

Питання раціонального використання антибіотиків у лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю

Т.В. Буднік

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

У статті акцентовано увагу на зловживанні антибактеріальними препаратами у пацієнтів з інфекцією сечових шляхів як серед дорослого населення, так і у дітей. У сучасну еру масштабної антибіотикорезистентності така тактика є не лише неефективною для пацієнта, але й згубною для популяції загалом. Оптимальним клінічним рішенням представляється стратифікація пацієнта з інфекцією сечових шляхів (ІСШ) для призначення антибіотика чи застосування іншого альтернативного засобу з доказовою ефективністю, як наприклад офіційна урологічна вакцина Уривак.

Ключові слова: інфекція сечових шляхів, антибіотикорезистентність, урологічна вакцина, Уривак.

Інфекція сечових шляхів (ІСШ) зберігає свою актуальність в клінічній медицині через поширеність захворювання: посідає 3–4 місце у структурі загальної захворюваності як серед дорослого населення, так і у дітей [1, 3]. Водночас більш схильними до ІСШ є жінки. Майже половина всіх жінок хоча б один раз за своє життя перенесли епізод інфекції, причому одна з трьох – у віці до 24 років, а в період між 20 та 50 роками цистит у жінок зустрічається у 50 разів частіше, ніж у чоловіків [5].

Значущість проблеми ІСШ в умовах сьогодення, окрім значної поширеності урологічних та соматичних ускладнень, обумовлена частотою розвитку рецидивів захворювання та ризиком формуванням хронічної хвороби нирок. У 25–50% жінок, які перенесли хоча б один епізод гострого циститу, існує висока ймовірність розвитку рецидиву протягом року. Рецидивний перебіг ІСШ мають 20–30% жінок доклімактеричного періоду та 50% жінок у період клімактерію. Водночас 11% жінок менопаузального віку мають рецидивуючі цистити, які не піддаються антибактеріальній терапії [6]. До речі, за визначенням ЄАУ, рецидивним вважається перебіг за наявності двох епізодів ІСШ за півроку або трьох епізодів протягом року.

Емпіричний вибір антибактеріальної терапії стає дедалі складним через відсутність централізованого моніторингу чутливості уропатогенів в Україні, та взагалі сам факт призначення антибіотика не завжди є клінічно виправданим.

Антибіотикорезистентність змінює концепцію сучасної ІСШ

В умовах екологічного навантаження антибактеріальними засобами усіх сфер життєдіяльності людини йде швидке формування й поширення резистентних штамів мікроорганізмів на Землі, що не тільки ускладнює вибір терапії запального захворювання, а й взагалі стає прямою загрозою здоров'ю й життю людини.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає антибактеріальну резистентність як стійкість мікроорганізму до протимікробного препарату, яким раніше можна було лікувати інфекцію, викликану цим мікроорганізмом. У доповіді ВООЗ, опублікованій у квітні 2014 року говориться, що

«ця серйозна небезпека вже не є лише прогнозом на майбутнє, оскільки вона вже проявляється прямо зараз в кожному регіоні світу і може негативно позначитися на кожному, незалежно від віку, в кожній країні. Стійкість до антибіотиків – явище, коли бактерії змінюються настільки, що антибіотики більше не мають жодного впливу на організм людей, які використовують їх для боротьби з інфекцією, і це зараз одна з найсерйозніших загроз для здоров'я людей».

Нинішня ситуація з антибіотикорезистентністю (АБР) в урології досить складна. Так, згідно з результатами великого дослідження Zowawi і співавторів (2015), резистентність до фторхінолонів сьогодні варіює від 30–40% в європейських країнах; до 80% – в країнах Азії, особливо в Індії, Китаї, Кореї. Такий великий відсоток резистентності до фторхінолонів серед пацієнтів з урогенітальною патологією став приводом для розширення використання цефалоспоринов III покоління і, як наслідок, до еквівалентного зростання резистентності до цієї групи антибіотиків у країнах Азії, яка на сьогодні становить близько 70% [8].

