

# Современный взгляд на профилактику рецидивов инфекций нижних мочевых путей

Л.А.Синякова

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

**П**роблема рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (РИНМП) является междисциплинарной, количество больных увеличивается, поэтому залогом успеха являются грамотная диагностика, своевременное лечение и адекватная профилактика с учетом принципов доказательной медицины и накопленного опыта. Причем важно понять, что профилактика РИНМП – это не просто применение препаратов для увеличения продолжительности ремиссии. Необходимо разделить профилактику на две составляющие:

- профилактика развития инфекций нижних мочевых путей (ИНМП) [1];
- профилактика рецидивов [2–4].

Для того чтобы проводить адекватную профилактику развития инфекций мочевых путей (ИМП), мы должны понимать, что приводит к их развитию, т.е. знать факторы патогенеза. С одной стороны, это хорошо известные факторы – анатомические особенности женского организма: широкая, короткая уретра; близкое ее расположение к влагалищу, анусу; физиологические периоды в жизни женщины (начало половой жизни, беременность, роды, менопауза). В организме здоровой женщины существует риск развития ИМП с началом половой жизни при возникновении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), что требует адекватной диагностики и лечения обоих половых партнеров, контроля излеченности; уретрит и цистит у данной категории больных, как правило, развиваются вторично [5, 6]. Следующий фактор риска развития ИНМП появляется в период беременности: нарушение тонуса мочевых путей на фоне гормональных сдвигов, присоединение бессимптомной бактериурии, иммунные нарушения. При отсутствии адекватного лечения бессимптомной бактериурии и ИНМП беременных во II–III триместрах беременности у 20–40% женщин развивается острый пиелонефрит. Тяжелые роды, многоплодие могут служить факторами риска формирования пролапса тазовых органов, появления остаточной мочи и развития ИНМП. Гипоэстрогения, сопутствующая менопаузе, – еще один фактор риска развития ИМП. Однако в организме здоровой женщины редко развиваются РИНМП.

Одним из серьезных факторов риска развития РИНМП, как с детства, так и с началом половой жизни, является *вагинализация* наружного отверстия уретры [7].

Таким образом, принципы профилактики развития ИНМП можно сформулировать следующим образом: строгое соблюдение мамой гигиенических приемов у новорожденных девочек для предотвращения развития вагинитов, а затем уже уретритов и циститов; своевременная коррекция анатомических нарушений (аномалии расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала) при наличии показаний; оперативное лечение парауретральных кист; адекватное лечение воспалительных гинекологических заболеваний, ИППП, причем у обоих половых партнеров; гигиена половой жизни; адекватная оценка и лечение бессимптомной бактериурии беременных; антибиотикопрофилактика перед инвазивными урологическими вмешательствами, особенно при наличии факторов

риска; лечение урологических заболеваний, приводящих к нарушению уродинамики.

Активная половая жизнь, по всей видимости, является причиной 70–95% всех инфекций мочевого тракта у сексуально активных женщин (Sunford, 1975; Nicole и соавт., 1982; Leibovici и соавт., 1987).

Проведения одних лечебных мероприятий при рецидивах острой инфекции недостаточно, необходимы профилактические мероприятия [8–10].

Различных варианты профилактики рецидивирующего цистита у женщин, рекомендованные Европейской ассоциацией урологов (EAU) [11]:

1. Рассмотрение общих профилактических мероприятий (т.е. консультирование и поведенческие изменения).
2. Предпочтительные меры неантимикробной профилактики, направленные на замену антибиотиков.
3. Рассмотрение мер антимикробной профилактики только тогда, когда неантимикробная профилактика не увенчалась успехом.

Задача профилактической терапии – увеличение периода ремиссии между обострениями ИМП (G.Minielli, 2005). До начала профилактической антибиотикотерапии необходимо подтвердить эрадикацию предыдущей ИМП культуральным исследованием мочи через 1–2 нед после лечения (уровень доказательности 4, степень рекомендаций А).

## Профилактика рецидивов ИНМП (EAU)

- Профилактическое использование антибиотиков.
- Употребление большого количества жидкости.
- У женщин с рецидивами после сексуальной активности – принудительное мочеиспускание сразу после полового акта.
- Отказ от использования спермицидов и диафрагм в качестве методов контрацепции.
- Иммуноактивная профилактика.

