

Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациенток с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины

О.В. Цыганкова^{✉1,2}, Н.Е. Евдокимова¹, О.В. Тимошенко¹, Л.Д. Латынцева¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема рецидивирующих инфекций мочевых путей (ИМП) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) является актуальной, особенно при сочетании предрасполагающих факторов, таких как женский пол, анамнестические указания на эпизоды ИМП, терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), а выбор эффективных и безопасных средств, в том числе с позиций бремени антибиотикорезистентности, затруднителен.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Канефрон® Н для профилактики обострений рецидивирующего цистита и его влияние на метаболические параметры у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 60 женщин. Основная группа в течение 3 мес принимала препарат Канефрон® Н. Основными параметрами оценки лечения явились частота рецидивов цистита, уровень альбуминурии (АУ), динамика уровней продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности.

Результаты. В течение 3 мес приема препарата Канефрон® Н в 2 раза реже диагностировались обострения хронического цистита, выявлено уменьшение АУ в виде роста доли пациенток с ее оптимальным уровнем на 20%, сокращения на 50% частоты начального повышения АУ, отсутствия умеренной АУ у всех пациенток по окончании курса терапии. Отмечено снижение уровня малонового диальдегида в 1,4 раза ($p=0,019$).

Заключение. Растительный препарат Канефрон® Н может использоваться в качестве средства сопроводительной терапии и профилактического лечения длительностью не менее 3 мес у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2 и имеющих рецидивирующий цистит.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, сахарный диабет 2-го типа, фитоуросептики, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, Канефрон® Н

Для цитирования: Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д. Влияние лекарственного растительного препарата на частоту обострений цистита и метаболические параметры у пациенток с диабетом 2-го типа, принимающих глифлозины. Терапевтический архив. 2023;95(8):664–669. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202362

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Современное ведение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) подразумевает обязательное назначение препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), или глифлозинов, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, факторами риска их развития, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек (ХБП) [1]. В других клинических ситуациях терапия иНГЛТ-2 назначается по усмотрению клинициста, с все возрастающей популярностью этого класса лекарственных средств, учитывая их высокую комбинативность [2]. Важно, что глифлозины являются «многофункциональной моносубстанцией», что обуславливает комплексную кардио-нефрометаболическую протекцию [3].

Во всех исследованиях, продемонстрировавших безопасность иНГЛТ-2, на фоне их применения значимо чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи урогенитальных инфекций (прежде всего за счет генитального кандидоза), ассоциированных с хронической глюкозурией. Кроме того, к инфекционным процессам предрасполагают сам факт наличия СД 2, гипергликемия, сниженный гуморальный и клеточный иммунитет, диабетассоциированные нарушения моторики мочевого тракта, а также женский пол [4]. Если связь инфекции мочевых путей (ИМП) с приемом иНГЛТ-2 в общей популяции пациентов с СД 2 имеет противоречивый характер [5], то при наличии неблагоприятного анамнеза, например рецидивирующего цистита, по результатам постмаркетинговых исследований отчетливо

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Цыганкова Оксана Васильевна** – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Тел.: +7(913)323-95-81; e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0207-7063

Евдокимова Наталья Евгеньевна – аспирант, мл. науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-3772-1058

Тимошенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-6584-2060

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд-нием клиники НИИТГМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-1913-5231

✉ **Oksana V. Tsygankova.** E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0207-7063

Natalia E. Evdokimova. ORCID: 0000-0003-3772-1058

Olga V. Timoshchenko. ORCID: 0000-0002-6584-2060

Lydmila D. Latyntseva. ORCID: 0000-0003-1913-5231

The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Evdokimova¹, Olga V. Timoshchenko¹, Lydmila D. Latyntseva¹

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. The problem of recurrent urinary tract infections (UTI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) is relevant, especially when there is a combination of predisposing factors, such as female gender, history of UTI episodes, and therapy with sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors, and the choice of effective and safe means could cause some difficulties, including in terms of the burden of antibiotic resistance.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the phytoproduct Canephron® N for the prevention of exacerbations of recurrent cystitis and the effect on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes taking SGLT-2 inhibitors.

Materials and methods. Prospective, randomized, open, parallel group study in 60 women. The main group took the drug Canephron® N for 3 months. The main parameters for evaluating were the frequency of recurrence of cystitis, level of albuminuria and LDL-cholesterol peroxidation product – malondialdehyde.