Подібна тенденція спостерігається і в країнах Європи, у зв'язку з чим в останні роки збільшилася кількість клінічних ситуацій, при яких доводилося вдаватися до використання антибіотиків резерву, зокрема карбапенемів. Так, у Німеччині використання карбапенемів зросло з 3 тис. на 100 тис. пацієнтів з урогенітальною патологією у 2000 році до майже 9 тис. у 2010 році. Згідно з даними дослідження Zowawi і співавторів, резистентність ентеробактерій до карбапенемів в країнах Європи і Північної Америки у 2015 році досягла 20–25%, а найбільший показник резистентності до карбапенемів на сьогодні зафіксований в Індії – до 35% [8, 15].

За допомогою платформи GPIU (електронний ресурс дослідження глобального поширення АБР у світі) вдалося з'ясувати, що полірезистентність (наявність резистентності до трьох і більше антибіотиків) сьогодні відзначається у більш ніж половини пацієнтів з інфекційною патологією сечових шляхів. Під час аналізу таких показників за окремими країнами найбільш критичною ситуація з полірезистентністю виявилася у Пакистані, де її показник становив близько 90%. В Україні множинна лікарська стійкість до антибіотиків досягає 50% (Z. Tandogdu та співавтори, 2016) [8].

З огляду визначеного сам діагноз ІСШ постає неоднозначною, експансивною, зловживаною діагностикою, яка може призвести до вираженого, шкідливого перевантаження антибіотиками (Т.Е. Finucane, 2017). Щорічно тільки у США понад 7 млн людей із симптомами ІСШ звертаються по спеціалізовану медичну допомогу, причому на них припадає близько 15% усіх призначень антибіотиків. Аналогічна статистика притаманна й країнам Європи [4]. Так, наприклад 60% призначення антибіотиків лише в одній Німеччині було визнано помилковим (WirtschaftsWoche June 23, 2014: «Biologische Brechstangen» («Biological Crowbars»)).

Досить часто виявлена бактеріурія чи то лейкоцитурія є визначальним критерієм у трактуванні діагнозу ІСШ у терапевтичній практиці й призначенні антибактеріального препарату (АБП). Сама ж користь від такого лікування досить сумнівна, бо бактеріурія, лейкоцитурія набувають персистуючого перебігу, або рецидивують спонтанно [3]. Прийнята донедавна стандартна тактика лікування безсимптомної бактеріурії антибактеріальними препаратами у більшості пацієнтів визнана експертами бездоказовою [2].

Чутливі діагностичні тести сьогодні демонструють, що здорові сечові шляхи є об'єктом поширеного складного мікробного співтовариства. Розпізнавання цього мікробіома неможливе з використанням стандартних культур на основі агару.

Стандартний протокол культурального дослідження сечі призначений для швидкого визначення деяких груп відомих уропатогенів, зокрема найбільш поширеного з них – *Escherichia coli*. Рутинне бактеріологічне дослідження не передбачає виділення бактерій, які вимагають спеціальних поживних середовищ, ростуть повільно, не стійкі до кисню або присутні в малій кількості (<10³ КУО/мл). Підтвердженням інфекційної природи захворювань сечового тракту вважається виявлення у порції зібраної або отриманої катетером сечі у чоловіків >10⁴ КОЕ/мл (колонієутворюючих одиниць кишкових палички), у жінок >10⁵ КУО/мл [1, 8].

