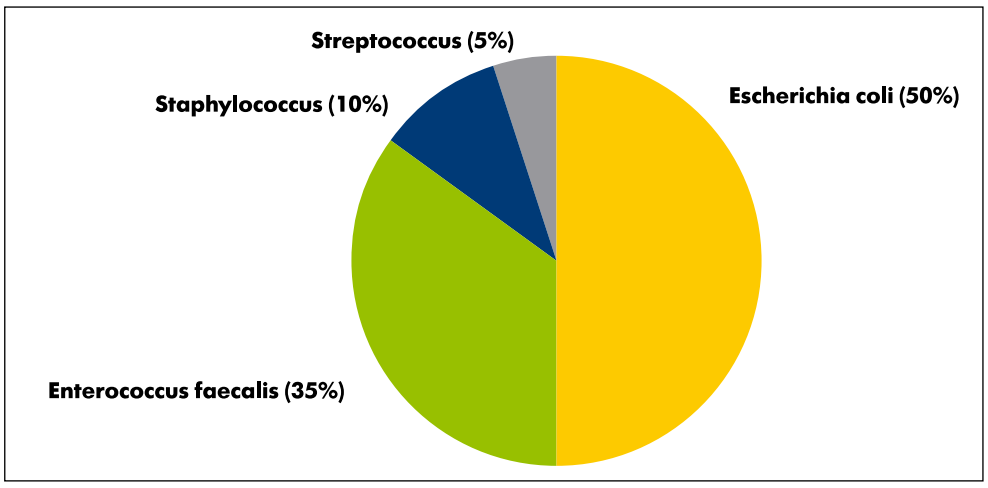

Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи в контрольной группе

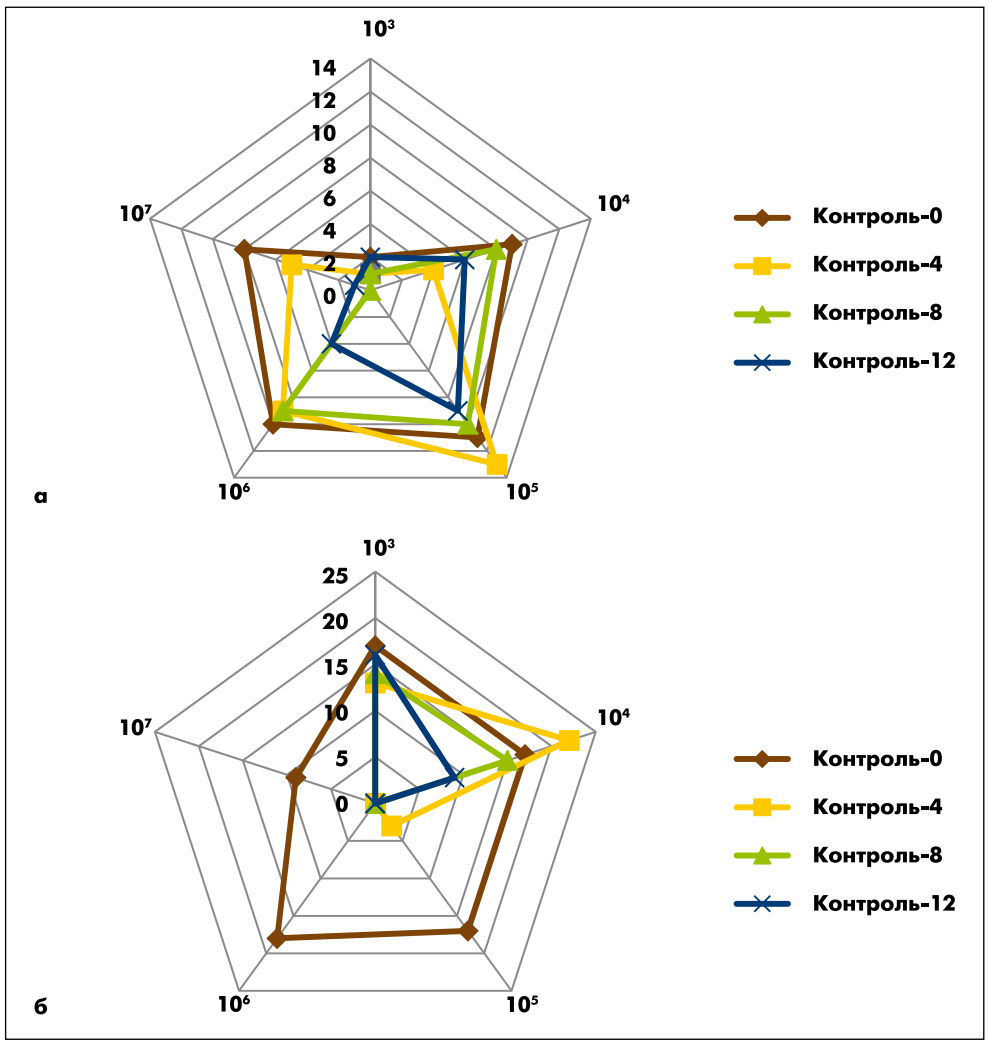

Рис. 3. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

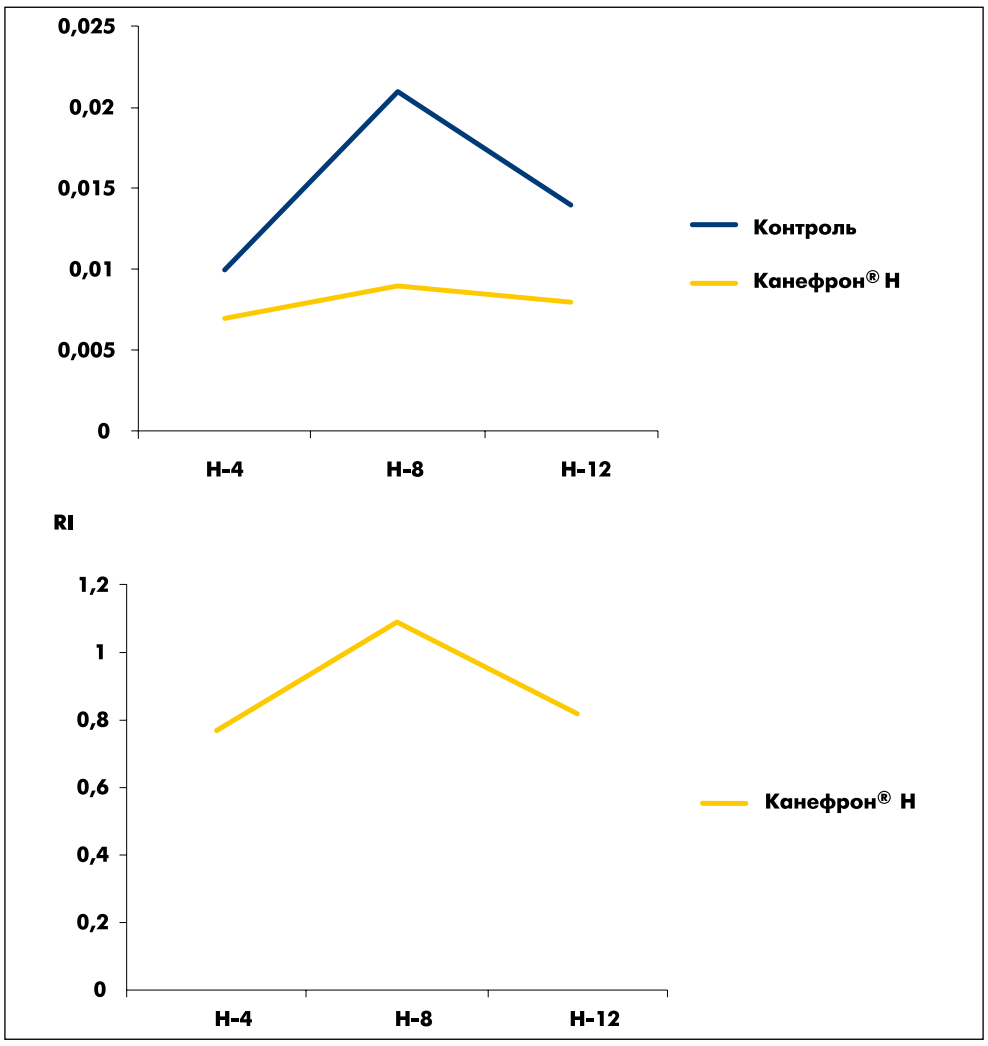

Рис. 5. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 12-й неделе

боли – 3,0%, поллакиурии – 0,6%. Нет симптомов у 25 (43,8%) пациенток.

За анализируемый период не отмечено изменений в анализах мочи. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер. Увеличение эритроцитурии имело место у 0,8% исследуемых, лейкоцитурии – у 0,4%, патологических цилиндров – у 4,6% пациенток по сравнению с предыдущим периодом.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,009 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,021. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 1,0909 (95% ДИ 0,3633-3,2758; p=0,8767; Z=0,155). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,8767).

На 12-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 6 (15,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 22 (55,0%) пациентки. По сравнению с началом наблюдения из исследования выбыло 18 (45,0%) пациенток. В динамике жалоб отмечена тенденция к снижению дизурии у 2,0% женщин, боли – у 7,0%, а к увеличению поллакиурии – у 8,4% пациенток. Изменения в общем анализе мочи к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении количества пациенток с эритроцитурией (-29,8%), увеличении количества пациенток с лейкоцитурией (+26,6%) и снижении числа пациенток с наличием патологических цилиндров (-13,4%). При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