Вопросы применения продолжительной (1–3–6 мес) низкодозной антибактериальной профилактики неоднократно обсуждались на конференциях, заседаниях экспертов, в литературе [12]. Еще в 2012 г. на конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» было убедительно показано, что низкодозная антибактериальная профилактика инфекций оказывается эффективной только в течение приема большой препаратов, по окончании же ее вновь возникают рецидивы; воздействие антибактериальными препаратами в низких дозах (ниже минимальной подавляющей концентрации) способствует стремительному развитию биопленок (A.Marchese, M.Bozzolasco, L.Gualco, E.Debbia, G.Schito, A.Schito, 2003). Длительные курсы антибактериальной терапии приводят к формированию резистентных штаммов возбудителей, развитию дисбактериозов и дисбиозов влагалища. Поэтому с помощью антибиотиков невозможно решить проблему профилактики РИНМП. В работе конференции приняли участие более 600 делегатов, а также профессор K.Naber (Германия) и председатель комиссии по урогенитальным инфекциям EAU Т.-Е. Bjerklund-Johansen (Дания).

Следующим подходом к профилактике РИНМП, рекомендованным EAU, является применение иммуноактивных препаратов [11, 13, 14]. В нескольких рандоми-

зированных исследованиях была показана большая эффективность ОМ-89 (Уро-Ваксом) по сравнению с плацебо, в связи с чем он рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими, неосложненными ИМП (уровень доказательности 1a, степень рекомендаций B).

Имеются доказательства, подтверждающие, что прием клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) эффективен для снижения уровня ИМП у женщин (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций C). Для повседневной практики рекомендуется ежедневный прием клюквы в количестве, содержащем 36 мг проантоцианидина А (активное вещество); уровень доказательности 1b, степень рекомендаций C. Наилучшим подходом является применение тех веществ, которые, как показано, имеют биологическую активность в моче (EAU, 2011). Специально созданная для комплексного лечения и профилактики ИМП комбинация экстракта клюквы и витамина С носит название Монурель. К достоинствам Монуреля можно отнести: достоверное снижение адгезии возбудителей к эпителию мочевых путей; содержание 36 мг проантоцианидина А – необходимой суточной дозы, рекомендованной EAU для профилактики ИМП; наличие таблетированной формы, повышающее комплаентность экстракта клюквы; защитное действие после приема одной таблетки в течение 1 сут; содержание в каждой таблетке точных дозировок ингредиентов [15, 16].

Применение препаратов растительного происхождения, таких как Канефрон® Н, прочно вошло в практику в связи с высокой клинической эффективностью препарата для профилактики рецидивирующих инфекций не только нижних, но и верхних мочевых путей, а также хорошей его переносимостью, безопасностью, что позволяет применять Канефрон® Н также и у беременных [17].

Канефрон® Н производства фирмы Bionorica, Германия, является комбинированным растительным препаратом, в состав которого входят **золототысячник** (семейство Горечавковые, Gentianaceae), **любисток** (семейство Зонтичные, Apiaceae), **розмарин** (семейство Яснотковые, Lamiaceae). Препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, антиадгезивное, антимикробное, нефропротективное. Наиболее активными компонентами являются фенольные гли-

козиды и фенолкарбоновые кислоты (розмарин, любисток, золототысячник), флавоиды (любисток), секоиридоиды (золототысячник), эфирные масла (розмарин, любисток), флавоноиды (розмарин, золототысячник).

**Диуретический эффект** препарата обусловлен в основном сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что способствует увеличению кровоснабжения почечного эпителия. Увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект).

**Антимикробный эффект** достигается за счет фенолкарбоновых кислот, которые оказывают влияние на бактериальный белок; флавонов, флавоноидов, флавонолов, которые способны связываться с белками клеточной стенки бактерий и разрушать клеточные мембраны; эфирных масел, способных разрушать цитоплазматическую мембрану бактерий и уменьшать аэробное дыхание, к этим производным не развивается устойчивости микроорганизмов.

**Спазмолитический эффект** обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Флавоноидные компоненты препарата оказывают не только спазмолитическое, но и ангиопротективное и противовоспалительное действие. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембран). Кроме того, Канефрон® Н усиливает выведение солей мочевой кислоты и подщелачивает мочу. Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите ткани почек от повреждения свободными радикалами.

**Противовоспалительный эффект** главным образом обусловлен розмариновой кислотой, механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента и липоксигеназы и последующим угнетением синтеза лейкотриенов.

Одним их важных достоинств Канефрона Н является его высокая безопасность, подтвержденная экспериментальными и клиническими данными, в том числе и во время беременности.