Results. Within 3 months of taking Canephron® N, exacerbations of chronic cystitis were diagnosed 2 times less often, a decrease in albuminuria was found in the form of an increase in the proportion of patients with an optimal level of albuminuria by 20%, a 50% reduction in the frequency of the initial increase in albuminuria, and the absence of moderate albuminuria in all patients at the end of course of therapy. A decrease in the level of MDA by 1.4 times was noted ($p=0.019$).

Conclusion. Thus, the herbal drug Canephron® N can be used for accompanying therapy and prophylactic treatment in patients with recurrent cystitis on the background of DM 2, taking SGLT-2 inhibitors. The course of therapy should last at least 3 months.

Keywords: recurrent cystitis, urinary tract infection, type 2 diabetes mellitus, phytotherapy, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, Canephron® N

For citation: Tsygankova OV, Evdokimova NE, Timoshchenko OV, Latyntseva LD. The effect of a medicinal plant preparation on the frequency of episodes of exacerbation of recurrent cystitis and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus taking glyphosins. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):664–669. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202362

прослеживается и может послужить поводом для отмены препарата [6].

Поиск лекарственных средств, применяемых для профилактики развития инфекций мочевыводящих путей, является важной научной задачей и перспективным направлением для исследований. В связи с глобальной проблемой антибиотикорезистентности желательно, чтобы эти средства не являлись представителями класса антибактериальных препаратов, имели растительное происхождение/принципиально иной механизм действия. Одним из таких медикаментов является растительный препарат Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Германия). Этот лекарственный препарат утвержден Минздравом России (Рег. удостоверение №П N014244/02) и содержит в своем составе стандартизированные компоненты: траву золототысячника (*Centaurei herba*), корень любистока (*Levistici radix*) и листья розмарина (*Rosmarini folium*) [7]. В российских рекомендациях, посвященных ИМП (2021 г.), рассматривается его изолированное (без антибактериальной терапии) применение с целью профилактики рецидивов у пациентов с рецидивирующим (хроническим) циститом и в качестве альтернативной терапии обострений рецидивирующего неосложненного цистита [8]. Таким образом, проблема рецидивирующих ИМП у пациентов с СД 2 является актуальной, особенно при сочетании предрасполагающих факторов, таких как женский пол, анамнестические указания на эпизоды ИМП, терапия иНГЛТ-2, а выбор эффективных и безопасных средств, в том числе с позиций бремени антибиотикорезистентности, заслуживает особого внимания [9, 10].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения фитопрепарата Канефрон® Н для профилактики обострений рецидивирующего цистита и его влияние на метаболические параметры у пациенток с СД 2, принимающих иНГЛТ-2.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах выполнено с 09.2022 по 05.2023 (I и II этапы) в клинике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, протокол №7 от 07.03.2023. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 60 женщин в возрасте 18–75 лет (медиана возраста 66 [60,5; 72] лет) с СД 2, получавших иНГЛТ-2 и имевших в анамнезе рецидивирующий цистит в фазе ремиссии (рис. 1). Период исследования – 6 мес (I этап: 3 мес терапии препаратом Канефрон® Н и II этап: 3 мес последующего наблюдения). Проведена простая рандомизация «конвертным» методом, пациенткам основной группы ($n=30$) дополнительно к стандартной терапии СД 2, включавшей глифлозин, назначен препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день на 3 мес, пациенткам в контрольной группе ($n=30$) – только стандартная терапия СД 2, включавшая глифлозин. В статье представлены результаты I этапа исследования (терапия препаратом Канефрон® Н непрерывно в течение 3 мес).

Критерии включения:

1. Женщины в возрасте от 18 до 75 лет.
2. СД 2, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 8\%$ в течение 3 мес и более до включения.
3. Наличие в терапии иНГЛТ-2.
4. Наличие в анамнезе рецидивирующего цистита и разрешение последнего рецидива не менее 1 мес назад до включения.
5. Прием статинов с достижением холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\leq 2,5$ ммоль/л в течение 1 мес и более до включения.



Рис. 1. Схема-дизайн I этапа исследования.

Fig. 1. Scheme-design of the 1st stage of the study.

6. Для женщин фертильного возраста – использование надежных средств контрацепции.

7. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Применение препарата Канефрон® Н или любого другого лекарственного средства из растительного сырья в период 3 мес до включения.

