

## Пацієнт із рекурентною інфекцією сечових шляхів: діагностично-лікувальна тактика

**Т.В. Буднік**, к. мед. н., доцент

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

### Проблема профілактики рецидивів інфекції сечових шляхів та хронізації захворювань нирок є однією з провідних проблем сучасної медицини

- Рецидивуючою вважається інфекція сечових шляхів (ІСШ) за наявності 3 і більше випадків на рік або 2 – на півроку
- У перименопаузальний період урогенітальні порушення зустрічаються у 10% жінок
- Кожна 5-та жінка після первинного дебюту ІСШ зустрічається з рецидивами протягом життя
- Повторні епізоди ІСШ розвиваються у 20–30% жінок доклімактерічного періоду, тоді як у віковій групі 55–60 років – у 50%.
- Близько 11% жінок мають рецидивуючі цистити, які не піддаються антибактеріальній терапії (АБТ)

#### **Рецидиви ІСШ можуть бути пов'язані:**

- з незавершеністю первинної інфекції (в силу неправильних низьких доз антибактеріальних препаратів, недотримання режиму лікування, розвитком стійкості збудника до препаратів)
- з тривалістю персистенції збудника (здатність збудника прикріплюватися до слизової оболонки сечовивідних шляхів і тривалий час перебувати в осередку інфекції)

### Ріст резистентності до антибіотиків

«Проблема настільки серйозна, що вона ставить під загрозу основні досягнення сучасної медицини. Ера, яка настає після епохи антибіотиків, в якій звичайна інфекція або незначна травма може бути фатальною, – це не апокаліптична фантазія, а навпаки – дуже реальна перспектива для XXI століття»

THE NEW YORK TIMES

**60%**

помилкового призначення антибіотиків лише в одній Німеччині

**25 000**

летальних випадків на рік в Європі через резистентність патогенної флори

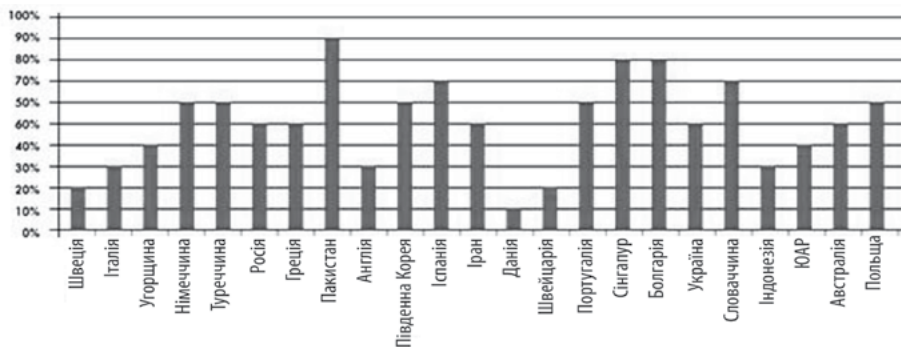
**1,5 млрд євро**

витрат у Європі, пов'язаних з патогенною мікрофлорою

Джерело: WirtschaftsWoche June 23, 2014: „Biologische Brechstangen“ (“Biological Crowbars”)

## Інфекції сечових шляхів та антибіотикорезистентність у світі

Складно переоцінити важливість визнання громадськістю факту існування проблеми АБР. Усвідомлення проблеми дозволить впровадити в практику постійне динамічне спостереження за ситуацією і рівнями резистентності на глобальному рівні. В рамках підтримки такого динамічного спостереження нами був створений ресурс GPIU 2017 (<http://gpiu.esiu.org>), метою якого є дослідження глобальної поширеності АБР. Ця інтернет-платформа працює не так давно, проте її значення величезне. Наприклад, з 2003 до 2015 рр. до ініціативи були залучені 56 країн, 21 230 пацієнтів, що надало можливість дослідити загальносвітову ситуацію. Взяти участь в ініціативі можуть будь-які лікарі з усіх країн світу, які мають в розпорядженні дані про локальні рівні чутливості патогенів до антибіотиків у своїх лікувально-профілактичних установах.



**Рисунк.** Множинна лікарська стійкість до антибіотиків за даними дослідження GPIU (Z. Tandogdu et al., 2016)

Джерело: Пути оптимизации антибиотикотерапии инфекций мочевых путей // Здоров'я України. Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія». – 2016. – №2 (9). – С. 3–4.

За допомогою платформи GPIU нам вдалося з'ясувати, що полірезистентність (наявність резистентності до трьох і більше антибіотиків) на сьогодні відзначається більше ніж у половини пацієнтів з інфекційною патологією сечових шляхів. При аналізі таких показників по окремих країнах найбільш критичною ситуація з полірезистентністю виявилася в Пакистані, де її показник становив близько 90%. В Україні множинна лікарська стійкість до антибіотиків сягає 50% (Z. Tandogdu et al., 2016).

## Що недооцінюємо, призначаючи АБТ при циститі?

Перший рівень захисту від мікробних агентів – неспецифічні механізми та фактори захисту

- Сила мікції – один із механізмів пасивного захисту
- Прошарок муцину, що складається з глікозаміногліканів і перешкоджає бактеріальному доступу до уротелію
- Постійна та індукована експресія секреторного Ig A (нейтралізує патогени та токсини) й антимікробних пептидів – β-дефензини й кателіцидин (лізують мембрану бактеріальних клітин)
- Білок Tamm-Horsfall (ТНР), який механічно блокує прикріплення бактерій до уротелію
- Мікробіота сечового міхура – забезпечує колонізаційну резистентність до збудника
- Фактори гуморального і клітинно-опосередкованого імунітету

Уротелій – один із найбільш ефективних бар'єрів організму, навіть більш ефективний, ніж епідерміс

## Сучасні уявлення взаємодії організм-патоген при інфекції сечових шляхів



- Особливості мікроорганізму – наявність фактора вірулентності, зокрема фімбрії 1-го типу
- Особливості макроорганізму (рівень експресії TLR і пов'язана з цим інтенсивність запальної відповіді)
- Особливості взаємодії макро- і мікроорганізму – мікробіом сечі

## Уринарний мікробіом. Чи стерильна сеча у нормі?

- Застосування технологій секвенування збудників показало, що мікробіом сечі істотно відрізняється у різних індивідуумів і в нормі, і при патології
- Тобто мікробіом індивідуальний, а також змінюється протягом життя, в тому числі з віком. Сеча не стерильна в нормі !!!
- При цьому у здорової жінки характеризується переважанням *Lactobacillales*, у чоловіків – *Corynebacterium*
- Сечостатевої шляхи у чоловіків заселяють до 2–3% мікробіоти організму, у жінок – до 9–12%

## Стерильність сечі – зміна парадигми №1



- Припущення про стерильність сечово-міхура – помилкове
- Мікробом слизової оболонки здійснює захисну функцію за рахунок:
  - а) антагонізму по відношенню до чужорідних бактерій;
  - б) підтримання напруженості місцевого імунітету, запобігання утворенню біоплівки
- **NB! Терapia антибіотиками змінює мікробіом і порушує симбіоз мікро- / макроорганізм**

## Безсимптомна бактеріурія – зміна парадигми №2

Florian M.E.Wagenlehner и Kurt G.Naber

<sup>1</sup>Мюнхенський технічний університет

<sup>2</sup>Клініка урології, педіатричної урології та андрології Гіссенського університету імені Юстуса Лібіха, Німеччина

- Клінічні та фундаментальні молекулярні дослідження повністю змінили наше уявлення про ББУ протягом останніх 50 років
- Зараз безсимптомна бактеріурія вважається в цілому **доброякісним**, а інколи і **захисним** станом
- Настійно рекомендовано і має стати **стандартом – не лікувати безсимптомну бактеріурію** взагалі, особливо у молодих жінок з рецидивуючими ІСШ, як це показано Cai et al. (2012)

**Виняток:** вагітні жінки та пацієнти, які мають інвазивне втручання на сечовивідних шляхах

*Клинические Инфекционные Заболевания 2012;55:778-80*

## VAC® – засоби від Verification of Antigenic Causes, що в перекладі «верифікація збудника»

- Лінійка пероральних продуктів, які містять інактивовані штами мікроорганізмів, основних персистуючих збудників:

Asnevac® – гнійничкових інфекцій шкіри

Candivac® – кандидозних інфекцій шкіри та слизової облонки

Urivac® – інфекцій сечового тракту

- Використання засобів дозволяє виробити специфічні фактори захисту проти відповідних збудників
- Унікальний склад продуктів, має патентний захист у 80 країнах світу згідно з Будапештською системою депонування мікроорганізмів