Препарат применялся различными авторами как в целях метафилактики камнеобразования, так и после проведения сеанса дистанционной ударноволновой литотрипсии и оперативного лечения мочекаменной

#### Безопасность и переносимость лечения препаратом Канефрон® Н

Число пациентов	Уточнение	Длительность	Нежелательные явления
43	Дети 4 мес – 15 лет	3 мес	1, кожная сыпь
22	Дети (14 девочек, 8 мальчиков) 8,8±0,6 мес	1 мес	*
30	Дети (28 девочек, 2 мальчика)	Максимально 4 мес	0
226	Дети	Максимально 3 мес	0
27	Взрослые (25 женщин, 2 мужчины)	3 мес	0
60	Взрослые (21 женщина, 26 мужчин)	1 мес	0
47	Взрослые (женщины)	1 мес	0
36	Взрослые (мужчины)	1 мес	**
302	Взрослые (142 женщины, 160 мужчин)	3 мес	*
60	Взрослые (52 женщины, 8 мужчин)	6 мес	0
60	Взрослые	3 мес	0
110	Взрослые	2 мес	0
300	Беременные женщины	3 нед, 1–2 нед в месяц	*
30	Беременные женщины	1 мес	*
50	Беременные женщины	14–50 дней	*
115	Беременные женщины	1–2 мес	0
1647	Беременные женщины	3–28 нед	0

\*Высокая безопасность и хорошая переносимость упоминались лишь в целом, без специального анализа результатов;

\*\*безопасность и переносимость не указывались.

болезни с целью профилактики осложнений и литокинеза фрагментов [18, 19].

Накоплен опыт применения препарата в лечении хронического цистита [20].

### Результаты исследования

Клинические исследования Канефрона Н охватывают период с 1973 г. В 19 исследованиях оценивали показатели состояния здоровья 444 детей, получавших препарат, 1170 взрослых пациентов, преимущественно женщин (пол не всегда указан), 2270 беременных женщин (помимо исследований, в которых беременность была критерием включения, 33 беременные женщины участвовали в исследовании, где беременность не была ни критерием включения, ни критерием исключения) и 1762 детей, родившихся у 1762 беременных женщин. Всего Канефрон® Н получали 3327 человек в течение разных периодов времени – от 1 нед до 6 мес (см. таблицу). Специальное исследование с участием 1762 беременных женщин не выявило какого-либо тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического влияния, а также отрицательного воздействия на психофизическое развитие детей, рожденных женщинами, принимавшими Канефрон® Н [17].

В нашей клинике мы применяли препарат Канефрон® Н для лечения 2 групп пациентов – с острым пиелонефритом на этапе амбулаторного долечивания (30 больных) и с хроническим циститом на фоне ИППП (60 больных).

Были обследованы 90 женщин: 30 пациенток, поступивших по каналу скорой помощи с диагнозом «острый необструктивный пиелонефрит», 60 женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ИППП. Длительность заболевания циститом варьировала от 1 до 8 лет. Проводились микробиологическое исследование клинического материала уретры, цервикального канала, влагалища, которое включало идентификацию возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции в качестве скрининга, с последующим культуральным методом, посев мочи, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек с применением цветного доплеровского картирования и энергетической доплерографии, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, цистоскопия по показаниям, обзорная, экскреторная урография по показаниям.

Бактериурия в обеих группах выявлена в 55,8% случаев (62 больных), *Escherichia coli* – в 58% (36 больных). Отсутствие бактериурии (в основном в группе больных с хроническим циститом) обусловлено бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, постоянным приемом уроантисептиков.

Наличие возбудителей урогенитальных инфекций, включая герпес-вирус и папилломавирус человека, в группе больных с пиелонефритом выявлено в 73,3% (22) случаев, в группе с циститом – в 78,3% (47) случаев.

По данным обследования, очаговых изменений в почках выявлено не было. В качестве эмпирической терапии больным с острым необструктивным пиелонефритом назначалось парентеральное введение фторхинолонов до нормализации температуры, лабораторных показателей и исчезновения клинических симптомов с последующим переводом на пероральный режим. Больным с выявленными атипичными возбудителями проводился курс специфической терапии. На амбулаторном этапе все пациентки получали Канефрон® Н по 50 капель 3 раза в день или по 2 драже 3 раза в сутки в течение 1 мес. При контрольном обследовании через 1 мес после окончания терапии лейкоцитурии, бактериурии не было выявлено ни у одной пациентки. Учитывая ангио- и нефропротективный эффект Канефрона Н, мы выполнили цветное доплеровское картирование и энергетическую доплерографию по-

чек по окончании терапии – кровоток и перфузия почек были в пределах нормы.

