

Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом

В.И. Медведь, Л.М. Быкова, О.Е. Данылкив, Е.Н. Шкабаровская
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Инфекции мочевых путей нередко наблюдаются при сахарном диабете, способствуя ухудшению функционального состояния почек, особенно в случаях наличия клинических проявлений диабетической нефропатии. Частота пиелонефрита у больных сахарным диабетом достигает 35%, что в семь-восемь раз выше, чем в общей популяции. Причины столь высокой частоты инфицирования мочевого тракта вполне объяснимы и сводятся к следующему [3]: 1) снижение иммунологической реактивности организма; 2) глюкозурия, создающая благоприятные условия для размножения микрофлоры в моче; 3) нарушения вегетативной регуляции тонуса и моторики мочевых путей (уродинамики) вследствие диабетической нейропатии; 4) ухудшение кровоснабжения почки (интерстициальной ткани), лоханок и чашечек.

У больных сахарным диабетом женщин инфекция мочевых путей очень часто сочетается с гинекологическими воспалительными процессами, поэтому в данном случае вполне оправданно речь должна идти об урогенитальной инфекции. Значение последней очень велико, поскольку латентно протекающая или малосимптомная недиагностированная урогенитальная инфекция может провоцировать и поддерживать декомпенсацию углеводного обмена. Более того, нередко именно необъяснимый кетоз, который упорно не поддается купированию, заставляет врачей углубленно обследовать больную, что и позволяет выявить пиелонефрит. Помимо этого, хронический инфекционно-воспалительный процесс в почках может со временем приводить к нарушению их функций (в первую очередь, концентрационной) или способствовать прогрессированию нарушений, обусловленных диабетической нефропатией. Большое значение для течения и прогноза диабета имеет и вторичная артериальная гипертензия, к которой также может приводить пиелонефрит.

Особенностью мочевой инфекции при сахарном диабете является также более частое возникновение таких серьезных осложнений, как папиллярный некроз, апостематоз или абсцесс почки, эмфизематозный пиелонефрит, паранефрит, уросепсис.

Таким образом, клиническое значение инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом очень велико и определяется, во-первых, высокой частотой, во-вторых, провоцированием и поддержанием декомпенсации углеводного метаболизма, в-третьих, возможным дополнительным нарушением (усугубле-

нием имеющихся нарушений) функций почек и, в-четвертых, частым возникновением опасных осложнений. Это значение еще более возрастает при беременности.

Следует отметить, что инфекции почек и мочевыводящих путей чрезвычайно распространены среди беременных женщин и составляют, по данным разных авторов, от 10 до 20%. В Украине в 2002 г. распространенность их среди беременных, согласно официальной статистике Минздрава, составляла 15,51%, причем цифра эта из года в год растет.

Большая часть случаев пиелонефрита у беременных женщин — это так называемый гестационный пиелонефрит, т.е. острое заболевание, впервые возникшее во время беременности. Частому возникновению этой патологии способствует целый комплекс присущих беременности физиологических изменений. Наибольшее значение среди них имеют следующие [6]: понижение тонуса (гипотония) и моторики (дискинезия, гипокинезия) лоханок и мочеточников под воздействием эстрадиола, других эстрогенов и прогестерона, концентрация которых значительно возрастает; гемодинамические нарушения в почке, чашечно-лоханочной системе и мочеточниках, связанные с гормональными сдвигами и вышеуказанными уродинамическими нарушениями; понижение тонуса, увеличение объема мочевого пузыря вследствие нейрогормональных влияний, иногда возникновение пузырно-мочеточникового и/или лоханочно-почечного рефлюксов; механическое сдавливание во второй половине беременности мочеточников увеличенной и ротированной вправо маткой, а также расширенными яичниковыми венами (в основном, справа); ослабление в конце беременности сфинктера уретры, что способствует восходящему распространению инфекции; изменения иммунологической реактивности, значительное повышение концентрации глюкокортикоидов.

