

Эффективность комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями

Е.В. Кульчавеня¹, А.А. Бреусов²

¹ФГУ Новосибирский НИИ туберкулеза Росмедтехнологий

²Медицинский центр «БИОВЭР», г. Новосибирск

Урология, 2010, №4.

Проанализирована структура заболеваний, протекающих под маской острого цистита, на основе анализа амбулаторных карт 186 пациенток. 40 больных уретроциститом ежедневно в течение 20 дней получали спарфлоксацин в дозе 400 мг в сутки в сочетании с Канефроном Н по 50 капель 3 раза в день в течение 8 нед. 20 пациенток получили повторный курс Канефрона Н через 4 мес после завершения этиопатогенетической терапии. Анализ результатов комплексной терапии позволил заключить, что спарфлоксацин высокоэффективен при уретроцистите, ассоциированном с внутриклеточными инфекциями, обеспечивает полную стерилизацию мочи. 97,5% женщин, получивших комбинированную терапию, не имели рецидива заболевания в течение года, в то время как в предшествующий период срок ремиссии составлял $4,1 \pm 1,7$ мес. Профилактический прием Канефрона Н способствует улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и предотвращает развитие рецидива у получавших базовую терапию спарфлоксацином больных уретроциститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

Ключевые слова: уретроцистит, фитотерапия, лечение, фторхинолоны.

Острый цистит и обострение хронического являются одной из наиболее частых причин обращения к амбулаторным урологам. Граница между острым циститом и обострением хронического весьма условна; считается, что процесс хронизовался в случае повторного заболевания более 2 раз в течение 6 мес или 3 раз в течение 1 года [1, 2]. Одной из причин перехода воспаления мочевого пузыря в хроническую форму является ассоциация с внутриклеточными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП): хламидии, уреаплазмы и микоплазмы. Хламидии развиваются в органах, покрытых призматическим эпителием. *Chlamydia trachomatis* повреждает слизистую оболочку уретры, канала шейки матки, маточных труб и приводит не только к острым воспалительным процессам, но и к переходу в хроническое состояние с последующими часто необратимыми осложнениями; в случае ассоциированного поражения нижних мочевыводящих путей у женщин правильно будет говорить об уретроцистите. Если уретриту у мужчин уделялось и уделяется достаточное внимание, то проблема уретрита у женщин не раскрыта. В случае уретроцистита, ассоциированного с внутриклеточными инфекциями, стандартная антибактериальная терапия будет недостаточно эффективна или неэффективна вообще, другой причиной затяжного течения циститов является пренебрежение патогенетической терапией.

В настоящем исследовании изучали результаты комбинированной терапии спарфлоксацином и Канефроном Н пациенток, страдающих хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями. На неблагопо-



Рис. 1. Структура заболеваний мочевого пузыря (n=186)

лучных по туберкулезу территориях, к которым в Российской Федерации относятся Урал, Западная и Восточная Сибирь, Дальний Восток, всегда следует иметь в виду возможный туберкулез мочеполовой системы. В резолюции XI съезда Российского общества урологов, прошедшего в Москве в ноябре 2007 г., констатировано: «Все случаи инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы следует рассматривать как потенциально туберкулезной этиологии. Недопустимо назначение недоисследованному больному препаратов, действующих на микобактерию туберкулеза» [3]. Поэтому всем пациенткам перед назначением спарфлоксацина исключался туберкулез мочеполовой системы и легких.

Цель исследования: определить эффективность комплексной этиопатогенетической терапии на основе спарфлоксацина и Канефрона Н у женщин, страдающих хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была проанализирована структура заболеваний, протекающих под маской острого цистита, на основе анализа амбулаторных карт 186 пациенток, обратившихся в медицинский центр «БИОВЭР» с апреля 2007 г. по апрель 2009 г. Из числа этих больных была сформирована группа, включающая 40 больных уретроциститом, которые в качестве этиотропного лечения ежедневно в течение 20 дней получали спарфлоксацин в дозе 400 мг в сутки за два приема. Патогенетическая терапия предполагала ежедневный прием Канефрона Н по 50 капель 3 раза в день в течение 8 нед. 20 пациенток получили повторный курс Канефрона Н через 4 мес после завершения этиопатогенетической терапии.