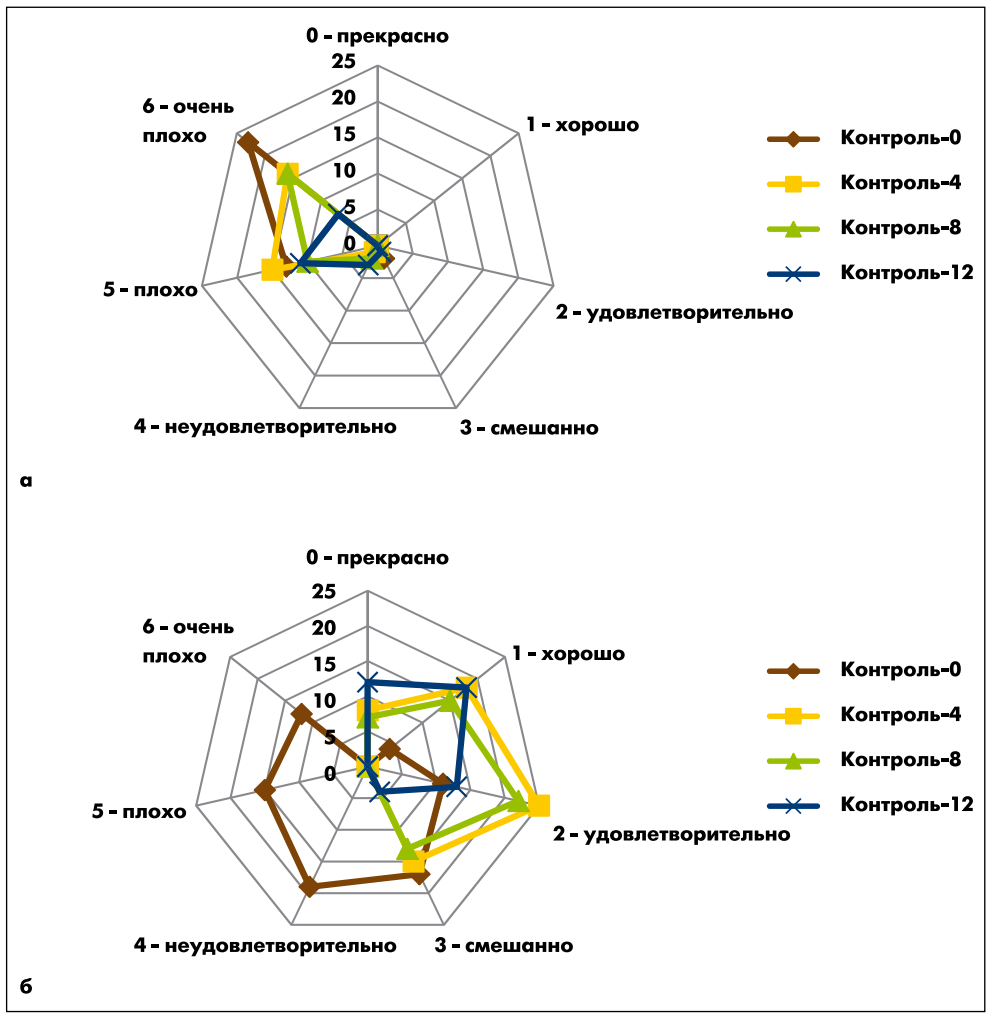

Рис. 4. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 10 (17,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 47 (82,5%) женщин.

По динамике жалоб отмечено снижение дизурии у 7,2%, боли – у 0,0%, а увеличении поллакиурии – у 0,1% пациенток. Нет симптомов у 24 (51,1%) пациенток.

Изменения в общем анализе мочи пациенток к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении эритроцитурии у 3,8% пациенток, лейкоцитурии – у 1,2% и числа тестов с наличием патологических цилиндров – у 2,9% исследуемых. При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

По сравнению с контрольной группой (рис. 3а) в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н (рис. 3б), отмечена тенденция к снижению степени микробной нагрузки.

Также в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, за изучаемый период отмечается тенденция в сторону улучшения оценки качества жизни на фоне проводимого противорецидивного лечения. Если в контрольной группе максимальное число пациенток оценили его как 5 (плохо) и 6 (очень плохо) (рис. 4а), то в исследуемой группе динамика по ежемесячным контрольным обследованиям имела место от 6 (очень плохо) в начале исследования до 1 (хорошо) на 12-й неделе приема препарата (рис. 4б).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,008 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой, где RI=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,8187 (95% ДИ 0,3311-2,0247; p=0,6650; Z=0,433). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,6650).

Таким образом, за 12 нед лечения препаратом Канефрон® Н не отмечено значимых изменений в показателях интервала рецидивирования и риска рецидивирования (рис. 5).

На 24-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 15 (37,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 7 (17,5%) пациенток. Динамика жалоб носит хаотичный характер: снижение дизурии у 2,0% пациенток, увеличение боли у 10,4% и снижение поллакиурии у 8,4% пациенток. В общем анализе мочи выявлено увеличение эритроцитурии у 29,8% и снижение лейкоцитурии у 19,5% пациенток.

В исследуемой группе по сравнению с 12-й неделей по причине рецидива ИМП выбыло 19 (38,8%) пациенток. Продолжили наблюдение 30 (61,2%) пациенток.