Гестационный пиелонефрит чаще бывает правосторонним, реже — двусторонним, чаще проявляется во втором триместре и чаще наблюдается у первобеременных женщин. Ему присущ рецидивирующий характер течения, хотя лечение, как правило, эффективно.

Особую проблему представляет пиелонефрит у беременных, страдающих сахарным диабетом [2]. По многолетним наблюдениям нашей клиники, частота урогенитальной инфекции у этого контингента жен-

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

цин составляет 62%, в том числе пиелонефрит наблюдается у 44% больных. Однако значение этого заболевания для прогноза беременности при диабете определяется не только его чрезвычайно высокой частотой, но и рядом очень важных негативных клинических последствий. Помимо уже отмеченных выше декомпенсации углеводного метаболизма и нарушения функций почек, которые наблюдаются и вне беременности, острый пиелонефрит или обострение хронического может приводить к внутриутробному инфицированию плода, амниониту, преждевременным родам, а также послеродовым гнойно-воспалительным осложнениям. Каждое из этих последствий при сахарном диабете имеет существенно большее значение, чем у женщин без диабета.

Сахарный диабет характеризуется тяжелым нарушением состояния плода, известным как диабетическая фетопатия. Проявления этого специфического симптомокомплекса различной степени выраженности при диабете типа 1 наблюдаются почти в 100% случаев. Попытки предупредить формирование фетопатии путем строгой компенсации диабета на протяжении всей беременности дают значительный положительный эффект, однако отнюдь не полный. И если перинатальная смертность при сахарном диабете постепенно снижается, а в некоторых высококлассных клиниках уже сравнялась с общепопуляционной, то перинатальная заболеваемость остается крайне высокой. Фактически все дети больных диабетом женщин имеют те или иные, обусловленные основным заболеванием матери нарушения состояния здоровья, поэтому внутриутробное инфицирование является дополнительным фактором, отягощающим и без того неблагоприятное течение неонатального периода. Учитывая, что профилактика и лечение пиелонефрита — задача значительно более реальная, чем профилактика и, тем более, лечение диабетической фетопатии, необходимо во всех случаях адекватно использовать эту возможность.

Очень частым осложнением, существенно влияющим на исход беременности при диабете, является многоводие. Нашими работами было показано, что многоводие наблюдается у 68,9% больных, имеет в большинстве случаев неинфекционную природу и в значительной мере определяет развитие позднего гестоза, нарушение состояния плода (есть и очень четкая обратная зависимость), недонашивание беременности. Поэтому именно при сахарном диабете присоединение амнионита, вызывающего или усугубляющего многоводие, является крайне неблагоприятным фактором, который следует стремиться предупредить.

Важный момент акушерской тактики ведения беременности у больных диабетом — выбор оптимального срока родоразрешения. Это связано, с одной стороны, с замедленным созреванием сурфактантной системы легких плода и высокой частотой дыхательных расстройств у новорожденного, с другой — с риском антенатальной гибели плода в поздние сроки беременности. В странах с высоким уровнем развития перинатальной помощи стремятся доводить беременность при сахарном диабете до физиологического срока родов. Это удается не всегда, а в наших условиях при отсутствии должных возможностей мониторинга

состояния плода вообще пока представляется нерациональным. Однако до полных 37-38 недель при квалифицированном стационарном наблюдении можно довести подавляющее большинство беременностей у больных сахарным диабетом. Пиелонефрит, особенно протекающий с повышением температуры тела, интоксикацией и болевым синдромом, нередко препятствует этому.

Все вышеизложенное убеждает в том, что у беременных с сахарным диабетом необходимо настойчиво и последовательно проводить лечение пиелонефрита, и что результат этого лечения имеет чрезвычайно существенное значение для исхода беременности. Однако, как показывает наш опыт, традиционная терапия почечной инфекции, обычно применяемая у беременных женщин, в случае диабета оказывается недостаточно эффективной. Это связано, по-видимому, со следующими обстоятельствами.