При обращении выполняли осмотр пациенток, в том числе в гинекологическом кресле, сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, подписание информированного согласия. Полное клинико-лабораторное обследование включало оп-

ределение уровня глюкозы и мочевины в крови, общий анализ мочи и крови, пробу Нечипоренко для определения скрытой лейкоцитурии, бактериологический анализ мочи на микобактерии туберкулеза (МБТ) и банальную микрофлору. Выполняли также ДНК-диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) соскоба слизистой оболочки уретры на внутриклеточные инфекции (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, МБТ), культуральное исследование соскоба слизистой оболочки уретры на внутриклеточные ИППП (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) мочевого пузыря для определения микроциркуляции. Пациенток направляли на флюорографию, если таковую выполняли в срок более 6 мес до настоящего обращения к врачу.

Комплекс тестов повторяли после завершения этапа этиотропного лечения (на 21-й день), после окончания 2-месячного курса патогенетической терапии, через 4, 6 и 12 мес после включения пациенток в исследование. Ежемесячно пациентки являлись на контрольный прием, где их расспрашивали о самочувствии, характере мочеиспускания, чтобы не пропустить возможный рецидив. Также все получали инструкции немедленно обращаться в клинику при возникновении минимального дискомфорта в области нижних мочевых путей.

Таким образом, при оценке эффективности этиопатогенетической терапии выделяли непосредственные результаты (21-й день, 1-й этап), отдаленные непосредственные (61-й день, 2-й этап), промежуточные (123-й день, 3-й этап), отдаленные промежуточные (185-й день, 4-й этап) и окончательные результаты (5-й этап), которые определяли на основании обследования пациенток, выполненного через 1 год после начала терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С апреля 2007 г. по апрель 2009 г. в медицинский центр «БИОВЭР» обратились 186 женщин с клиникой острого цистита. В ходе детального обследования было диагностировано несколько нозологий (рис. 1).

Таким образом, на долю острого цистита пришлось всего 15,0% больных, обострение хронического цистита было диагностировано у 45,2%, лейкоплакия мочевого пузыря – у 16,7%, уретроцистит – у 23,1% женщин. 119 (63,9%) пациенток из совокупной когорты страдали синдромом хронической мочепузырной боли, т. е. даже вне обострения основного заболевания, при нормальных анализах мочи у них сохранялись болезненность в области мочевого пузыря, дискомфорт или боль при мочеиспускании.

40 пациенток из группы больных уретроциститом были рекрутированы для настоящего исследования. Все женщины небеременные и не планирующие беременность в ближайшее время, сексуально активные, применяющие адекватную контрацепцию. Средний возраст пациенток составил $27 \pm 3,4$ года (18–38 лет). Все женщины в прошлом неоднократно страдали инфекционно-воспалительными заболеваниями половой сферы. Первое появление дизурии, расцененное как острый цистит, произошло за 5–12 лет до включения в исследование (в среднем $7,8 \pm 1,8$ года). Преимущественно женщины занимались самолечением, руководствуясь советами фармацевтов в аптеках, друзей и знакомых или информацией, почерпнутой в Интернете. В большинстве случаев лечение представляло собой краткий курс приема антибиотика или уросептика, при прекращении дизурии препарат отменялся. Период ремиссии составлял от 1 до 6 мес (в среднем $4,1 \pm 1,7$ мес). Полноценного обследования нижних мочевыводящих путей ранее не проводилось.

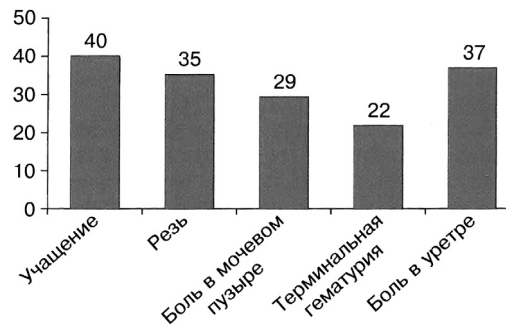


Рис. 2. Структура жалоб больных циститом, ассоциированным с внутриклеточными ИППП (n=40)

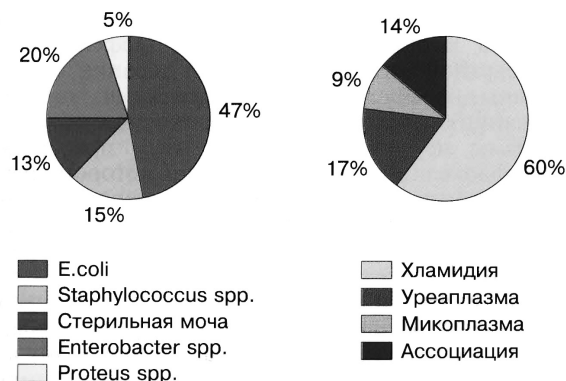


Рис. 3. Структура микрофлоры нижних мочевых путей (n=40)