Згідно з результатами триразового бактеріологічного дослідження російських колег, у 2014 р. було підтверджено різні варіанти аеробно-анаеробних асоціацій мікроорганізмів у сечі здорових жінок (24) і чоловіків (28). У 100% випадків було виявлено різні варіанти багатокомпонентних аеробно-анаеробних асоціацій мікроорганізмів. Спектр виділених із сечі мікроорганізмів був досить широкий і варіабельний. В обстежуваних жінок кількість асоціантів у сечі варіювався від 3 до 10, у чоловіків – від 6 до 9, а також був індивідуальний – у кожного обстежуваного в сечі виявлено оригінальний спектр мікроорганізмів, що не повторювався у жодному іншому випадку. Домінуючими кластерами у сечі жінок були коагулазонегативні стафілококи, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.; у чоловіків – коагулазонегативні стафілококи, *Corynebacterium* spp., *Eubacterium* spp. Рівень бактеріурії для аеробів в обох групах становив 10² КУО/мл, для більшості анаеробів ≥10³ КУО/мл [2].

Застосування технології секвенування ділянки гена 16S рибосомальної РНК мікроорганізмів американськими колегами Wolfe et al. у 2012 році продемонструвало, що мікробіом сечі істотно відрізняється у різних індивідумів як у нормі, так і при патології. Тобто було показано, що уробіом індивідуальний, залежить від віку та статі, змінюється протягом життя та головно – сеча у здорової людини не стерильна. При цьому у здорової жінки характеризується переважанням флори *Lactobacillales*, *Prevotella* та *Gardnerella*, у чоловіків – *Corynebacterium*. Кількість виявлених таксономічних одиниць для окремих зразків сечі істотно варіював у діапазоні від 20 до 500. Було визнано, що сечостатеві шляхи у чоловіків заселяють до 2–3% мікробіоти всього організму, а в жінок – до 9–12% [9, 15].

Отже, припущення стосовно стерильності сечі виявилось помилковим. Таким чином, сучасні клінічні і фундаментальні молекулярні дослідження повністю змінили наше уявлення про безсимптомну бактеріурію (ББ). Зараз ББ вважається в цілому доброякісним захисним станом, стандартом наголошено не лікувати ББ взагалі, а особливо у молодих жінок із рецидивним перебігом ІСШ, як це показано Cai et al. (2012). Винятком є вагітні та пацієнти, які мають отримати інвазивне втручання на сечовивідних шляхах [2, 12]. У нашій країні наказ МОЗ України № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» регламентує скринінг на бактеріурію вагітних у I триместрі з обов'язковою санацією у випадку її виявлення.

На сьогодні вважається визнаним, що мікробіом слизових оболонок відіграє захисну функцію за рахунок антагонізму по відношенню до чужорідних бактерій (конкуренція за поживні речовини, ділянки адгезії), підтримання напруженості місцевого імунітету (продукція бактеріоцинів), запобігання утворенню біоплівки [11, 13]. Але незважаючи на те, що протективні властивості безсимптомної бактеріурії практично не піддаються сумніву, безліч аспектів цього феномену ще залишаються невивченими. Терапія антибіотиками змінює мікробіом і порушує симбіоз між мікро- та макроорганізмом, сприяє біоплівковим утворенням, селекції резистентних штамів й відповідно – рецидивному перебігу.

З цієї точки зору більшість людей, які отримують АБП для лікування неускладненої ІСШ, швидше за все її не потребують. Звичайно таке положення щодо застосування АБТ не стосується таких загрозливих станів, як пієлонефрит і уросепсис.

Стратегія управління антибіотикорезистентністю у лікуванні ІСШ, або де шукати механізми впливу

На сьогодні активно вивчаються процеси, що відбуваються на поверхні слизової оболонки сечових шляхів при взаємодії з мікроорганізмами. Результатом такої взаємодії може бути або поява каскаду запальних реакцій і розвиток яскравої клінічної картини інфекції сечових шляхів, або формування безсимптомної бактеріурії (власного нормального мікробіому сечі) [13, 15].