2. Декомпенсация СД 2 (глюкоза венозной плазмы ≥ 15 ммоль/л).

3. Диагностированные ИМП, вызванные специфическими возбудителями.

4. Мочекаменная болезнь.

5. Пороки развития мочевыделительной системы, хирургические вмешательства на органах мочевыделительной системы, злокачественные новообразования мочевыделительной системы.

6. Цистит в фазе обострения; бессимптомная бактериурия.

7. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м².

8. Прием петлевых диуретиков.

Основным параметром для определения противоречивой эффективности препарата Канефрон® Н стала оценка частоты рецидивов ИМП согласно клинической картине, результатам анкетирования по шкале симптомов острого цистита (ACSS), результатам анализа мочи с микроскопией осадка и бактериологического исследования мочи. На этапе скрининга с помощью опросника ACSS (часть А) исключены пациентки с рецидивирующим циститом в фазе обострения.

Затем опросник ACSS (часть Б) использовался для выявления острой фазы рецидивирующего цистита на визитах, а также на внеочередном визите (при необходимости)

Таблица 1. Данные пациенток в обеих группах

Table 1. Data of patients in both groups

Параметр	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
Возраст, лет	58 [54,5; 68]	59 [52; 68]	0,704
Длительность СД 2, лет	8,6 [6,1; 9,9]	8,1 [5,5; 10,9]	0,675
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7 [6,5; 10,4]	7,2 [6,7; 9,9]	0,457
HbA _{1c} , %	7,7 [6,1; 8,6]	7,4 [6,3; 8,4]	0,798
Индекс массы тела, кг/м ²	35,9 [30,1; 37,9]	35,3 [31,1; 37,9]	0,874

при появлении 1 или более клинических признаков цистита: частое болезненное мочеиспускание малыми порциями; рези, жжение при мочеиспускании; ложные позывы; боль над лоном; примесь крови в моче [8]. Фаза обострения рецидивирующего цистита регистрировалась при наличии типичных симптомов, оцененных в опроснике ACSS (≥ 6 баллов), и/или > 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи, увеличении количества бактерий, эритроцитурии и/или микробном числе $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Уровень продуктов перекисного окисления липидов в ЛНП определялся исходя из значений малонового диальдегида (МДА) в этих частицах по инновационной методике, разработанной и запатентованной в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска [11]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS 19.0. Размер выборки рассчитан как число пациенток для оценки 95% доверительного интервала с шириной 0,18%. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова–Смирнова. Учитывая ненормальное распределение изучаемых признаков, вычислялись медиана (Me), 25 и 75-й процентиля, переменные в двух группах сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. T-критерий Уилкоксона использовали для обнаружения достоверных отклонений до и после лечения. Критерий χ^2 применялся для оценки качественных признаков. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки основной и контрольной групп получали дапаглифлозин (63 и 60% соответственно) или эмпаглифлозин (37 и 40%) и являлись сопоставимыми по структуре прочей антидиабетической терапии. Исследуемые группы не отличались по возрасту, «стажу» СД 2, сопутствующим заболеваниям, уровням систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений, индексу массы тела, СКФ, частоте и выраженности альбуминурии (АУ), медианным значениям печеночных трансаминаз, липидного спектра, гликемии натощак и HbA_{1c} (табл. 1, 3).

В группе женщин, получавших Канефрон® Н в течение 3 мес, в 2 раза реже отмечалось обострение хронического цистита по данным лабораторного исследования и клинической оценки по опроснику ACSS (7% по сравнению с 17% в группе контроля; $p=0,011$); табл. 2. Установлены достоверное снижение лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии и лучшая субъективная оценка самочувствия у пациенток основной группы по сравнению с контрольной.

В основной группе у 67% пациенток отсутствовала АУ, в контрольной – у 73%. Альбумин-креатининовый индекс

Таблица 2. Частота обострения рецидивирующего цистита, оцененная на визитах 1 и 2**Table 2. Rate of exacerbation of recurrent cystitis assessed at visits 1 and 2**

Параметр	Основная группа (n=30)		p_1	Контрольная группа (n=30)		p_2	p_3
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2		
Обострение рецидивирующего цистита, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,037	0,011
Опросник ACSS, баллы, Me [25; 75%]	2 [0; 3]	7 [3; 7]	0,038	2 [1; 4]	9 [6; 13]	0,031	0,018
Лейкоцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,011
Эритроцитурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,011
Бактериурия, абс. (%)	0	2 (7)	0,041	0	5 (17)	0,021	0,010
Микробное число 10^3 КОЕ/мл, абс. (%)	0	1 (3)	0,024	0	4 (13)	0,034	0,022

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в основной группе; p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в контрольной группе; p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между основной и контрольной группами.