На момент обращения жалобы на учащенное мочеиспускание предъявляли все 40 больных, на резь в конце мочеиспускания – 35 (87,5%), на боль в области мочевого пузыря при его наполнении – 29 (72,5%), на постоянную боль в области уретры, не связанную с актом мочеиспускания, – 37 (92,5%) пациенток. Выделение капель крови в конце мочеиспускания отмечали 22 (55,0%) женщины. У всех одновременно регистрировалось не менее 2 симптомов. Наглядно структура жалоб представлена на рис. 2.

Число дневных мочеиспусканий составляло в среднем $22,9 \pm 3,7$, ночных – $5,1 \pm 1,7$. Объем мочевого пузыря при максимально возможном наполнении по данным УЗИ составлял $114 \pm 16,3$ мл.

При бактериологическом исследовании была высеяна неспецифическая микрофлора преимущественно кишечной группы со степенью бактериурии не менее 10^4 КОЕ/мл у 35 (87,5%) пациенток. У всех 40 больных были выявлены внутриклеточные инфекции в соскобе уретры, у 27 – также в соскобе шейки матки, причем не отмечено полной тождественности вида микроорганизмов в разных локусах. При осмотре в кресле у 17 женщин выявлена клиника вульвовагинита.

Характеристика возбудителей представлена на рис. 3.

Таким образом, в микробном пейзаже преобладала кишечная палочка; среди ИППП ведущую роль играли хламидии. Следовательно, микробный спектр полностью соответствовал антибактериальной активности спарфлоксацина.

У всех больных на момент включения в исследование имелись лейкоцитурия/пиурия, умеренные изменения гемограммы. Биохимические тесты, функциональные показатели печени и почек были нормальными.

При оценке результатов этиопатогенетической терапии обращало на себя внимание быстрое купирование основных симптомов цистита, улучшение клинических анализов мочи,

прекращение бактериурии. На 1-м этапе (через 21 день комбинированной терапии) у 2 пациенток сохранялся рост стафилококка, а у 1 – кишечной палочки, оба микроорганизма определялись в диагностически незначимом титре (10^2 КОЕ/мл), у 1 пациентки методом ПЦР выявлены ДНК хламидии, у 2 – микоплазмы, однако при культуральном исследовании этих возбудителей выявлено не было. Таким образом, можно утверждать, что 3-недельный курс совместного приема спарфлоксацина и Канефрона Н привел к бактериологическому очищению нижних мочевых путей. Анализ мочи полностью нормализовался у 38 (95,0%) пациенток и значительно улучшился у остальных двух (5,0%).

Очевидно, что санационный эффект продолжался и после отмены антибиотика, так как на 2-м этапе (через 61 день) у всех больных полностью нормализовались анализы мочи и прекратился рост банальной микрофлоры, также не определялись внутриклеточные возбудители. У 7 пациенток сохранялись незначительные болевые ощущения в области мочевого пузыря, чувство дискомфорта при его наполнении.

В течение 4 мес наблюдения ни у одной больной не возник рецидив, анализы мочи сохранялись нормальными, дизурия не возникла, хотя до включения в исследование у 14 женщин рецидивы развивались каждые 1–3 мес. Следовательно, уже 3-й этап контроля подтвердил более высокую эффективность проведенного нами лечения в отношении увеличения срока ремиссии.

На 1–3-м этапах оценивали всю когорту больных, начиная с 4-го этапа пациентки рассматривались в зависимости от получения противорецидивной терапии Канефроном Н (с 4-го по 6-й месяц) – основная и контрольная группы, по 20 человек в каждой.

На 4-м этапе контроля (185-й день) у всех больных основной группы, проходивших повторный курс терапии Канефроном Н, сохранялся «холодный» период, более того, отмечено значительное уменьшение интенсивности проявления синдрома болезненного мочевого пузыря. У 3 пациенток контрольной группы (7,5% всей когорты и 15% контрольной группы) были установлены начальные симптомы обострения хронического цистита (возобновилась дизурия, появилась лейкоцитурия). Поскольку бактериурия отсутствовала, этим пациенткам был назначен Канефрон Н в прежней дозе в течение 2 мес.