1. Кровоснабжение почечной ткани у больных нарушено, поэтому антибиотики хуже проникают к очагам воспаления, не создают необходимую ингибирующую концентрацию.

2. При длительно протекающем хроническом процессе в результате неоднократного, часто кратковременного антибактериального лечения микрофлора мочи нередко бывает резистентна к обычно применяемым антибиотикам.

3. Моча у больных диабетом нередко имеет, кислую реакцию ($\text{pH} \leq 5,5$), что снижает активность многих антибиотиков.

4. В большей мере, чем у здоровых, у больных диабетом нарушена уродинамика (вегетативная диабетическая нейропатия), а средства, влияющие на моторику мочевого тракта, при лечении пиелонефрита у беременных рутинно не применяются.

5. Снижена иммунологическая резистентность организма, что способствует более частому возникновению рецидивов гестационного или повторных обострений хронического пиелонефрита.

Поиски вариантов оптимизации терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом привели нас к использованию растительного препарата Канефрон Н. Ряд его фармакологических эффектов [5] позволял теоретически предполагать повышение эффективности лечения мочевой инфекции именно у этого контингента больных, а растительное происхождение, отсутствие побочных реакций, полная безвредность для плода и достаточно большая и успешная апробированность в акушерстве [1, 4] делали особенно привлекательным.

Канефрон Н включает экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Все три лекарственных растения содержат фенолкарбоновые кислоты, любисток и розмарин — эфирные масла, золототысячник — горечи, любисток — фталиды, розмарин — флавоноиды. Комплекс этих биологически активных веществ определяет фармакологические эффекты препарата [5]. Как доказано многочисленными наблюдениями, Канефрон Н оказывает достаточно выраженное и разнообразное действие: спазмолитическое (эфирные масла устраняют рефлекторный спазм мочевых путей, улучшается пассаж мочи, уменьшается боль), вазодилата-

торное (эфирные масла расширяют почечные артериолы, улучшают кровоснабжение тканей почек), противовоспалительное (розмариновая кислота тормозит выделение медиаторов воспаления), антибактериальное (фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, флавоноиды действуют против широкого спектра бактерий) и диуретическое (эфирные масла опосредованно через улучшение кровоснабжения и функции эпителия почечных канальцев, фенолкарбоновые кислоты прямо за счет повышения осмотического давления в просвете почечных канальцев). Следует, кроме того, отметить, что Канефрон Н повышает рН мочи, поддерживая ее при систематическом применении на уровне 6,2-6,8. Это обстоятельство, а также то, что, благодаря улучшению кровоснабжения, антибиотики лучше проникают в ткани почек и мочу, обуславливает потенцирование препаратом эффекта антибактериальной терапии. Важно и то, что Канефрон Н, в основном за счет флавоноидов, уменьшает проницаемость капилляров почек, оказывает слабое антипротеинурическое действие. Лечебные эффекты растений, входящих в состав Канефрона Н, представлены в таблице 1.

Нетрудно видеть, что весь комплекс лечебных эффектов препарата является очень полезным при пиелонефрите у беременных с сахарным диабетом, делая патогенетически обоснованным его применение в такой клинической ситуации.

Обсуждая обоснованность использования Канефрона Н, важно отметить еще одну особенность течения беременности при сахарном диабете, о которой не говорилось выше. Очень частым и, пожалуй, наиболее тяжелым осложнением беременности у этих больных является поздний гестоз. По нашим данным, все формы этого осложнения (изолированные отеки, отеки и протеинурия, преэклампсия) встречаются в 60,1% случаев, а преэклампсия является фактором, значительно ухудшающим прогноз беременности как для матери, так и для плода. Поэтому предупреждение или, что значительно менее реально, эффективное лечение позднего гестоза — задача еще более важная, чем предупреждение и лечение пиелонефрита. Поскольку поздний гестоз, особенно преэклампсия, значительно чаще развивается и тяжелее протекает у больных диабетом с поражением почек, можно считать эти задачи взаимосвязанными. Два лечебных свойства Канефрона Н — диуретическое и гипопроотеинурическое — делают его очень привлекательным в этом плане, тем более что обычные са-

луретики нежелательны при сахарном диабете (способствуют гипергликемии).