В динамике жалоб за период наблюдения (от 12-й до 24-й недели) симптомы дизурии уменьшились на 5,2%, поллакиурии – на 7,1%. Не произошло изменений по ощущению боли (0,0%). Нет симптомов у 19 (63,3%) пациенток.

Контрольное исследование общего анализа мочи выявило увеличение числа пациенток, имеющих эритроцитурию, на 3% и уменьшение числа пациенток с лейкоцитурией на 23,4%.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,014 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,017. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной

Продолжение на стр. 46

В.И. Вощула, А.И. Вилюха, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

Продолжение. Начало на стр. 44

группой составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460-0,8743; p=0,0115; Z=2,528). Полученные различия являются статистически достоверными (p=0,0115).

На 48-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 5 (12,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 2 (5,0%) пациентки. По сравнению с началом из исследования выбыло 38 (95,0%) пациенток. За данный период не отмечено динамики по дизурии, но выявлено увеличение боли у 21,4% женщин, а поллакиурии – у 35,7% пациенток. В общем анализе мочи снижение эритроцитурии имели 7,1% пациенток, увеличение лейкоцитурии наблюдалось у 28,6% пациенток.

На 48-й неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 16 (53,3%) пациенток. Продолжили наблюдение 14 (46,7%) пациенток.

Динамика изменений в общем анализе мочи на протяжении исследования представлена на рисунке 6 для исследуемой группы и на рисунке 7 для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению лейкоцитурии не только на фоне противорецидивного лечения, но и в течение года наблюдения.

Динамика симптомов на протяжении исследования представлена на рисунке 8 для исследуемой группы и на рисунке 9 для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению дизурии и поллакиурии, а также к увеличению количества пациенток, не имеющих симптомов заболевания. Причем данная тенденция сохраняется даже после прекращения приема препарата Канефрон® Н. Изменения в контрольной группе следует рассматривать лишь до 24-й недели наблюдения, так как в периоде наблюдения (недели 24-48) в этой группе осталось всего 2 пациентки.

Степень бактериурии в группе пациенток, получавших Канефрон® Н, претерпела существенные изменения лишь за 1-й месяц приема препарата, и обусловлено это, по всей видимости, антиадгезивными и противомикробными свойствами препарата Канефрон® Н. В контрольной группе существенной динамики по степени бактериурии за указанный период не отмечено (рис. 10).

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой тенденция к улучшению качества жизни сохраняется не только на фоне проводимого противорецидивного лечения, но и в последующем периоде наблюдения (рис. 11).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,031 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,1. Относительный риск рецидивирования (RR) в данной группе составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198-1,3280; p=0,3200; Z=0,994). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,3200). Таким образом, статистически значимое снижение риска рецидивирования в исследуемой группе отмечалось в период с 12-й по 24-ю неделю наблюдения (рис. 12).