На 5-м этапе контроля (через 1 год) продемонстрированы отличные конечные результаты. К этому времени только у 1 пациентки развился рецидив заболевания, вызванный кишечной палочкой, у остальных сохранялась устойчивая стерильность мочи. Внутриклеточные инфекции также были обнаружены только у 1 пациентки, которая отказалась следовать нашей настойчивой рекомендации использовать презерватив при половом акте с непроверенным или зараженным партнером; следовательно, в данном наблюдении речь идет о реинфекции.

Интегральная оценка микроциркуляции (в перфузионных единицах) в динамике представлена на рис. 4.

До 3-го этапа, когда лечение было одинаковым, средние показатели микроциркуляции, определенные методом ЛДФ, не различались. Однако, начиная с 3-го этапа, видно, что у пациенток, не получавших профилактический курс Канефрона Н, этот показатель по прошествии 6 мес постепенно начал снижаться, а в основной группе, напротив, повысился.

Спарфлоксацин является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия, высокоактивен в отношении *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus*, *Staphylococcus* spp., *Chlamydia* spp., умеренно активен в отношении *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. В отношении хламидии наиболее активными являются макролиды, затем следуют фторхинолоны, также дей-

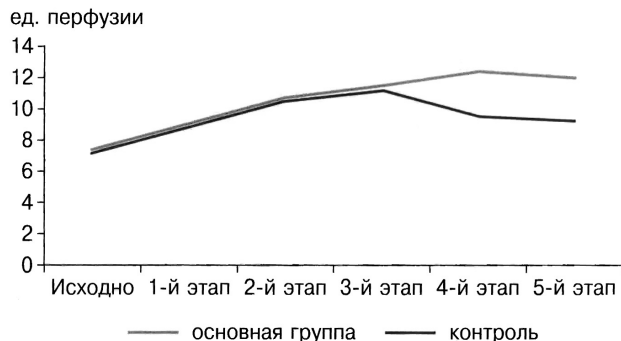


Рис. 4. Показатели микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных в динамике

ствующие бактерицидно. Среди фторхинолонов особое место по активности в отношении внутриклеточных возбудителей занимает спарфлоксацин, степень проникновения которого в макрофаг в 3 раза превышает таковую ципрофлоксацина и ломефлоксацина [4].

Помимо антибактериального эффекта, необходимо патогенетическое воздействие, направленное на ускоренную элиминацию продуктов метаболизма, купирование воспаления и восстановление локальной иммунорезистентности. Этими свойствами в полной мере располагает растительный препарат Канефрон Н. Канефрон Н – комбинированный фитопрепарат. В его состав входят: трава золототысячника (*herba Centaurii*), оказывающего диуретическое и антибактериальное действие; корень любистка (*radix Levistici*), дающий диуретический, спазмолитический, а также антибактериальный эффекты; листья розмарина (*folia Rosmarini*), который содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. Вследствие действия розмариновой кислоты угнетается высвобождение медиаторов воспаления, что обуславливает стойкий противовоспалительный эффект. Входящие в состав препарата компоненты оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, уменьшают проницаемость капилляров почек, дают диуретический эффект, улучшают функцию почек.

При одновременном применении с антибиотиками (норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат) Канефрон Н потенцирует их действие [5, 6].

Острый неосложненный цистит занимает в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний мочевого пузыря у женщин всего 15%, у подавляющего большинства пациенток заболевание приобретает хроническое торпидное течение. Причиной этого могут быть дисбаланс половых гормонов, пролапс половых органов, уретрит, вызванный внутриклеточными возбудителями. ИППП тропны к кубическому эпителию, выстилающему уретру, как у мужчин, так и у женщин. Ассоциация банальной флоры и ИППП осложняет течение цистита и значительно снижает эффективность стандартной антибактериальной терапии (нитрофураны, фосфомицин, норфлоксацин, ципрофлоксацин), поскольку внутриклеточные микроорганизмы не чувствительны к этим препаратам. Спарфлоксацин, спектр действия которого перекрывает микробную флору, вызывающую уретрит, является оптимальным в данной ситуации, однако следует иметь в виду, что при этом требуется более длительный курс лечения.

Монотерапия этиотропным препаратом недостаточна, поскольку необходима коррекция повреждений тканей, нанесенных как микроорганизмами, так и собственно антибиотиком, особенно в случае внутриклеточного расположения возбудителя, когда невозможно его «безопасное» уничтожение. Необходима одновременная патогенетическая терапия,

оптимальной для больных инфекциями нижних мочевыводящих путей является фитотерапия, в частности комбинированный препарат Канефрон Н, оказывающий антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное и диуретическое действие, а также потенцирующий антибактериальный эффект фторхинолонов.

ВЫВОДЫ

1. Упорный, резистентный к стандартной терапии, протекающий по непрерывно-рецидивирующему типу цистит у женщин может быть объяснен ассоциацией с внутриклеточными инфекциями.
2. Диагноз уретроцистита у женщин правомочен и требует иной тактики лечения.
3. Спарфлоксацин при приеме в стандартной дозе 400 мг в сутки в течение 20 дней высокоэффективен при уретроцистите, ассоциированном с внутриклеточными инфекциями, обеспечивает полную стерилизацию мочи.
4. 97,5% женщин, получивших комбинированную терапию, не имели рецидива заболевания в течение года, в то время как в предшествующий период срок ремиссии составлял $4,1 \pm 1,7$ мес.
5. Профилактический прием Канефрона Н способствует улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и предотвращает развитие рецидива у получавших базовую терапию спарфлоксацином больных уретроциститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями.

Ефективність комплексної терапії жінок, хворих на хронічний цистит, асоційований з внутрішньоклітинними інфекціями Є.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов

Проаналізовано структуру захворювань, що перебігають під маскою гострого циститу, на основі аналізу амбулаторних карт 186 пацієнток. 40 хворих на уретроцистит щодня протягом 20 днів отримували спарфлоксацин у дозі 400 мг на добу в поєднанні з Канефроном Н по 50 крапель 3 рази на добу протягом 8 тиж. 20 пацієнток отримали повторний курс Канефрону Н через 4 міс після завершення етіопатогенетичної терапії. Аналіз результатів комплексної терапії дозволив зробити висновок, що спарфлоксацин є високоефективним при уретроциститі, асоційованим із внутрішньоклітинними інфекціями, забезпечує повну стерилізацію сечі. 97,5% жінок, що отримали комбіновану терапію, не мали рецидиву захворювання протя-

гом року, в той час як у попередній період термін ремісії становив $4,1 \pm 1,7$ міс. Профілактичне застосування Канефрону Н сприяє поліпшенню мікроциркуляції в стінці сечового міхура і запобігає розвитку рецидиву у хворих на уретроцистит, асоційований з внутрішньоклітинними інфекціями.

Ключові слова: уретроцистит, фитотерапія, лікування, фторхінолони.

Efficacy of combined treatment of women with chronic cystitis associated with intracellular infections E.V. Kulchavenya, A.A. Breusov

Forty female patients with urethrocystitis received Sparfloxacin in a daily dose 400 mg for 20 days in combination with Canephron N (50 drops three times a day for 8 weeks). Twenty patients received one more course of canephron H 4 months after etiopathogenetic therapy. The analysis of the treatment results allows the conclusion that Sparfloxacin is highly effective in urethrocystitis associated with intracellular infections. Sparfloxacin provides complete urine sterility. 97,5% females after the combined treatment had no recurrences for a year while before the treatment remission lasted for $4,1 \pm 1,7$ months. A preventive administration of Canephron N improves microcirculation in the bladder wall and prevents recurrence with urethrocystitis associated with intracellular infections given basic Sparfloxacin therapy.

Key words: urethrocystitis, phytotherapy, treatment, fluoroquinolones.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. In: EAU guidelines. 2007. 114–131.
2. Султанова Е.А., Григорян В.А., Шпоть Е. В. Комплексная терапия несложных инфекций мочевых путей, вызванных условно-патогенной микрофлорой, с применением ципрофлоксацина и иммуномодуляторов. Рус. мед. журн. 2007; 15 [29 (310)]: 2244–2247.
3. Лопаткин Н.А. (ред.). Урология: Нац. руководство. М.: ГЕОТАР-медиа; 2009.
4. Wise R. Comparative pharmacokinetic profile of oral antimicrobial agents in RTL In: 19th International congress of chemotherapy. Montreal; 1995. Abstr. N 248.
5. Неймарк А.И., Каблова И.В. Влияние Канефрона® Н на уровень энзимии у больных нефролитиазом. В кн.: Туберкулез мочеполовой системы и другие урологические заболевания, резистентные к стандартной терапии: Материалы международной конф. Новосибирск; 2008.
6. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. В кн.: Туберкулез мочеполовой системы и другие урологические заболевания, резистентные к стандартной терапии: Материалы международной конф. Новосибирск; 2008. 92–94.