

# Лечение инфекций мочевыводящих путей – от рекомендаций к клинической практике

Ю.П. Серняк, С.П. Пасечников, М.В. Криштопа, А.С. Фуксзон, А.И. Литвинов

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В работе представлены данные обследования и лечения 58 женщин, средний возраст 46,3 года, с рецидивирующими неосложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Предложен современный подход к лечению пациенток с ИМП и предупреждению рецидива инфекции, который должен базироваться на использовании не только антибактериальных, но и иммуноактивных препаратов. Именно назначение Цефурала Солютаб (400 мг/сут) на 3–7 дней с одновременным приемом Уро-Ваксома (6 мг/сут) в течение 3 мес является эффективным и безопасным методом эрадикации возбудителя и профилактики рецидивов ИМП. По результатам исследования частота рецидивов снизилась с  $4,4 \pm 1,1$  эпизода за 6-месячный период, предшествующий оральной иммунотерапии, до  $1,7 \pm 1,4$  эпизода за 9-месячную мониторинговую фазу. Эти параметры соответствуют снижению частоты рецидивов в среднем на 65,6%.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, возбудители, эрадикация, Цефурал Солютаб, лечение.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных бактериальных инфекций. Ежегодно в мире фиксируется около 150 миллионов случаев ИМП [14]. Ситуация осложняется трудностью установления диагноза, который зависит как от наличия симптомов, так и от положительной уретральной культуры. [1]. Количество ИМП значительно увеличивается у молодых женщин. Каждая третья женщина к 24 годам 1 раз переносит эпизод ИМП, требующий лечения. Почти половина женщин за всю жизнь хотя бы 1 раз переносят ИМП.

У молодых мужчин частота возникновения ИМП гораздо меньше: 5–8 случаев на 10 000 [14]. Большинство ИМП вызывают бактерии, которые в обычных условиях являются представителями кишечной микрофлоры. Наиболее частым уропатогеном является *E.coli*, которая вызывает около 85% всех внебольничных ИМП [2]. В патогенез ИМП вовлечены несколько факторов, важнейшими из которых являются анатомические особенности. Женский мочепускающий канал является более коротким по длине и более predisposed к контаминации микробной флорой. У пациенток, которые predisposed к инфекции, выявлены нарушения этих иммунных механизмов и поверхность слизистой оболочки влагалища колонизирована *E.coli* и энтерококками, в то время как нормальная микрофлора влагалища обычно бывает представлена лактобактериями. [3]. У мужчин большая длина мочепускающего канала и антибактериальные свойства секрета предстательной железы формируют эффективный барьер на указанном выше восходящем пути [2].

Большинство ИМП вызывают бактерии, которые в обычных условиях являются представителями нормальной кишечной микрофлоры. Известно, что наиболее частым уропатогеном является *E.coli*, которая вызывает около 85% всех внебольничных ИМП [10]. Вторым по частоте является *Proteus mirabilis* (15%). Другие патогены встречаются гораздо реже и представлены *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *saprophyticus*, *Morganella morganii* и *Citrobacter freundii*.

Идентифицированы факторы, которые увеличивают восприимчивость к уропатогенам: биологические (врожденные

пороки развития, наличие обструкции мочепускающего канала и эпизоды ИМП в анамнезе), поддающиеся коррекции поведенческие особенности (использование диафрагм, презервативов и/или спермицидов для контрацепции, а также частота половых сношений и недавний прием антибиотиков) и другие факторы (дефицит эстрогенов и хирургические вмешательства на органах мочеполовой системы).

Основным современным терапевтическим подходом является назначение антибиотиков, которые обычно дают ожидаемый положительный результат при острых эпизодах инфекции. В последнее время антибиотики стали использовать и в качестве профилактических средств. Традиционно главными критериями, влияющими на выбор противомикробного средства для лечения ИМП, являлись его активность в отношении наиболее актуальных уропатогенов (*E.coli*), способность антибиотика выводиться из организма с мочой.