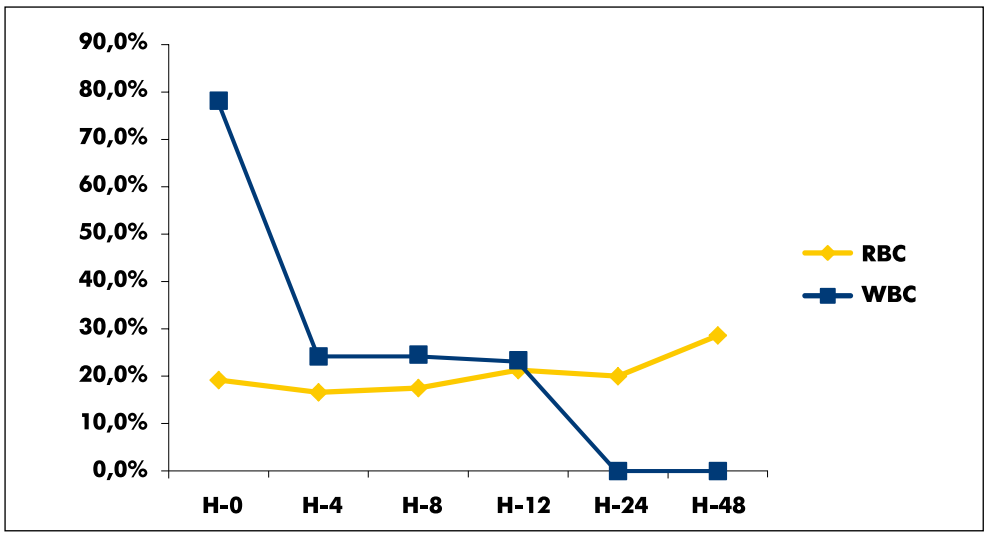

Рис. 6. Динамика изменений мочи в исследуемой группе

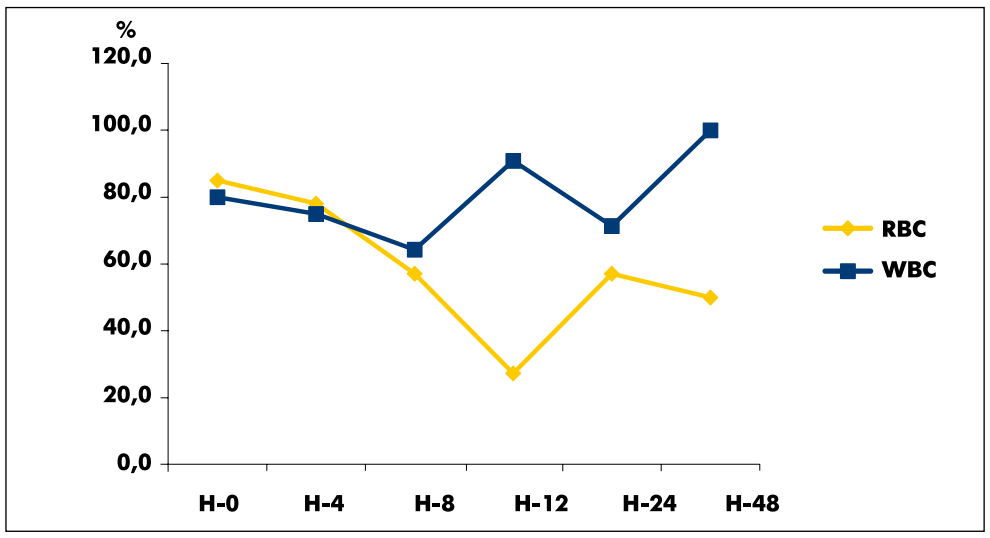

Рис. 7. Динамика изменений мочи в контрольной группе

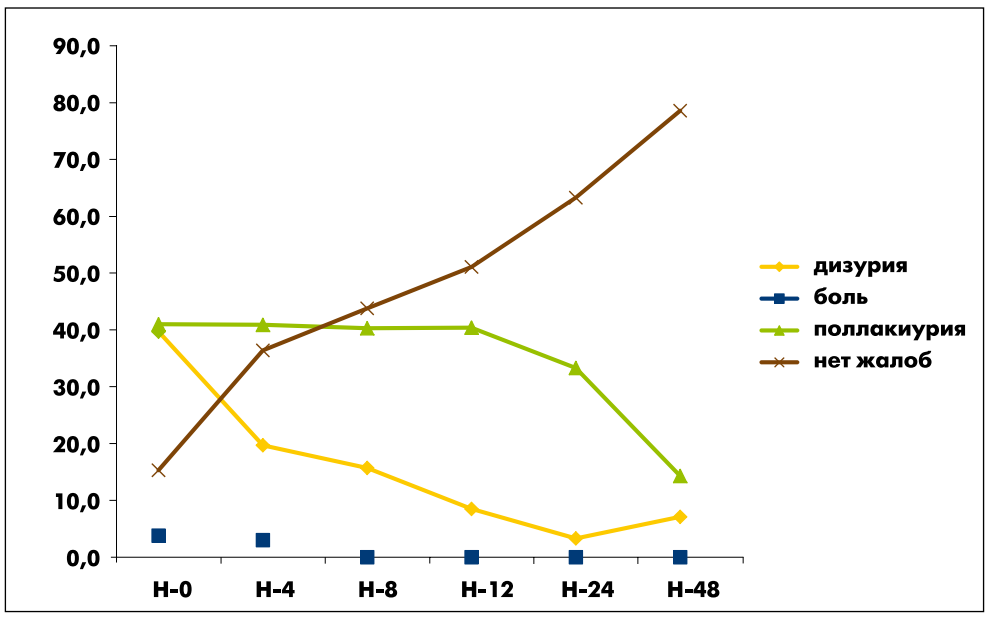

Рис. 8. Динамика симптомов в исследуемой группе

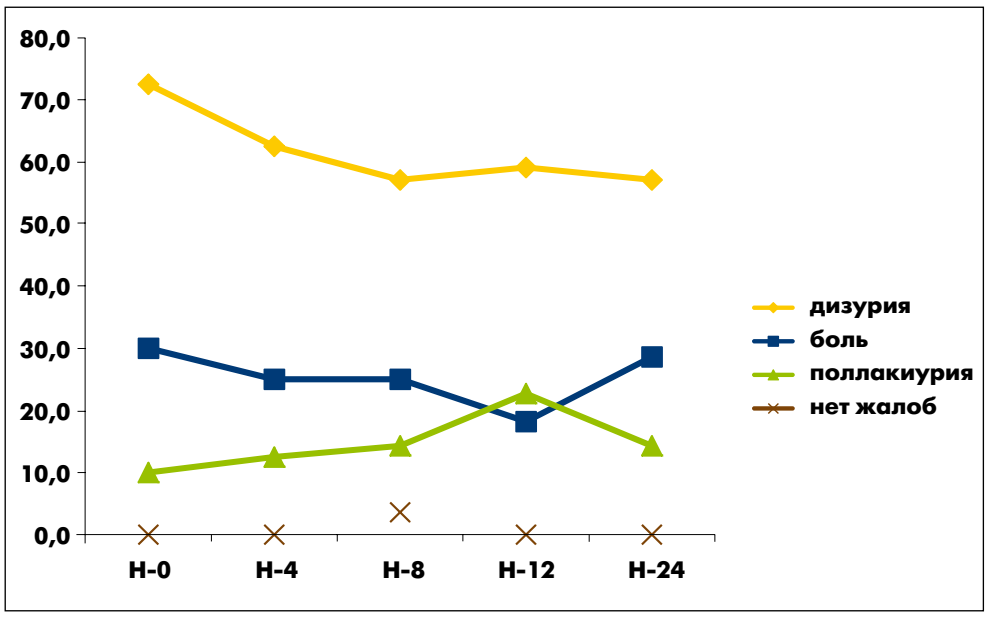

Рис. 9. Динамика симптомов в контрольной группе

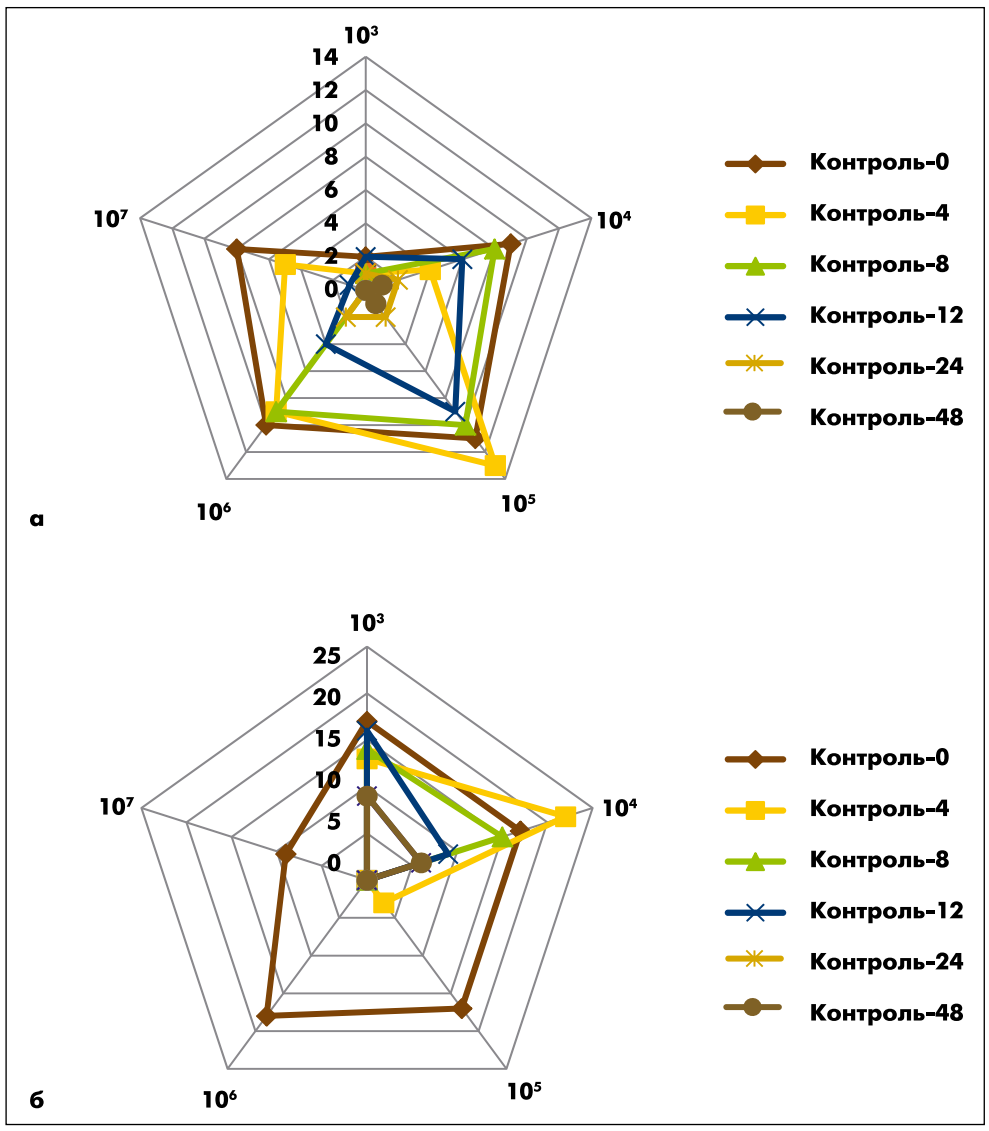

Рис. 10. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

Результаты и обсуждение

У пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой происходило улучшение по лабораторным показателям и по проявлению симптомов заболевания. Так, доля пациенток, имевших лейкоцитурию, в исследуемой группе от начала лечения и до окончания периода наблюдения (неделя 48) снизилась с 78,2 до 0%.