В нашей клинике Канефрон Н был применен у 30 женщин с диабетом типа 1 в различные сроки беременности. Показанием к назначению являлся гестационный пиелонефрит (18 беременных) или обострение хронического пиелонефрита (12). Канефрон Н назначали в виде раствора (водно-спиртовой экстракт) по 50 капель 3 раза в день в течение 4 недель. Во всех случаях больные начинали принимать фитопрепарат одновременно с антибиотиком и продолжали после его отмены.

Группу сравнения составили 60 беременных с диабетом типа 1 и пиелонефритом (гестационный — 34, хронический в фазе обострения — 26), которые находились в клинике ранее — до начала использования Канефрона Н.

Возраст больных в обеих группах был от 19 до 36 лет, первобеременных в основной (I) группе было 63,3% (19), в группе сравнения (II) — 61,7% (37). У 86,7% (26) больных I группы и 81,7% (49) II были диагностированы диабетические ангиопатии различной степени и локализации, в том числе диабетическая нефропатия — у 36,7% (11) и 40% (24) соответственно. Частота осложнений беременности (поздний гестоз, многоводие, угроза прерывания) на момент назначения лечения также достоверно не отличалась.

Основанием для установления диагноза пиелонефрита было наличие более 4 тыс. лейкоцитов в 1 мл мочи (исследование по Нечипоренко). Остальные клинические и лабораторные показатели имели второстепенное (дополнительное) значение и диагноз не решали. Данные бактериологического исследования мочи были следующие: «стерильность» — 7,8% (7 больных с гестационным пиелонефритом), различная микрофлора с КОЕ менее 1×10^5 /мл — 34,4% (31 больная, из них 17 с гестационным пиелонефритом, 14 — с обострением хронического пиелонефрита), *E. coli* — 27,8% (25, соответственно 14 и 11), *Staph. epiderm.* — 10% (9, 6 и 3), *Klebsiella* — 8,9% (8, 2 и 6), *Proteus* — 3,3% (3, все с хроническим пиелонефритом), *Staph. aureus* — 2,2 (2 с гестационным пиелонефритом), другие — 5,5% (5, 4 и 1). У 52,2% больных (47, 11 и 36) в моче были обнаружены грибы *Candida*.

В большинстве случаев диагноз устанавливали во время планового лабораторного обследования стационарных больных при отсутствии ярких клинических проявлений. В такой ситуации антибиотикотерапию назначали с учетом характера и чувствительности микрофлоры после получения результата бактериологи-

Таблица 1

Эффекты компонентов Канефрона Н

Фармакологические эффекты	Трава золототысячника (Centaurium umbellatum)	Корень любистка (Levisticum officinale)	Листья розмарина (Rosmarinus officinale)
Диуретический	+	+	+
Противовоспалительный	+	-	+
Спазмолитический	+	+	+
Антибактериальный	+	+	+
Сосудорасширяющий (артериолы клубочков)	+	+	+
Нефропротекторный (защита клеточных мембран)	+	-	+

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

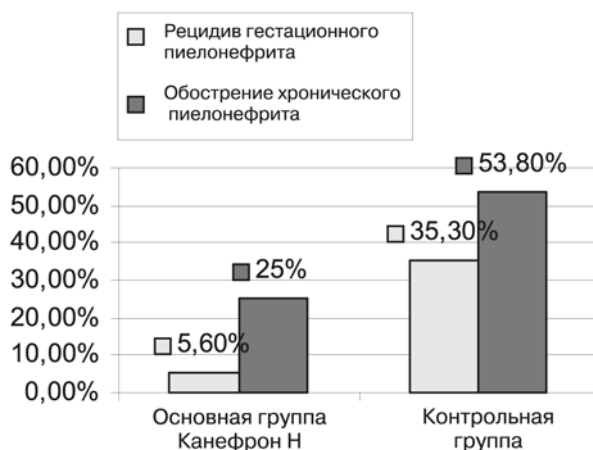


Рис. 1. Уменьшение частоты рецидивирования пиелонефритов у беременных, получавших в комплексе терапии Канефрон Н