Больным с хроническим циститом и наличием ИППП после проведения курса специфической терапии выполнялась цистоскопия, при которой наиболее частым изменением слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника были изменения по типу лейкоплакии в 83,3% (50) случаев, гистологически – плоскоклеточная метаплазия эпителия без ороговения с наличием воспалительных изменений в подслизистом слое у ряда больных; в остальных случаях имели место гиперемия, гранулезные высыпания в области шейки. При наличии плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) нарушается мукополисахаридный слой эпителия мочевого пузыря, терапия была направлена на восстановление слоя гликозаминогликанов – курс внутривезикулярных инстилляций гепарина 2–3 раза в неделю в течение 3 мес. На время внутривезикулярной терапии больным назначен Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 мес. За время лечения ни у одной пациентки не было обострения цистита, больные хорошо перенесли курс внутривезикулярной терапии, при контрольном обследовании через 30 дней у 90% больных посев мочи был стерильным.

Длительность всего периода лечения и последующего наблюдения пациенток составила 1 год, за время которого не отмечено рецидивов заболевания.

К настоящему времени накоплен опыт применения препарата более чем у 150 пациенток, которым выполнялись инстилляциии гепарина или Уро-Гиала в мочевом пузыре на фоне приема Канефрона Н.

За время лечения отмечена хорошая переносимость курса лечения, ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов или непереносимости препарата Канефрон® Н, а обострение уретрита имело место лишь в одном случае.

Таким образом, Канефрон® Н обеспечивает дополнительный противовоспалительный, диуретический, спазмолитический, антиадгезивный антимикробный, нефропротективный эффекты, которые сохраняются и после прекращения активной антибактериальной терапии. Длительный прием Канефрона Н обеспечивает устойчивый противорецидивный эффект. Канефрон® Н обеспечивает надежную антибактериальную защиту при выполнении таких инвазивных манипуляций, как внутривезикулярные инстилляциии.

Не существует универсального, одинаково эффективного для всех пациенток средства профилактики рецидивов. РИНМП представляют собой междисциплинарную проблему. Единые подходы к диагностике, лечению РИНМП с учетом рекомендаций EAU, принципов доказательной медицины уменьшают количество диагностических ошибок, улучшают результаты лечения, предупреждают развитие осложнений, а также являются профилактикой рецидивов.

#### Литература

1. Синякова Л.А., Штейнберг М.Л. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее. *Урология*. 2012; 4: 83–7.
2. Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей. *Урология*. 2009; 2: 22–5.
3. Grabe M et al. *European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2010, 2011, 2013*. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
4. Tavares W, Lopes HV, Castro R et al. *Brazilian Recommendation 2011*.
5. Hooton TM, Scholes D, Hughes J et al. *A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women*. *N Engl J Med* 1996; 335 (7): 468–74.
6. Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
7. Гвоздев М.Ю. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении и сексуальной реабилитации женщины, страдающей хроническим уретритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000; с. 12–8.
8. Foxman B. *Am J Med* 2002; 113 (3): 5S–13S.
9. Sivick KE et al. *Infection and Immunity* 2010; 78: 568–85.
10. Grabe M et al. *European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2013*. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
11. Schulman C, Vaden Bossche M, Alloussu S. *Long-term, multicenter, double-blind study of prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in female patients using Escherichia coli extract (OM-89)*. *Eur Urol* 2004 (Suppl); 3 (2): 205.
12. Albert X, Huertas I, Pereiro I et al. *Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3): CD001209.
13. Naber KG, Bergman B, Bjerklund-Jobansen TE et al. *Guidelines on urinary and male genital tract infections*. In: *EAU Guidelines. Edition presented at the 16th EAU Congress, Geneva, Switzerland, 2001*.
14. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T et al. *Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 (2): 111–9.
15. Stothers L. *A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women*. *Can J Urol* 2002; 9 (3): 1558–62.
16. Guay DRP. *Cranberry and urinary tract infections*. *Drugs* 2009; 69 (7): 775–807.
17. Набер К.Г., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. *РМЖ. Урология*. 2012; 18.
18. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. Применение растительного препарата Канефрон® Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. *Урология*. 2005; 4: 29–33.
19. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. *Врачебное сословие*. 2005; 4–5: 44–6.
20. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации*. М., 2014; с. 63.