Поллакиурия в исследуемой группе перед началом лечения отмечалась у 41,0% пациенток. К концу 48-й недели доля пациенток с наличием поллакиурии составила 14,3% с тенденцией к плавному снижению на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичным образом снижалась доля пациенток, отмечающих дизурию. Перед началом лечения в исследуемой группе дизурию отмечали у 39,7% пациенток, а в конце 48-й недели дизурия была лишь у 7,1% пациенток. Соответственно снижению дизурической симптоматики в исследуемой группе за весь период наблюдения возросло и количество пациенток с полным отсутствием жалоб. Так, если перед началом лечения симптомов заболевания не было только у 15,3% пациенток, то к концу 48-й недели 78,6% пациенток не отмечали каких-либо жалоб и симптомов.

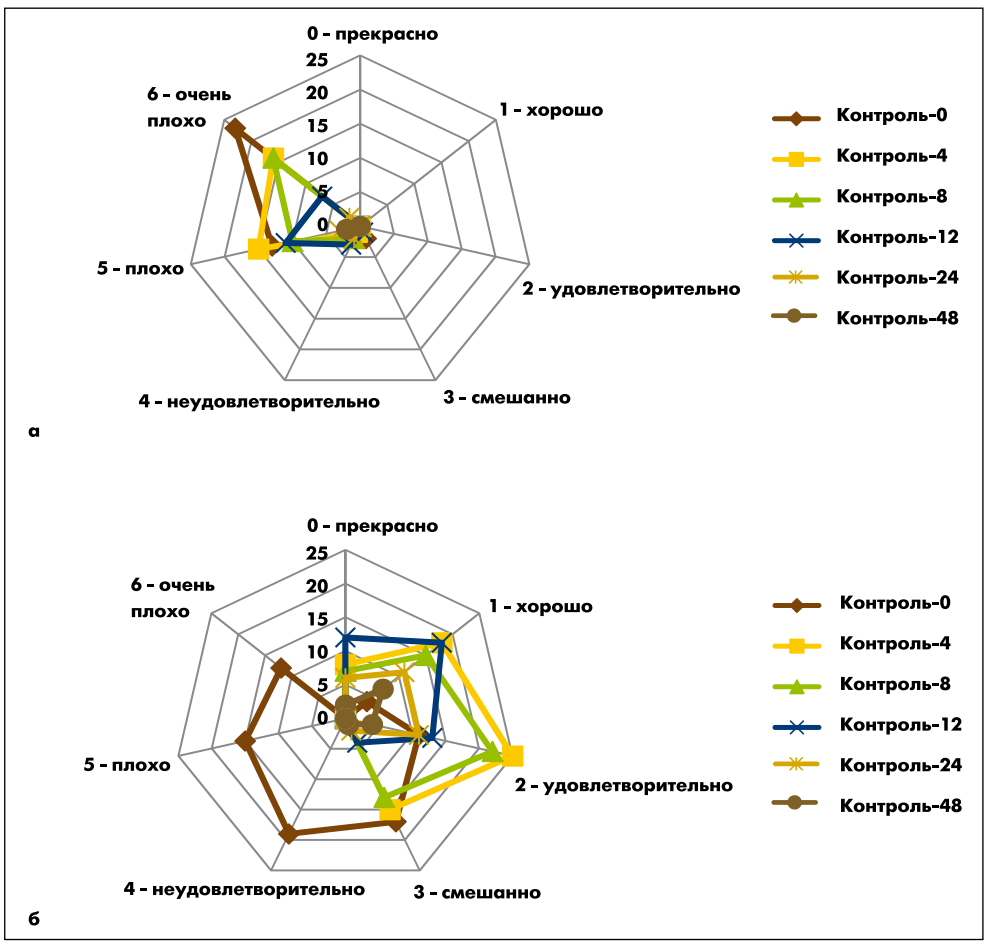

Рис. 11. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

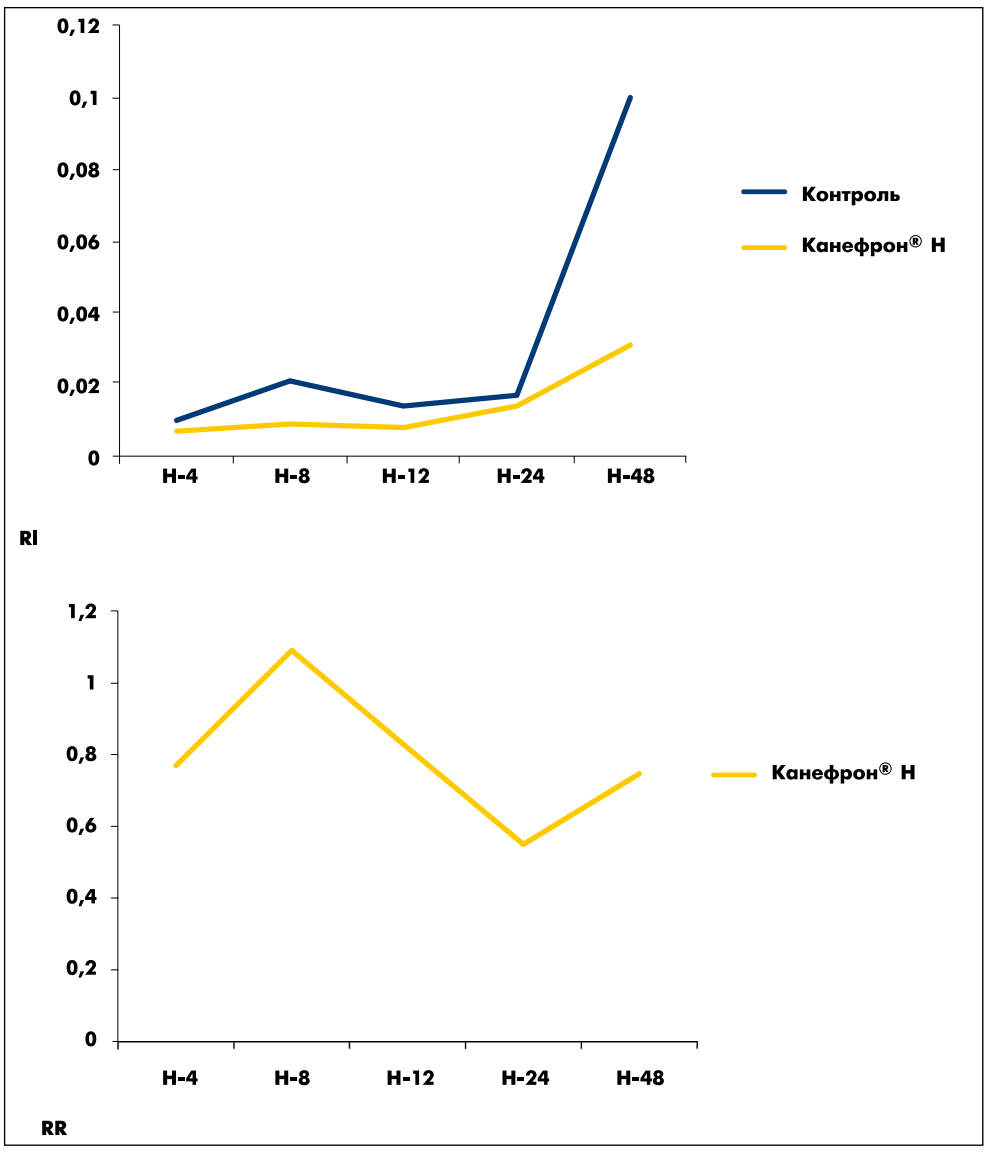

Рис. 12. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 48-й неделе

Степень бактериурии в исследуемой группе существенно снизилась лишь в 1-й месяц лечения, но затем сохранилась на уровне 103-104 КОЕ/мл на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе степень бактериурии варьировала на уровне 104-107 КОЕ/мл без существенных колебаний на протяжении всего периода наблюдения.

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой на фоне проводимого противорецидивного лечения имелась тенденция к улучшению качества жизни, которая сохранялась и в последующем периоде наблюдения. Так, к концу 48-й недели в исследуемой группе пациентки отмечали качество жизни преимущественно как хорошо (1) и удовлетворительно (2), в то время как пациентки контрольной группы отмечали свое качество жизни как плохо (5) и очень плохо (6) без особой динамики на протяжении всего периода наблюдения.

