

Новые подходы к лечению неосложненных инфекций мочевыводящих путей

И.М. Антонян¹, О.Н. Геглюк¹, Ф.Г. Мошель¹, В.Н. Якубовский²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Клиника «Доктор Алекс», г. Харьков

Наиболее частой причиной возникновения неосложненных инфекций мочевыводящих путей является острый цистит. Это самая распространенная причина обращений к урологу среди женщин молодого и среднего возраста. При этом количество рецидивов заболевания остается весьма значительным и, как правило, объясняется неэффективной антибиотикотерапией.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения иммуноактивного препарата Уривак в комплексной терапии у пациенток с острыми, в том числе рецидивирующими, циститами после проведения курса антибиотикотерапии в качестве противорецидивного / профилактического средства.

Материалы и методы. В исследование вошли 58 женщин, обратившихся к урологу в связи с острым циститом. Пациентки были распределены на две группы. В контрольной группе (n=25) женщины получали антибиотикотерапию, в основной группе (n=33) – антибиотикотерапию с последующим профилактическим приемом вакцины Уривак.

Результаты. В 1-й (контрольной) группе после 10 дней антибактериальной терапии (АБТ) пациентки находились под наблюдением еще в течение 3 мес. При этом число рецидивов составило 8% уже в первый месяц и увеличилось до 32% к концу исследования. В основной группе после АБТ пациентки получали лечение Уриваком по схеме: 10 дней по 1 капсуле в сутки каждую первую декаду в течение 3 мес.

Заключение. Применение иммуноактивного препарата Уривак в комплексной терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей позволила снизить количество рецидивов до 9% в течение 3 мес.

Ключевые слова: неосложненные инфекции мочевыводящих путей, комплексная терапия, Уривак.

New approaches to the treatment of uncomplicated urinary tract infections

I.M. Antonyan, O.N. Geglyuk, F.G. Moshel, V.N. Yakubovsky

The most common cause of uncomplicated urinary tract infections is acute cystitis. This is the most common reason for visiting a urologist among women of young and middle age. At the same time, the number of relapses of the disease remains very significant and, as a rule, is explained by ineffective antibiotic therapy.

Objective: to analyze the effectiveness and safety of the use of the immunoactive drug Urivak in complex therapy in patients with acute, including recurring cystitis, after a course of antibiotic therapy as an anti-relapse / prophylactic agent.

Materials and methods. The study included 58 women who turned to a urologist in connection with acute cystitis. Patients were divided into two groups. In the control group (n = 25), women received antibiotic therapy, in the main group (n = 33) - antibiotic therapy followed by prophylactic administration of the Urivak vaccine.

Results. In the 1st (control) group, after 10 days of antibiotic therapy (ABT), the patients were followed up for another 3 months. Moreover, the number of relapses was 8% already in the first month and increased to 32% by the end of the study. In the main group, after ABT, patients received treatment with Urivak according to the scheme: 10 days, 1 capsule per day every first decade for 3 months.

Conclusion. The use of the immunoactive drug Urivak in the complex treatment of uncomplicated urinary tract infections has reduced the number of relapses to 9% within 3 months.

Key words: uncomplicated urinary tract infections, complex therapy, Urivak.

Нові підходи до лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів

І.М. Антонян, О.Н. Геглюк, Ф.Г. Мошель, В.М. Якубовський

Найбільш частою причиною виникнення неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів є гострий цистит. Це найпоширеніша причина звернень до уролога серед жінок молодого і середнього віку. При цьому кількість рецидивів захворювання залишається досить значною і, як правило, пояснюється неефективною антибіотикотерапією.

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки застосування імуноактивного препарату Уривак у комплексній терапії у пацієнток з гострими, у тому числі рецидивуючими, циститами після проведення курсу антибіотикотерапії в якості протирецидивного / профілактичного засобу.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 58 жінок, які звернулися до уролога у зв'язку з гострим циститом. Пацієнтки були розподілені на дві групи. У контрольній групі (n=25) жінки отримували антибіотикотерапію, в основній групі (n=33) – антибіотикотерапію з подальшим профілактичним вживанням вакцини Уривак.

Результати. У 1-й (контрольній) групі після 10 днів антибактеріальної терапії (АБТ) пацієнтки перебували під спостереженням ще протягом 3 міс. При цьому кількість рецидивів становила 8% вже в перший місяць і збільшилася до 32% до кінця дослідження. В основній групі після АБТ пацієнтки отримували лікування Уриваком за схемою: 10 днів по 1 капсулі на добу кожну першу декаду протягом 3 міс.

Заключення. Застосування імуноактивного препарату Уривак у комплексній терапії неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів дозволила знизити кількість рецидивів до 9% протягом 3 міс.

Ключові слова: неускладнені інфекції сечовивідних шляхів, комплексна терапія, Уривак.

Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ОНИМП) включают спорадические внебольничные эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых людей [1]. Инфекции мочевых путей (ИМП) отно-

сятся к числу наиболее распространенных инфекций в амбулаторной практике, занимая второе место в структуре всей инфекционной заболеваемости, и уступают лишь респираторным инфекциям [2]. Проблема усугубляется еще и тем, что ИМП

нередко приобретают хроническое течение с частыми рецидивами. В США, по оценкам Американской урологической ассоциации, за год регистрируют около 7 млн визитов к врачу, обусловленных инфекцией мочевыводительной системы, более 100 тыс. пациентов госпитализируются, а ежегодные затраты, связанные с этой патологией, превышают 1,6 млрд долларов США [3].

У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин [4]. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ИМП в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение заболеваемости у мужчин и женщин наблюдается в молодом и среднем возрасте, однако в пожилом возрасте ИМП чаще возникает у мужчин. Важными факторами риска развития острого цистита у молодых женщин являются частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения заболевания выше при использовании диафрагм и спермицидов. Во время беременности риск возникновения ИМП повышается, они развиваются у 4–10% беременных, у 25–30% рожениц выявляется бактериурия [5]. У женщин в постменопаузальный период частота развития неосложненных ИМП составляет 20%. Заболевания протекают в острой или рецидивирующей форме, и, кроме того, могут быть неосложненными и осложненными. В большинстве случаев ИМП вызваны грамотрицательными микроорганизмами. Причиной осложненного варианта заболевания часто является хроническая патология, например, сахарный диабет, мочекаменная болезнь и т.д. [6].

Нередко установление диагноза затрудняется из-за отсутствия симптоматики, в то время как при обследовании выявляют характерные изменения в анализах мочи, выделяют патогенную микрофлору. Как правило, основными возбудителями ИМП являются *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*.

Характерными симптомами цистита являются:

- частое мочеиспускание,
- императивные позывы к мочеиспусканию,
- дизурия,
- боль в надлобковой области.

Бактериурия, как правило, $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Большинство пациенток обращается к урологу в связи дизурией, болью внизу живота и пояснице. Традиционным терапевтическим подходом является антибактериальная, противовоспалительная терапия. Арсенал препаратов достаточно широк, что позволяет купировать воспаление и добиться эрадикации возбудителя, особенно если речь идет об остром процессе. При отсутствии провоцирующих факторов заболевание может в последующем не повториться. Однако распространенная полирезистентность к антибиотикам среди уропатогенов, отсутствие новых классов антибиотиков, некорректное использование антибиотиков приводят к возникновению рецидивов.

Кроме того, достаточно часто пациентки обращаются впервые уже после самостоятельного, зачастую неэффективного приема антибиотиков. В таком случае при купировании симптомов зачастую не происходит эрадикация возбудителя, что также приводит к хронизации процесса. Зачастую при этом отмечаются нарушения и в микрофлоре кишечника, влагалища, может присоединиться грибковое поражение. Также достаточно часто, уже через 4–6 нед могут наблюдаться повторные обострения заболевания, рецидивирование. Таким образом, возникает необходимость изменения тактики лечения больных и, как следствие, поиска эффективных профилактических методов лечения ре-

цидивирующих ИМП. Европейская Ассоциация Урологов (EAU) по уровню рекомендаций размещает иммунопрофилактику на уровне В, а эстрогены и пробиотики относит к уровню С. Предполагается, что использование вакцинотерапии значительно усиливает специфический иммунный ответ. Вместе с тем следует учитывать, что спектр энтеропатогенов достаточно широк, поэтому и вакцина должна быть поливалентной.

Одним из вариантов такой профилактики является использование препарата Уривак. Это иммуноактивный препарат, влияющий на защитные механизмы слизистой оболочки мочевыводящих путей [6]. В его состав входят лиофилизированные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* та *Propionobacterium acnes*), инактивированные методом заморозки. Препарат выпускается в форме капсул по 250 мг.

Исследования показывают [6], что энтеральное введение препарата активизирует приобретенный и врожденный, клеточный и гуморальный иммунный ответ организма к возбудителям вышеуказанных микроорганизмов, который сохраняется длительное время за счет:

- стимуляции защитной активности макрофагов;
- увеличения количества популяции Т-лимфоцитов (CD4);
- повышения концентрации секреторного IgA на поверхности слизистых оболочек мочевыводящих путей;
- стимулирования образования защитных адгезивных молекул в слизистой оболочке мочевого пузыря.

Известно, что применение вакцины по схеме приводит к повышению защитных свойств слизистой оболочки мочевыводящих путей [6]. Учитывая тот факт, что Уривак является поливакциной, его применение более целесообразно по сравнению с монопрепаратами. Это связано с тем, что широко распространенная *E. coli* при бактериальном посеве мочи часто подавляет рост сопутствующей микрофлоры, что затрудняет правильную постановку диагноза. Использование вакцинотерапии приводит к снижению количества обострений и рецидивов.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности применения иммуноактивного препарата Уривак в комплексной терапии у пациенток с острыми, в том числе рецидивирующими, циститами после проведения курса антибиотикотерапии в качестве противорецидивного/профилактического средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике «Доктор Алекс», которая является клинической базой кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), было проведено проспективное исследование 58 пациенток, обратившихся к урологу в связи с острым циститом. Средний возраст участниц исследования составил от 18 до 60 лет. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в данном исследовании, а также указали, в какой группе они хотели бы получить лечение:

- антибиотикотерапия (контрольная группа – КГ) или
- антибиотикотерапия с последующим профилактическим приемом вакцины Уривак (основная группа – ОГ).

В КГ вошли 25 человек, в ОГ – 33 человека. При включении в исследование всем пациенткам были проведены следующие исследования:

- оценка симптоматики по шкале ACSS;
- клиническое исследование мочи;
- клиническое исследование крови;
- мазок по Граму, бакпосев мочи.

День визита	1	3	10	30	120
Сбор жалоб	+	+	+	+	+
Оценка по шкале ACSS	<6	0-3	0		
Оценка анамнеза	+				
Анализ мочи клинический	+	+	+	+	+
Анализ крови клинический	+	+	+	+	+
Бактериологическое исследование мочи	+			+	+
УЗИ почек, мочевого пузыря	+				
Оценка эффективности лечения		+	+	+	+
Оценка побочных и нежелательных явлений		+	+	+	+

Всем пациенткам было проведено УЗИ почек, мочевого пузыря с целью исключения осложняющих факторов.

Критериями выбора препарата для антибактериальной терапии (АБТ) служили:

1. Актуальные препараты, к которым чувствительность микрофлоры составляет $\geq 90\%$, принадлежащие к классам цефалоспоринов и фторхинолонов III поколения.

2. Возможность перорального применения препаратов.

Курс АБТ составил 10 дней. С целью быстрого купирования болевого синдрома и дизурии в ряде случаев назначали нестероидные противовоспалительные препараты в течение первых трех дней лечения.

Оценку симптомов цистита проводили на 1, 3 и 7-й дни терапии. По необходимости проводили телефонный визит. После завершения АБТ, первого этапа (10 дней), пациентки ОГ получали Уривак для профилактики рецидивов острого цистита на протяжении 3 мес по следующей схеме: 10 дней приема препарата с перерывом в 20 дней в течение каждого месяца. Пациентки начинали применение препарата по 1 капсуле (250 мг) 1 раз в день на следующий день после окончания приема антибиотиков. Схема применения Уривака предполагает 3-месячный курс терапии, при котором каждую 1 декаду пациентка получает препарат per os.

Микробиологическое обследование проводили в обеих группах в 1, 30, 120-й день лечения. Клинически значимой являлась бактериурия при количестве микроорганизмов КОЕ $\geq 10^3$ /мл мочи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По статистике, лечение цистита – это около 30% всей нагрузки на амбулаторном приеме у врача-уролога. Однако если сложностей в лечении 1-го эпизода в анамнезе пациентки не представляет сложности, то повторное обращение и учащение рецидивов – сложная задача.

АБТ всем больным проводили эмпирическим путем. Выбор препарата проводился в соответствии с анамнезом каждой конкретной пациентки. При этом учитывали, какие АБ, когда и в связи с чем назначались ранее. Также проводили оценку основных и побочных эффектов от применения препарата.

На фоне АБТ симптомы заболевания подвергались обратному развитию достаточно быстро. В обеих группах к третьему дню симптомы заболевания оценивали как умеренные или слабые у всех пациенток.

При оценке результатов терапии старались дифференцировать случаи АБУ и рецидивов ИМП. Особое внимание уделяли как наличию симптомов, так и уровню БУ и ее этиологии.

В течение всего исследования в обеих группах проводили оценку клинических симптомов; бактериологические исследования позволили регистрировать случаи реинфекции, рецидивов инфекций. Повторное заражение тем же инфекционным агентом, который был выявлен при первичном обследовании, являлось реинфекцией. Рецидивом являлось повторное возникновение симптомов заболевания после полного их исчезновения на фоне проведенной терапии. Кроме того, проводимые исследования позволяли зафиксировать случаи суперинфекции – резкий рост возбудителя, отличающегося от того, который был выявлен на стартовом этапе обследования пациенток.

Диагноз цистита подтверждали симптомами:

- императивные позывы к мочеиспусканию,
- дизурия,
- частые болезненные мочеиспускания,
- боль внизу живота,
- сумма баллов по разделу «типичные» шкалы ACSS ≥ 6 ;
- характерные изменения в лабораторных тестах.

В динамике обращений клиническая симптоматика ИМП включала оценку следующих проявлений:

- частые болезненные мочеиспускания,
- дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию,
- боль внизу живота.

Все пациентки сдали анализы мочи и крови.

В результате 10-дневного курса АБТ и после 20-дневного наблюдения в КГ частота бактериурии (30-е сутки) снизилась до 8 (32%) случаев. В ОГ данный показатель составил 6 (18%). При этом все пациентки получали такой же курс АБТ, плюс 10-дневную терапию Уриваком. Следует отметить, что к моменту окончания исследования бактериурия была зафиксирована у 9 (36%) больных КГ, в то время как в ОГ доля таких пациенток составила всего 3 (9%).

При оценке динамики бактериурии в ходе лечения в КГ было отмечено, что на 30-е сутки терапии показатель снизился в 3,1 раза. Но на 120-й день частота бактериурии в группе вновь повысилась и относительно стартового значения была ниже в 2,8 раза. Такой результат свидетельствует о том, что традиционная АБТ дала максимальный результат в первые дни лечения. После окончания АБТ патогены в моче были зафиксированы вновь. Однако бактериурия не всегда сопровождалась клиническими симптомами.

В ОГ бактериурия имела четкую нисходящую динамику. На 30-е сутки было зафиксировано снижение показателя в 5,5 раза по сравнению с исходным значением. На 120-е сутки показатель снизился в 11 раз (рис. 1).

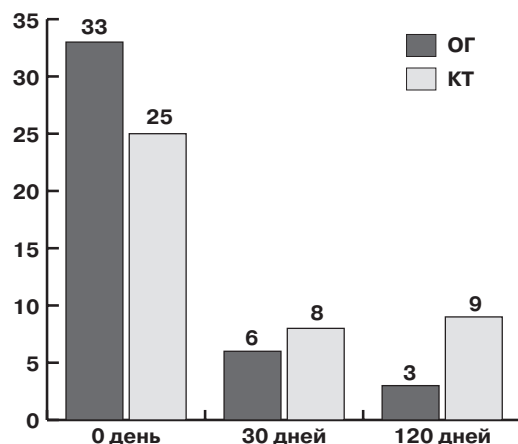


Рис. 1. Бактериурия в динамике

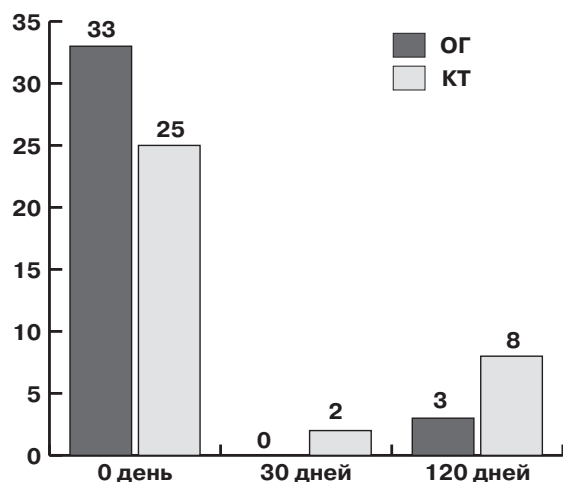


Рис. 2. Развитие рецидивов цистита в группах больных, получавших антибиотикотерапию и антибиотикотерапию с последующей профилактикой Уриваком

Для оценки эффективности профилактики рецидивов цистита Уриваком была проанализирована клиническая симптоматика и лабораторные изменения в течение 120 дней. В 1-й месяц наблюдения после 10 дней курса АБТ рецидивы острого цистита в ОГ на 30-е сутки не наблюдались. В КГ были зафиксированы 2 (8,0%) случая.

На 120-е сутки соотношение составило 3:8 (ОГ:КГ). В ОГ зафиксированы 3 (9,1%) случая повторного возникновения симптомов, то есть рецидивов острого цистита. В КГ через 110 дней наблюдения после АБТ число рецидивов составило 8 (32,0%) случаев (рис. 2).

В ходе проведения вакцинотерапии Уриваком в ОГ не было зафиксировано ни одного случая побочного эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия острого цистита антибиотиками (10 дней) в контрольной группе через 20 сут после ее окончания привела к рецидивам в 8% случаях, а спустя 3 мес рецидивы заболевания были отмечены в 32% случаев.
2. Использование Уривака по схеме 10 дней терапии, 20 дней перерыва в течение 3 мес позволило снизить количество рецидивов заболевания до 9%.
3. Применение Уривака в комплексной терапии НИМП позволило существенно (в 3 раза) снизить частоту бактериурии.

Сведения об авторах

Антонян Игорь Михайлович – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Геглюк Оксана Николаевна – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Мошель Федор Геннадиевич – Кафедра общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Якубовский Владимир Николаевич – Клиника «Доктор Алекс», 61057, г. Харьков, ул. Воробьева, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Justin T. Matulay. Urinary Tract Infections in Women: Pathogenesis, Diagnosis, and Management / Justin T. Matulay, Carrie M. Mlynarczyk, Kimberly L. Cooper // Curr Bladder Dysfunct Rep. – 2016. – V. 11. – P. 53–60.
2. Роль ципрофлоксацина в современном лечении инфекций мочевых путей. / М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, Н.Н. Маркевич // Семейная медицина. – 2014. – № 4 (54). – С. 78–82.
3. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2014. – 126 p.
4. Torres M. Gynecologic and other infections in pregnancy / M. Torres, S. Moayedi // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 869–884.
5. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et al.] // Am. Surg. – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1100–1104.
6. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom, a New Alternative / Francisco Cru, Miriam Dambros, Kurt G. Naber et al // European Urology Supplements. – 2009. – P. 762–769.
7. Иванов Д.Д. Антибиотикорезистентность і вакцинація при інфекції сечового тракту / Д.Д. Иванов // Почки. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 17–20.
8. The role of the Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for research and antimicrobial stewardship. Validation of the Hungarian version / András Magyar, Jakhongir Alidjanov, Adrian Pilatz et al // Cent European J Urol. – 2018. – V. 71 (1). – P. 134–141.

Статья поступила в редакцию 06.12.2019