ческого исследования. При отрицательном или неопределенном результате посева, а также при клинических проявлениях острой почечной инфекции (повышение температуры, болевой синдром, дизурические явления и т.д.) антибиотикотерапию назначали эмпирически по принятому в клинике алгоритму. Описывать состав и объем антибиотикотерапии в данной статье мы не будем, однако подчеркнем, что больным обеих сравниваемых групп лечение назначали одинаковое (стандартное).

Оказалось, что дополнительное включение Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом существенно повысило ее эффективность. Так, у больных с явными клиническими проявлениями заболевания раньше на 2-3 дня наступало улучшение самочувствия — исчезновение болевого синдрома, дизурических явлений, никтурии. В среднем на 1 день раньше нормализовалась температура тела. Если у больных гестационным пиелонефритом из I группы (получали Канефрон Н) нормализация анализов мочи после 7 первых дней лечения наступала в 88,9% случаев (16 больных), то во II группе — в 76,5% (26, $p < 0,05$). По больным с хроническим пиелонефритом эти цифры составили соответственно 75% (9) и 53,8% (14, $0,1 > p > 0,05$). Эрадикация возбудителя после окончания курса антибиотикотерапии в I группе произошла у 76,9% больных (20 из 26, у которых высевался возбудитель), во II — у 68,4% (39 из 57, $p > 0,05$). Однако ни у одной больной I группы не опре-

делялась массивная бактериурия, а у троих из шести при повторном исследовании через 2 недели приема Канефрона Н без антибиотиков моча оказалась стерильной. Таким образом, процент эрадикации в I группе повысился до 88,5%. Во II группе из 18 больных с нестерильными посевами после курса антибиотикотерапии у семи бактериурия оставалась массивной ($\text{КОЕ} > 10^5/\text{мл}$), что потребовало назначения нового курса.

Наиболее значимым эффектом включения Канефрона Н в лечение пиелонефрита у беременных мы считаем снижение числа рецидивов или повторных обострений (рис. 1). Так, в I группе рецидив гестационного пиелонефрита наступил только у 1 больной (5,6%), повторное обострение во время беременности хронического пиелонефрита — у 3 (25%), во II группе — соответственно у 12 (35,3%, $p < 0,001$) и 14 (53,8%, $p < 0,01$).

Это позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии во время беременности и, возможно, снизило частоту хронизации почечной инфекции после перенесенного гестационного пиелонефрита. Последнее предположение требует проверки в специальном катамнестическом исследовании.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные клинические наблюдения позволяют сделать вывод об эффективности включения Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом. Наш опыт убеждает в том, что у этого контингента больных данный препарат следует, очевидно, применять и профилактически.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Перспективы применения Канефрона Н в акушерской практике // Здоровье женщины. — 2001. — № 4. — С. 46.
2. Вернигородский В.С., Вдовиченко Н.Н. Современные проблемы сахарного диабета и беременности. — Винница, 2003. — 128 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 239 с.
4. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон с целью

лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — Т. XLIX, № 1. — С. 42-44.

5. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. — 1999. — № 6. — С. 38-39.
6. Шехтман М.М. Акушерская нефрология. — М.: Триада X, 2000. — 255 с.

Раскрывая силу растений

Канефрон®Н

- Оказывает диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, сосудорасширяющее и антибактериальное действие
- Улучшает функцию почек
- Обладает нефропротекторным свойством, уменьшает протеинурию
- Потенцирует действие антибиотиков
- Усиливает экскрецию уратов и предупреждает развитие нефролитиаза



**Показан при заболеваниях
почек и мочевыводящих путей,
в том числе у беременных**