Таблица 3. Оценка нефропротективного эффекта препарата Канефрон® Н**Table 3. Evaluation of the nephroprotective effect of Canephron® N**

Параметр	Основная группа (n=30)		p_1	Контрольная группа (n=30)		p_2	p_3
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2		
Альбумин/креатинин мочи (мг/г)							
• Оптимальный уровень (<10 мг/г), абс. (%)	20 (67)	26 (87)	0,011	22 (73)	24 (80)	0,894	0,765
• Норма/начальное повышение (10–29 мг/г), абс. (%)	8 (26)	4 (13)	0,026	7 (23)	6 (20)	0,768	0,883
• Умеренное повышение (30–300 мг/г), абс. (%)	2 (7)	0	0,019	1 (3)	0	0,054	–
СКФ (СКД-ЕРІ на основании креатинина)	58 [54; 68]	66 [57; 70]	0,494	61 [55; 69]	63 [54; 72]	0,878	0,778
СКФ (СКД-ЕРІ на основании цистатина С)	49 [45; 56]	53 [49; 62]	0,378	50 [47; 64]	54 [48; 66]	0,873	0,373

мочи превышал оптимальный уровень у 26% пациенток основной группы и у 23% – контрольной, а умеренная АУ отмечена у 7 и 3% пациенток соответственно. После 3 мес терапии препаратом Канефрон® Н количественные показатели АУ значимо улучшились, со снижением изучаемого соотношения до <10 мг/г у 87% пациентов ($p=0,011$), частота нормального/начального повышения АУ сократилась на 50% (с 26 до 13%; $p=0,026$), умеренной АУ не определялось ($p=0,019$); **табл. 3.** В контрольной группе в рамках визита 2 не выявлено пациентов с умеренной АУ, однако частота встречаемости оптимальных уровней и нормальной/начально повышенной АУ не изменилась ($p>0,05$). Параметры СКФ до и после 3-месячного периода лечения между группами не отличались как при расчете по уровню креатинина, так и по показателям цистатина С ($p>0,05$).

Уровень гликемии натощак в основной группе к визиту 2 снизился на 10,4% (7,7 [6,5; 10,4] и 6,9 [5,5; 10,3] ммоль/л; $p=0,006$), в то время как в контрольной – динамики не претерпел; HbA_{1c} ни в одной из групп к визиту 2 не изменился ($p>0,05$). Изменений концентраций печеночных трансаминаз также не обнаружено ($p>0,05$). В основной группе отмечено значительное (на 25,4%) снижение уровня МДА в ЛНП (6,3 [2,1; 7,4] и 4,7 [1,6; 6,3] мкмоль/л; $p=0,011$) относительно исходных значений; значения МДА в основной группе через 3 мес терапии оказались в 1,4 раза ниже по сравнению с группой контроля (4,7 [1,6; 6,3] и 6,5 [4,0; 8,8] мкмоль/л; $p=0,019$).

Обсуждение

В России в течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, чаще всего в возрасте 25–30 лет и старше 55 лет, у 10% из них наблюдается рецидивирующее течение [8], особенно при наличии СД 2 [12]. В связи с этим предметом нашего исследования явилась группа женщин с медианой возраста 66 [60,5; 72] лет с СД 2, получающих иНГЛТ-2 и имеющих в анамнезе рецидивирующий цистит, как наиболее уязвимая когорта пациентов.

Показано, что даже минимальная и умеренная протеинурия являются независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 [13]. Эпидемиологические исследования фиксируют важный патоморфоз диабетической нефропатии, когда снижение СКФ начинается без предшествующей потери белка. Так, проведенное в США исследование NHANES, которое оценивало динамику проявлений ХБП у 6521 взрослого больного СД 2, выявило снижение превалентности АУ с 20,8 до 15,6% [14]. Таким образом, особое значение для клинической практики имеет стратегия как можно более раннего распознавания признаков нарушения функции почек, а также изучение возможных методов нефропротекции [15].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по ХБП 2021 г. [16] АУ менее 30 мг/г при оценке методом соотношения альбумина к креатинину мочи является нормальной или начальным повышением. Однако накопленные в настоящее время сведения обосновывают более строгую

нижнюю границу нормы – до 10 мг/г, поскольку в диапазоне 10–29 мг/г сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений [17]. В нашем исследовании выделена группа с соотношением альбумин/креатинин мочи <10 мг/г как отсутствие АУ (оптимальный уровень) и показано, что частота встречаемости АУ в интервале 10–29 мг/г через 3 мес у пациентов, принимающих Канефрон® Н, оказалась в 2 раза реже, чем в группе сравнения, а пациенток с умеренным повышением на визите 2 в основной группе не обнаружено, также на 20% увеличилось число женщин с оптимальным уровнем АУ. В контрольной группе какой-либо динамики уровня АУ не выявлено. Полученный антипротеинурический эффект препарата Канефрон® Н выявлен нами впервые у женщин с рецидивирующим циститом, принимающих иНГЛТ-2 по поводу СД 2, однако согласуется с выполненными ранее работами, включавшими другие когорты пациентов, в том числе с СД [9, 10].

Широкий спектр влияния на различные звенья обмена веществ – «метаболический тунинг» – определяет важнейшую роль иНГЛТ-2 в курации коморбидного пациента с СД 2 [3]. При наличии выраженной АУ на всех стадиях ХБП к препаратам 1-й линии относят иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин). Ко 2-й линии в этой популяции больных с ХБП относят эмпаглифлозин, эртуглифлозин. Нефрологический аспект профиля безопасности препаратов содержит незначительный риск урогенитальных инфекций и коррекцию дозы по СКФ [14].

Наряду с соблюдением правил личной гигиены в современных условиях мировой антибиотикорезистентности большое внимание уделяется растительным препаратам с уросептическими свойствами. По результатам нашей работы на фоне 3-месячного приема комбинированного растительного препарата Канефрон® Н частота обострений хронического цистита оказалась в 2,4 раза ниже по сравнению с теми, кто принимал глифлозин без профилактического назначения фитоуросептика. Таким образом, первичная конечная точка нашего исследования достигнута – продемонстрирован противорецидивный эффект препарата у пациенток с СД 2 и рецидивирующим циститом в анамнезе, принимающих иНГЛТ-2. Эффективность применяемой терапии в профилактике рецидивов ИМП показана в схожих клинических исследованиях [9, 18], однако принципиальной новизной нашего протокола является оценка влияния фитопрепарата Канефрон® Н в особой когорте пациенток – принимающих глифлозины.

Также научный интерес представляет динамика МДА как универсального маркера оксидативного стресса. Нами выявлено снижение уровней гликемии, а также МДА, оцененного по авторской методике непосредственно в ЛНП, как показателя их прооксидантного статуса. Ранее Л.П. Мартынюк и соавт., оценивая влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у мужчин и женщин с СД 2, получающих метформин и препараты сульфамочевины ($n=59$), также обнаружили значительное снижение концентрации МДА, определенно в сыворотке крови (на 38,6%) [9]. В доступных литературных источниках других данных по этой проблематике нами не обнаружено.

Мы не выявили каких-либо неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата Канефрон® Н, его влияния на уровень аминотрансфераз печени и СКФ в течение 3-месячного периода лечения, что соответствует уже известному профилю его безопасности, продемонстрированному в других клинических исследованиях [9, 18].

Заключение

Растительный препарат Канефрон® Н обладает благоприятным метаболическим профилем и может использоваться в качестве средства сопроводительной терапии и профилактического лечения длительностью не менее 3 мес у пациенток с рецидивирующим циститом на фоне СД 2, принимающих иНГЛТ-2. Такая терапия обеспечивает возможность длительного приема глифлозинов, реализующих множественные положительные кардионефропротективные эффекты и увеличивающих продолжительность жизни пациентов с СД 2, а также обеспечивает снижение риска рецидивов ИМП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Цыганкова – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи; Н.Е. Евдокимова, О.В. Тимошенко – сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Л.Д. Латынцева – редактирование и финальное утверждение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Tsygankova – the concept and design of the study, writing the text, final editing of the manuscript, N.E. Evdokimova and O.V. Timoshchenko – collection and analysis of material received, writing, L.D. Latyntseva – editing and final approval of the manuscript.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №7 от 07.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Protocol 7, 07.03.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Работа выполнена частично по Госзаданию в рамках бюджетной темы №122031700094-5.