В зависимости от типа действия противомикробные средства разделяют на времязависимые (например, Цефурал Солютаб – цефксим производства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.») и дозозависимые (фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды). Преимущество времязависимых антибиотиков заключается в том, что они обеспечивают эрадикацию возбудителя без необходимости существенного превышения уровня минимальной подавляющей концентрации, в отличие от дозозависимых препаратов, бактерицидный эффект которых реализуется при достижении высокой концентрации антибиотика в среде. За последние десятилетия спектр антибиотикорезистентности основных уропатогенов существенно расширился в связи с нерациональным применением противомикробных средств, что подтверждается результатами исследований, проведенных в различных регионах Европы.

Также необходимо учитывать то, что назначение пациентке с ИМП антимикробного препарата не решает проблему возникновения реинфекции. Это объясняется тем, что больная продолжает подвергаться негативному влиянию немодифицируемых факторов риска, которые повышают вероятность повторных эпизодов ИМП. Поскольку повторное назначение антибиотиков с целью профилактики рецидивов ИМП зачастую оказывается неэффективным и приводит к развитию нежелательных последствий (сопутствующему ущербу здоровью, селекции антибиотикорезистентности и повышению вирулентности возбудителей, дополнительным расходам на лечение), в последнее время в рамках профилактики рецидивов ИМП рекомендуется использовать альтернативные средства.

По мнению экспертов ЕАУ, одним из наиболее эффективных средств неантибактериальной профилактики рецидивов ИМП является иммуноактивный препарат Уро-Ваксом – лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов уропатогенной *E.coli*. В основе механизма действия Уро-Ваксома лежит активация антигенами *E.coli* макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек тонкой кишки, которая приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов, транспортируемых в дальнейшем в ткани мочевыводящих путей [2].

На базе клиники урологии ДонНМУ им. М. Горького и НМУ им. А.А. Богомольца нами изучено 58 женщин, средний возраст 46,3 года, с рецидивирующими неосложненными ИМП. Им назначали Цефурал Солютаб (400 мг/сут) на 3–7 дней в

комбинации с Уро-Ваксомом по 1 капсуле в день в течение 3 мес. После 3-месячного перерыва прерывистый режим терапии – 3 курса по 10 дней с интервалами по 20 дней каждый. Каждую пациентку мониторировали примерно в течение 9 мес. В качестве критериев эффективности рассматривали количество рецидивов до и после иммунотерапии, а также выраженность дизурии. Степень выраженности дизурии оценивали по балльным градациям (1-я – отсутствует; 2-я – слабая; 3-я – умеренная; 4-я – тяжелая). Определяли также вид микроорганизма, микробное число и количество лейкоцитов в моче. Согласно плану исследования особое внимание уделяли информации, получаемой от тех пациенток, у которых отмечали более двух рецидивов за 6-месячный период, предшествовавший иммунотерапии. Поскольку гормональный статус также может быть ассоциирован с предрасположенностью к инфекции, регистрировались данные о назначении пациенткам гормональной заместительной терапии в связи с постменопаузой.

По результатам исследования частота рецидивов снизилась с  $4,4 \pm 1,1$  эпизода за 6-месячный период, предшествую-

щий оральной иммунотерапии, до  $1,7 \pm 1,4$  эпизода за 9-месячную мониторинговую фазу. Эти параметры соответствуют снижению частоты рецидивов в среднем на 65,6%. Таким образом, оральная иммунотерапия обеспечивает эффективную профилактику рецидивирующих неосложненных инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у женщин.

Учитывая изложенное выше, современный подход к лечению пациенток с ИМП и предупреждению рецидива инфекции должен базироваться на использовании не только антибактериальных, но и иммуноактивных препаратов. Принимая во внимание возросший уровень антибиотикорезистентности уропатогенной *E.coli* к действию фторхинолонов, в лечении ассоциированных с этим возбудителем состояний предпочтение следует отдавать представителям других классов антимикробных препаратов. В частности, назначение Цефорала Соллотаб (400 мг/сут) на 3–7 дней с одновременным приемом Уро-Ваксома (6 мг/сут) в течение 3 мес является эффективным и безопасным методом эрадикации возбудителя и профилактики рецидивов ИМП.

### Лікування інфекцій сечовивідних шляхів – від рекомендацій до клінічної практики

**Ю.П. Серняк, С.П. Пасечников, М.В. Криштопа, О.С. Фуксзон, О.І. Литвинов**

У роботі представлені дані обстеження і лікування 58 жінок, середній вік 46,3 року, з рецидивними неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ). Запропоновано сучасний підхід до лікування пацієнток із ІСШ і попередження рецидиву інфекції, який повинен базуватися на використанні не лише антибактеріальних, але й імуноактивних препаратів. Саме призначення Цефоралу Соллотаб (400 мг/добу) на 3–7 днів з одночасним вживанням Уро-Ваксома (6 мг/добу) протягом 3 міс, що є ефективним і безпечним методом ерадикації збудника і профілактики рецидивів ІСШ. За результатами дослідження частота рецидивів знизилася з  $4,4 \pm 1,1$  епізоду за 6-місячний період, що передувало оральній імунотерапії, до  $1,7 \pm 1,4$  епізоду за 9-місячну моніторингову фазу. Ці параметри відповідають зниженню частоти рецидивів в середньому на 65,6%.

**Ключові слова:** інфекції сечовивідних шляхів, збудники, ерадикація, Цефорал Соллотаб, лікування.

### Treatment of urinary tract infections – of recommendations for clinical practice

**Y.P. Sernyak, S.P. Beekeeper, N.V. Kryshchtopa, A.S. Fukszon, A.I. Litvinov**

The paper presents the examination and treatment of 58 women, average age 46,3 years, with recurrent uncomplicated urinary tract infections (UTI). A modern approach to the treatment of patients with UTI and prevent recurrence of infection, which should be based on the use of not only antibacterial but immunoaktyvnyh drugs. That purpose Tseforala Soljutab (400 mg / day) for 3-7 days while eating Uro-black-ing (6 mg / day) for 3 months, which is an effective and safe method of eradication of the pathogen and prevent a recurrence of UTI. The study relapse rate decreased from  $4,4 \pm 1,1$  episodes in 6-month period prior to oral immunotherapy, to  $1,7 \pm 1,4$  episode 9-month monitoring phase. These parameters correspond to reduce the frequency of relapses in an average of 65.6 %.

**Key words:** urinary tract infection pathogens, eradication, Tseforal Soljutab treatment.

### Сведения об авторах

**Серняк Юрий Петрович** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; тел: (095) 295-33-88

**Пасечников Сергей Петрович** – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1

**Криштопа Михаил Васильевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (050) 328-47-44

**Фуксзон Александр Семенович** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; тел: (050) 571-58-12

**Литвинов Алексей Игоревич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; тел: (063) 240-72-09. E-mail: litvinovai@yahoo.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Betsy Foxman, PhD, 2002. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity and Economic Costs.
2. Anne K. Ellis, MD, and Sarita Verma, 2000. Quality of Life in Women With Urinary Tract Infections: Is Benign Disease a Misnomer?
3. Mangiarotti P., Pizzini C., Fanos V., 2000. Antibiotic Prothylaxis with Relapsing Urinary Tract Infections: Review.
4. Kalpana Gupta, MD, MPH; Delia Sholes, PhD; Walter E. Stamm, MD, 1999. Increasing Prevalence of Antimicrobial Resistance Among Uropathogens Causing Acute Uncomplicated Cystitis in Women.
5. Hartwing Wilhelm Bauer et al., 2002. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies.
6. Silvia Schmidhammer et al., 2002. An Escherichia coli – Based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells.
7. Wiltrud Baier et al., 1997. Studies on the Immunogenicity of an Escherichia coli Extract after Oral Application in Mice.
8. Иммуностимуляция бактериальными компонентами: II. Исследование эффективности и мета-анализ бактериального экстракта OM-89, 2002.
9. Оральная иммунотерапия рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, 2002.
10. Уро-Ваксом и лечение рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у взрослых: рандомизированное многоцентровое двойное слепое клиническое испытание, 2002.
11. Popa G. et al., 2000. Recurrent postmenopausal urinary tract infections.
12. Профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у девочек. Иммунотерапия препаратом OM-89 в сравнении с профилактическим приемом нитрофурантоина в рандомизированном пилотном исследовании, 2002.
13. Boffex C. et al., 1989. Efficacy of an Immunomodulator in Compensating Antibiotic-Induced Immunosuppression.
14. Walter E. Stamm and S. Ragnar Norby, 2001. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges.
15. William E/ Hauser, Jr. and Jack S. Remington, 1984. Effect of Antimicrobial Agents on the Immune Response.

Статья поступила в редакцию 04.06.2015