## Проблема лікування уrogenітальних розладів у період клімактерію неоднозначна

- У перименопаузі уrogenітальні порушення зустрічаються у 10% жінок, тоді як у віковій групі 55–60 років – у 50%.
- Близько 11% жінок мають рецидивуючі цистити, що не піддаються традиційній антибактеріальній терапії.
- ▶ Мінімізація застосування антибіотиків (з урахуванням чутливості флори і принципів раціональної антибіотикотерапії).
- ▶ У ряді випадків – фітотерапія, **вакцинотерапія**, що базується на принципах доказової медицини, може бути альтернативою антибіотикотерапії при неускладнених ІСШ
- ▶ + ЗГТ за рішенням гінеколога!

	Клінічна проблема	Причина
1	Ранні рецидиви	Недостатня елімінація збудника
2	Затяжний перебіг	Створення союзів збудників
3	Підбір терапії	Резистентність збудника
4	Ускладнення перебігу	Незавершене місцеве запалення
5	Сезонні загострення	Надмірне розмноження збудників



Оригінальні інактивовані запатентовані виробником бактеріальні штами типових уропатогенів:

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus faecalis*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Propionibacterium acnes*

- ▶ Під час повторного загострення ІСШ можливий прийом Уриваку одночасно з антибіотиком!
- ▶ Доцільність у пацієнтів із нейрогенним міхуром та больовою дизурією, навіть при стерильній сечі!

VAC <sup>®</sup> -середства	Маса капсули	Маса речовини у капсулі	Кількість блістерів в упаковці	Кількість капсул	Термін придатності
Уривак <sup>®</sup>	250 мг	5 мг	3	30	60 міс.

**Схема лікування** – 1 капсула натще 10 днів, 20 днів перерва

**Повний курс лікування** – 3 цикла, у чеських дослідженнях – 6 циклів

**На курс лікування** – 10 днів

**Температурний режим** – до 25°C



Замість боротьби з мікроорганізмами при інфекціях сечових шляхів в ряді випадків раціональніше впливати на місцеву запальну реакцію шляхом збереження і відновлення захисної функції мікробіома уринарного тракту

**Дизайн:** дослідження проводилися в 5 центрах Чеської Республіки

- у період квітень 2012 – квітень 2014
- **106 пацієнтів** (87 жінок, 19 чоловіків)
- курс терапії Уривак<sup>®</sup> 6 місяців

**оцінка результату:**

Д0 – моніторинг 360 днів до терапії

Уривак<sup>®</sup> Д30 – 30 днів терапії

Уривак<sup>®</sup> Д60 – 60 днів терапії

Уривак<sup>®</sup> Д90 – 90 днів терапії

Уривак<sup>®</sup> Д180 – 180 днів терапії

Уривак<sup>®</sup> Д360 – 180 днів моніторингу після терапії Уривак<sup>®</sup>

- Плацебо не використовували з етичних міркувань.
- Результати дослідження були оцінені незалежним статистичним агентством.

### Еволюція інфекційних атак

	360 days before treatment	360 days of treatment and monitoring	180 days of treatment	180 days of monitoring
number	4,217 (3,9-4,6)	0,292 (0,205-0,380)	0,248 (0,159-0,339)	0,422 (0,205-0,640)
median	4	0	0	0
p		2,2 x 10 <sup>-16</sup>		0,05

### Результати

1. Інфекційні атаки: порівнювалися результати моніторингу пацієнтів 360 днів до початку терапії Уривак<sup>®</sup> і 360 днів після (180 терапії і 180 днів моніторингу після терапії)  
До терапії Уривак<sup>®</sup> медіана у 106 пацієнтів з інфекційним атакам становила 4,217 атаки за 360 днів, наприкінці спостереження 360 днів медіана атак становила 0,292
2. Антибіотикотерапія: на 360-й день моніторингу після терапії Уривак<sup>®</sup> 76,1% пацієнтів в історії терапії і після терапевтичного моніторингу не потребували антибіотикотерапії.
3. Мікробіологічна відповідь досягнута у 77% пацієнтів на 360-й день моніторингу після терапії Уривак<sup>®</sup>.
4. У двох пацієнтів у зв'язку з індивідуальною непереносимістю продукту терапія була припинена.