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment number №122031700094-5.

Список сокращений

АУ – альбуминурия
 ИМП – инфекция мочевых путей
 иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 ЛНП – липопротеины низкой плотности
 МДА – малоновый диальдегид

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ACSS – шкала симптомов острого цистита
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86. DOI:10.2337/dci22-0034.
- Клинические рекомендации РФ. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. М., 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220>. Ссылка активна 11.07.2023 [Clinical recommendations of the Russian Federation. Type 2 diabetes mellitus in adults. Moscow, 2022. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/diabetes-mellitus-2-type-in-adults-kr-rf-2022/17220>. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Тузовская О.В., и др. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):4-14 [Tsygankova OV, Timoshchenko OV, Tuzovskaya OV, et al. Potential new points of application of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20220601
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and the kidney: mechanisms and main effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Магер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):106-9 [Sturov NV, Popov SV, Mamporia NK, Mager AA. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):106-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000581
- Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(2):246-52. DOI:10.1590/1806-9282.65.2.246
- Канефрон Н. Регистрационное удостоверение. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Ссылка активна на 11.07.2023 [Kanefron N. Registration certificate. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d74e58a-dcaf-46ca-83a3-eb652e51cadf. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Клинические рекомендации РФ. Цистит у женщин. М., 2021. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/цистит-у-женщин-кр-рф-2021/16903>. Ссылка активна на 11.07.2023 [Clinical recommendations of the Russian Federation. Cystitis in women. Moscow, 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/cystitis-in-women-kr-rf-2021/16903>. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Мартынюк Л.П., Мартынюк Л.П., Ружицкая О.А., Мартынюк Е.С. Влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты сравнительного когортного исследования. *Почки*. 2015;1(11):24-32 [Martynyuk LP, Martynyuk LP, Ruzhitskaya OA, Martynyuk ES. The effect of the herbal preparation Canephron® N on the course of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a comparative cohort study. *Kidneys*. 2015;1(11):24-32 (in Russian)].
- Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., и др. Терапевтические возможности препарата Канефрон Н в лечении инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 2004;21(106):28 [Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV, et al. Therapeutic potential of Canephron N in the treatment of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Health of Ukraine XXI century*. 2004;21(106):28 (in Russian)].
- Рагино Ю.И., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-резистентных В-липопротеидов сыворотки крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998;11:3-5 [Ragino YuI, Dushkin MI. Oxidation resistance of heparin-resistant B-lipoproteins in blood serum in coronary heart disease. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1998;11:3-5 (in Russian)].
- Kamei J, Yamamoto S. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus. *J Infect Chemother*. 2021;27(8):1131-6. DOI:10.1016/j.jiac.2021.05.012
- Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В. Сахарный диабет 2 типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):7-24 [Koziolova NA, Polyanskaya EA, Mironova SV. Type two diabetes mellitus and microvascular complications in patients with coronary artery disease: prevalence, prognosis and choice of antithrombotic therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):7-24 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among us adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-10. DOI:10.1001/jama.2016.10924
- Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*. 2017;13(4):42-6 [Tsygankova OV, Khudyakova AD, Latyntseva LD, Lozhkina NG. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure. *Atherosclerosis*. 2017;13(4):42-6 (in Russian)].
- Клинические рекомендации РФ. Хроническая болезнь почек. М., 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf. Ссылка активна на 11.07.2023 [Clinical guidelines. Chronic kidney disease. Moscow, 2021. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf. Accessed: 11.07.2023 (in Russian)].
- Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1659. DOI:10.12688/f1000research.17212.1
- Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б., Шидин В.А., и др. Канефрон Н в купировании недиабетической глюкозурии у пациентов с рецидивирующим течением инфекции верхних мочевыводящих путей. *Урология*. 2021;3:28-32 [Berdichevskiy BA, Berdichevskiy VB, Shidin VA, et al. Kanefron N in the treatment of non-diabetic glucosuria in patients with recurrent upper urinary tract infection. *Urologiya*. 2021;3:28-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.3.28-32



Статья поступила в редакцию /
 The article received: 11.07.2023