Тем не менее, несмотря на представленные выше положительные результаты, мы не получили статистически значимых различий по показателям риска рецидивирования и интервала рецидивирования в группах в первые 12 нед лечения. Однако в исследуемой группе после окончания приема препарата Канефрон® Н в период с 12-й по 24-ю неделю последующего наблюдения риск рецидивирования достоверно снизился и составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460-0,8743; p=0,0115; Z=2,528). Но в последующие 6 мес наблюдения риск рецидивирования в исследуемой группе по сравнению с контрольной составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198-1,3280; p=0,3200; Z=0,994), что не является статистически значимым результатом.

Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что прием растительного препарата Канефрон® Н («Бионорика», Германия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес приводит к снижению числа случаев лейкоцитурии и степени микробной нагрузки. Кроме того, происходит снижение числа случаев дизурии, что приводит к улучшению качества жизни пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Благодаря выраженному антиадгезивному эффекту препарат Канефрон® Н предупреждает формирование латентных очагов инфекции на этапе обновления уротелия, сокращая тем самым вероятность рецидивирования инфекции, что подтверждается достоверным снижением риска рецидивирования уже с 12-й недели фитопрофилактики.

Литература

1. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 12. – С. 35-38.
2. Синякова Л.А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее / Л.А. Синякова, М.Л. Штейнберг // Урология. – 2012. – № 4. – С. 83-87.
3. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract patogens. Infect Dis Clin North. Am. 2003; 17: 243-59.
4. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность / М.А. Шевяков // Урология. – 2013. – № 2. – С. 98-102.
5. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Здоровье женщины. – № 5 (51). – 2010. – С. 152-155.
6. Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 2004, 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC.