

К.Б. КОЛОНТАРЕВ, к.м.н., А.В. ЗАЙЦЕВ, д.м.н., профессор

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра урологии

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ КЛЮКВЫ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МОЧЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Мочевая инфекция – одна из наиболее часто встречающихся бактериальных амбулаторных и госпитальных инфекций. Известно, что около 11% всех женщин старше 18 лет в США отмечают ежегодные эпизоды мочевой инфекции. Доля взрослых женщин, перенесших как минимум один эпизод острой мочевой инфекции в жизни, составляет 40–50% от общей популяции. Наиболее часто заболевание встречается в возрастной группе 18–24 года, причем частота возникновения варьирует от 1 до 5 эпизодов в год [1]. В возрастной группе 18–39 лет риск повторного эпизода мочевой инфекции не позднее шести месяцев после завершения первичного эпизода составляет 24% [2]. Около 5% пациенток после первичного острого эпизода мочевой инфекции отмечают неоднократные обострения заболевания в течение следующего года.

Ключевые слова: рецидивирующая мочевая инфекция, клюк- ва, Монурель

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что основным предрасполагающим фактором для рецидива мочевой инфекции у женщин 18–39 лет является повышенная сексуальная активность наряду с наличием эпизода мочевой инфекции в анамнезе. Группами риска развития мочевой инфекции являются беременные женщины, пожилые пациенты и пациенты с нейрогенным мочевым пузырем [3]. В настоящее время отмечается повсеместное повышение резистентности уропатогенов к различным антибактериальным препаратам [4–8]. Наиболее часто пациентам с рецидивирующей мочевой инфекцией назначаются повторные курсы антибактериальной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью. Однако в связи с тем, что основной и важнейшей причиной повышения резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, равно как и развития побочных эффектов в виде нарушения нормального микробиоценоза организма, являются длительные и повторные курсы антибиотикотерапии, в настоящее время особенно остро ощущается потребность альтернативного подхода к профилактической терапии, исключающей применение антибактериальных препаратов. Одним из альтернативных направлений, рекомендуемых Европейской ассоциацией урологов (EAU), является применение препаратов клюквы. В данной статье мы представляем обзор клинических исследований, посвященных применению продуктов клюквы для профилактической терапии мочевой инфекции, а также собственный опыт

применения препарата Монурель у больных с рецидивирующей формой мочевой инфекции.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КЛЮКВЫ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ МОЧЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Клюква (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccus* и *V. eruthrocarpum*) представляет собой растение семейства вересковых, плоды которого на протяжении длительного времени используются в качестве лечебного средства при наличии проблем с мочеиспусканием. Плоды клюквы, а также препараты на ее основе являются одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Так, в 1997 г. клюква вошла в первую десятку растительных средств, продаваемых в США [9]. Обычно используются свежие цельные ягоды, желатинизированные продукты, соки (как правило, 10–25% в объемном отношении натурального сока) и препараты, содержащие экстракт клюквы с различными добавками. Начиная с 1920-х гг. существовала гипотеза ацидификации мочевых путей при приеме клюквы, что, по мнению ученых, являлось основой профилактического механизма действия растения. Данное предположение было опровергнуто в 1959 г. [3]. В 1984 г. была обнаружена способность препаратов клюквы вступать во взаимодействие с адгезированными на эпителиальных клетках колониями микроорганизмов, что потенциально приводило к предотвращению развития мочевой инфекции [3]. В 1989 г. были идентифицированы проантицианидины группы А (ПАЦ), обладающие ингибирующим потенциалом в отношении адгезивной способности Р-фимбрий *E. Coli* к клеткам уротелия [10]. В том же году был

досконально изучен состав клюквы и обнаружены сотни иных составляющих, наиболее важные из которых: органические кислоты, флавоноиды и иридоидные гликозиды. К настоящему времени потенциальная антиадгезивная способность указанных составляющих не изучена.

Следует отметить, что анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в т. ч. *E. coli* [3]. Однако, по данным многочисленных экспериментальных исследований, препараты клюквы вызвали ингибирование адгезии бактерий, включая *E. coli*, на различных поверхностях *in vitro*, в т. ч. и клеточных: препараты клюквы блокировали бактериальное прикрепление к клеткам яичника китайского хомячка, клеткам эпителия полости рта, гидроксипатиту, поверхности, покрытой коллагеном I типа/фибриногеном/сывороткой человека, и искусственно созданным моделям из боросиликатного стекла, ПВХ [3]. При этом большинство исследований изучали уропатогенные штаммы *E. coli* с фимбриями I и P типов: было показано, что клюква вызывает ингибирование адгезии этих бактерий. Наряду с этим адгезия мочевых изолятов *Proteus spp.* и *P. aeruginosa*, как и изолятов *S. aureus*, *S. typhimurium* и *E. Faecalis*, на поверхностях может также ингибироваться клюквой. Следует отметить, что в большинстве подобных исследований в качестве поверхностей использовались клетки эпителия мочевыводящих путей человека [3]. Способность препаратов клюквы ингибировать уропатогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований [3]. В настоящее время стало известно, что основным механизмом данного феномена является способность ПАЦ дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I и P типов [12]. Это приводит к тому, что ПАЦ угнетают продукцию биопленок на поверхности уротелия (т. н. биофильмов), но очень селективно. Биофильмы, продуцируемые патогенами полости рта и уропатогенными штаммами *E. coli*, по-видимому, чувствительны к ПАЦ, в то время как биофильмы, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [12]. При этом из всех ПАЦ клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип ПАЦ [7]. Таким образом, механизм профилактического и лечебного действия ПАЦ клюквы при инфекциях мочевых путей (ИМП) заключается в следующем [13]:

- ингибирование связывания уропатогенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обратимо);
- по некоторым данным, ПАЦ способствуют отделению Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется;
- один из возможных механизмов – ингибирование ПАЦ I-фимбрий.

Был проведен целый ряд исследований по изучению фармакокинетики препаратов клюквы, в одном из которых после приема добровольцами 480 мл клюквенного сока (94,47 мг ПАЦ) максимальная концентрация ПАЦ в плазме крови

достигалась через 1–4 ч и составляла 0,56–4,64 нмоль/л [14]. При этом 6 из 12 проантоцианидинов, идентифицированных в клюкве, обнаруживаются и в моче. В другой работе после приема добровольцами 200 мл клюквенного сока максимальная концентрация ПАЦ в моче наблюдалась через 3–6 ч после приема сока, и почечная экскреция была практически полной в течение первых 12 ч [15]. Однако ферменты биотрансформации и транспортеры ПАЦ неизвестны. Изучена фармакокинетика и некоторых других компонентов клюквы: феноловых кислот, флавоноидов, салициловой кислоты. Так, о флавоноидах клюквы известно, что они могут являться субстратами транспортеров (SGLT1, MRP2, MRP3) и цитохромов Р-450 [16].

В 2008 г. был опубликован обзор клинических исследований применения продуктов клюквы у пациентов с наличием мочевого инфекции (Cochrane review, Jepson et al.) [11]. При этом авторы сделали вывод о наличии способности у клюквенного сока препятствовать развитию симптоматической мочевого инфекции (RR, 0,66; 95% CI, 0,47–0,92 [4 исследования]), особенно у женщин с рецидивирующей формой заболевания (RR, 0,61; 95% CI, 0,40–0,91 [2 исследования]). За период с 2008 по 2012 г. было проведено 13 рандомизированных контролируемых исследований по изучению протективной способности препаратов клюквы в отношении развития мочевого инфекции. Детальный анализ указанных работ был проведен Wang CH et al. в 2012 г. [19].

■ По данным многочисленных экспериментальных исследований, препараты клюквы вызвали ингибирование адгезии бактерий, включая *E. coli*, на различных поверхностях *in vitro*, в т. ч. и клеточных

Единственным исследованием с отрицательным результатом является работа Barbosa-Cesnik et al., результатом которой стал вывод об отсутствии какого-либо протективного воздействия препаратов клюквы на риск развития рецидивирующей мочевого инфекции среди девочек-подростков [17]. Можно отметить две причины подобного негативного результата. Прежде всего авторы использовали иное (значимо более низкое) пороговое значение концентрации возбудителя для определения мочевого инфекции – 1 000 КОИ/мл. Данный факт имеет важнейшее значение, поскольку в другом исследовании с привлечением идентичной популяции, выполненным Kotiokari et al., препараты клюквы оказывали выраженный протективный эффект. Единственным различием с работой Barbosa-Cesnik et al. было иное пороговое значение концентрации возбудителя для определения наличия мочевого инфекции (10 000 КОИ/мл) [18]. Более того, в первой работе частота развития мочевого инфекции в контрольной группе была почти вдвое меньше, чем в работе группы авторов во главе с Kotiokari. При этом Barbosa-Cesnik и его команда объясняют данное различие дополнительным приемом аскорбиновой кислоты и повышенным питьевым режимом пациенток группы контроля.

Все остальные работы подтвердили способность препаратов клюквы оказывать протективное воздействие на развитие мочевой инфекции независимо от формы препарата (сок, таблетки или капсулы). Анализ исследований указал на большую эффективность сока клюквы над приемом таблеток или капсул. Возможным объяснением может являться предположение о значимо большей гидратации пациенток группы клюквенного сока, по сравнению с группой пациенток, принимающих капсулы или таблетки. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение исследования, в котором уровень гидратации пациенток обеих групп будет равной. Несмотря на более яркий эффект сока, имеются данные об отрицательных аспектах приема подобной формы препарата клюквы. Wing et al. в своем исследовании сообщили о развитии побочного эффекта от приема значимого объема клюквенного сока у пациенток с сахарным диабетом в виде повышения уровня сахара в крови. Более того, в том же исследовании был продемонстрирован еще целый ряд нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациенток, принимавших препарат клюквы в виде сока [20].

■ Частота отказа от лечения клюквой у детей колебалась от 5 до 47% и была наибольшей при применении сока (из-за вкуса), наименьшей – при использовании капсул (Монурель)

На кафедре урологии МГМСУ в период с 2011 по 2012 г. проведена работа по изучению эффективности стандартизированного препарата клюквы Монурель (зарегистрирован как БАД), содержащего 36 мг ПАЦ, у пациенток с рецидивирующей формой мочевой инфекции. В данное проспективное исследование была включена 21 пациентка возрастной группы 18–24 года с наличием в анамнезе более двух эпизодов мочевой инфекции за предшествующие 6 мес. и наличием на момент включения в исследование симптомов неосложненной мочевой инфекции нижних мочевых путей. Бактериологическим пороговым значением являлось наличие положительного результата бактериологического исследования мочи (более 1 000 КОИ/мл). Всем пациенткам была проведена антибактериальная терапия препаратами, определенными по результатам проведенного бактериологического исследования. Одновременно всем пациенткам была начата терапия препаратом Монурель по схеме – 1 капсула 1 раз в день. По завершении курса антибактериальной терапии и купирования симптомов мочевой инфекции прием препарата клюквы был продолжен в течение трех месяцев. Период наблюдения составил 6 мес. Контрольный бактериологический анализ мочи проводился в сроки 1, 3 и 6 мес. наблюдения. Спустя месяц после начала терапии ни одна из пациенток не отмечала симптомов мочевой инфекции. Результаты бактериологического исследования не выявили значения концентрации возбудителя >1 000 КОИ/мл ни в одном случае. Аналогичные результаты были получены спустя три месяца наблюдения. Спустя 6 мес. в двух случаях были выявлены концентрации возбудителя >1 000

КОИ/мл, однако симптомов мочевой инфекции не было отмечено ни в одном случае. За все время проведения исследования не было отмечено каких-либо побочных эффектов, что указывает на высокую безопасность стандартизированного препарата клюквы Монурель и подтверждает результаты целого ряда проведенных ранее исследований по изучению профиля безопасности препаратов клюквы. Информация о частоте и структуре побочных эффектов при применении препаратов клюквы была получена в клинических исследованиях, а также из описания отдельных случаев. Так, частота отказа от лечения клюквой у детей колебалась от 5 до 47% и была наибольшей при применении сока (из-за вкуса), наименьшей – при использовании капсул (Монурель) [21]. Документально подтвержден один случай иммуноопосредованной тромбоцитопении у 68-летнего мужчины, который употреблял в пищу неизвестное количество клюквенного сока для облегчения симптомов дискомфорта вследствие установленного мочевого катетера за 10 дней до госпитализации [22]. Однако в большинстве случаев препараты хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов. Что касается безопасности препаратов клюквы у беременных, в систематическом обзоре литературы не найдено прямых доказательств безопасности или вреда для матери или плода в случае употребления клюквы во время беременности [23]. В период лактации безопасность или вред клюквенного сока не изучены, поэтому данные препараты не следует назначать беременным и кормящим женщинам. Есть данные о возможном влиянии клюквы и ее препаратов на риск развития нефролитиаза. В одном клиническом исследовании продемонстрировано, что клюквенный сок может повышать риск образования уратных камней, но при этом оказывает положительный эффект при лечении апатитного, брушитного и струвитного нефролитиаза [24]. Еще в одной работе клюквенный сок продемонстрировал антилитогенные свойства в отношении кальциево-оксалатного нефролитиаза [25]. Однако в другом исследовании клюквенный сок повышал риск кальциево-оксалатного и уратного нефролитиаза, но снижал риск развития брушитного нефролитиаза [26]. Существуют данные клинического исследования, в котором также было выявлено, что концентрат клюквы может повышать риск образования оксалатных камней [27]. Результаты представленных выше исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препаратов клюквы, что позволяет говорить о возможности широкого применения указанных препаратов для профилактической терапии мочевой инфекции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенных клинических рандомизированных контролируемых исследований, а также собственный опыт применения стандартизированного препарата клюквы Монурель позволяет говорить об эффективном протективном действии препаратов клюквы в отношении мочевой инфекции (содержание проантицианидинов не менее 36 мг/сут).



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.