Результат у кожного індивідуума буде залежати від трьох складових:

- особливостей мікроорганізму (його факторів патогенності, зокрема наявність фімбрії кишкової палички 1-го типу: волоссяподібні структури на поверхні бактерій, що здатні забезпечити взаємодію і проникнення бактерій в уротелій),
- вираженості імунної відповіді макроорганізму (зокрема рівень експресії толл-подібних рецепторів (TLR) та пов'язана з цим інтенсивність запальної відповіді на дію мікроорганізму),
- особливостей взаємного впливу один на одного – мікро- і макроорганізму.

На останній фактор особливо впливає мікробіомний гоєостаз [7].

TLR – важливий фактор вродженого імунітету, це особливі клітинні структури, розташовані на мембрані клітин в усіх органах і системах. TLR розпізнають консервативні структури патогенів та запускають каскад вродженої імунної відповіді. Передача сигналу після розпізнавання патогену ініціюється з домену TLR-Toll / інтерлейкін-1 (TIR). Після активації TLR запускається спільний шлях, який зі свого боку призводить до активації експресії генів безлічі цитокінів, що беруть участь у запаленні. На сьогодні описано 11 видів TLR, кожен з яких розпізнає певні ліганди на поверхні патогенів [1, 11]. У процесі взаємодії мікробів з уротелієм беруть участь TLR 4, 5 і 11-го типів.

До сьогодні повністю не вивчені механізми вироблення тих чи інших цитокінів при взаємодії того чи іншого збудника з клітинами сечових шляхів, але передбачається, що тканинний тропізм і фактори вірулентності визначають відмінності в експресії цитокінів при різній локалізації інфекційного процесу у сечових шляхах. Наприклад, ізоляти уропатогенної кишкової палички, виділені при пієлонефриті, мають один набір вірулентних генів, а штами, виділені при циститі, – зовсім інший [16].

Дані експериментальних досліджень механізмів розвитку хронічного циститу засвідчили, що інтенсивність вродженої відповіді організму на інфікування визначає тяжкість захворювання і схильність до рецидивів [15, 16]. X. Yin та співавтори (2006) описали несприятливий вплив недостатньої експресії TLR 4, 5

і 11-го типів під час перебігу експериментального циститу [16]. У той самий час низка досліджень констатує, що більш низькі рівні експресії TLR можуть захищати організм від тяжких форм ІСШ з надмірною імунною відповіддю. Наприклад, у дітей із безсимптомним перебігом бактеріурії виявлено більш низькі рівні експресії TLR4, ніж у дітей без такої [16, 17].

Отже, при відсутності балансу механізмів вродженої імунної відповіді на патогени негативні наслідки може мати як ослаблена імунна відповідь (при цьому не відбувається адекватної елімінації патогенів із сечових шляхів, а навпаки – йде патологічне розмноження патогенів), так і надмірно сильна відповідь (сприяє вираженому запаленню і пошкодженню тканин) [8, 14].

Результати останніх досліджень свідчать про те, що адаптивна еволюція бактерій визначається характеристиками середовища макроорганізму і спрямована у бік коменсалізму, а не вірулентності, сприяючи безсимптомній колонізації сечового міхура. На сьогодні дослідження спрямовані на виявлення механізмів, за допомогою яких різні господарі персоналізують свою мікробіоту на геномному рівні [7]. Так, в одному дослідженні було доведено, що непатогенні штами *E.coli* набули здатність уникати фактори вродженої імунної відповіді макроорганізму і забезпечувати сприятливе середовище проживання [9]. N. Lutaу та співавтори (2013), вивчаючи експериментальну модель інфікування *in vitro* непатогенним штамом *E.coli* 83972, показали виражене пригнічення бактерією транскрипції РНК-залежної полімерази II (Pol-II) у нирках, сечовому міхурі та кишечнику, у той час як патогенний штам *E.coli* CFT073 активував транскрипцію РНК-залежної полімерази II й запустив розвиток запалення [9, 10].

Отже, здоровий баланс взаємовідносин мікро- і макроорганізму за неможливості повної елімінації мікроорганізму має бути спрямованим на формування коменсалізму, а не запалення. Безумовно, стійкість цього балансу багато в чому детермінована генетично. Однак наявні дані диктують клініцистам необхідність пам'ятати про мікробіом сечових шляхів і дотримуватися тактики його збереження під час ведення пацієнтів з ІСШ.

Перспективні напрямки безпечного лікування ІСШ

Сучасні уявлення взаємодії організм-патоген зумовлюють появу нових терапевтичних підходів. Можливість впливу на інтенсивність відповіді макроорганізму, а також на шляхи взаємодії макро- і мікроорганізму вважається на сучасному етапі найбільш перспективним напрямком у лікуванні ІСШ, націленому на стримування розвитку резистентних до терапії штамів патогенів, більш того, лояльного до мікробіома сечі [7, 10].

Перспективні клінічні дослідження продемонстрували, що антибактеріальна терапія не знижує поширеність безсимптомної бактеріурії, частоту пієлонефриту з рубцевим ураженням паренхіми нирок, не приносить користі здоров'ю більшості пацієнтів [1, 2], тому скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії показані тільки серед обмежених груп населення – у вагітних та пацієнтів з травматичними урологічними операціями [1, 3].

Згідно з наявними на сьогодні результатами досліджень, діти раннього віку з міхурово-сечовидним рефлюксом, реципієнти ниркового трансплантата, пацієнти з ослабленим імунітетом (наприклад, після хіміотерапії), пацієнти зі стійкою бактеріурією після видалення уретрального катетера, імовірно, можуть мати переваги від антибактеріальної терапії безсимптомної бактеріурії, однак докази недостатньо сильні, щоб на їхній основі створити офіційні рекомендації [17].

Оскільки дані численних досліджень свідчать про те, що мікробіом сечових шляхів відіграє захисну роль [7], у

той час як надмірне і нераціональне використання антибіотиків, спрямоване на знищення всіх мікроорганізмів сечових шляхів, призводить до порушення мікробіому сечі й може стати причиною розвитку свого роду антибіотик-асоційованої ІСШ – еквіваленту інфекції *Clostridium difficile* у кишечнику [8].

У роботах показано, що при неускладненій ІСШ, циститі, нейрогенному сечовому міхурі, міхурово-сечоводному рефлюксу у дітей у багатьох випадках можна уникнути застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії і використовувати альтернативні заходи [4, 14]. Замість боротьби з мікроорганізмами в даній ситуації раціональніше впливати на локальну запальну реакцію організму, зберігаючи при цьому захисну мікробіоту. Також і під час профілактики рецидивуючої інфекції сечовивідних шляхів рекомендується застосовувати тактику, щадну по відношенню до мікробів сечових шляхів: використовувати фітопрепарати, а особливо засоби, що впливають на механізми вродженої імунної відповіді – бактеріальні лізати. Ця концепція толерантності організму націлена на розвиток його стійкості до патогенів.

Мікробіота взаємодіє із вродженою імунною системою усіх органів і систем, особливо з кишечником і шкірою. Незважаючи на недостатню кількість даних про взаємодію мікробіому сечових шляхів з вродженою імунною системою, цілком ймовірно, що такі взаємодії мають місце [7]. Це означає, що нормальний мікробіом сечі вносить вклад у підтримку не тільки гомеостазу сечових шляхів, а й усього організму в цілому.

Отже пацієнт із рецидивним перебігом ІСШ потребує допомоги у напрямку активної стимуляції специфічного імунітету, підвищення захисних сил організму й десенсибілізації до збудника і продуктів його розпаду. Таким завданням відповідає пероральне застосування офіційних вакцинних засобів проти основних збудників ІСШ, як наприклад препарат чеського виробництва Уривак (компанія Bioveta).

Пероральні вакцини – лізати з інактивованих штамів уропатогенів. Лізати – це продукти розщеплення бактеріальних клітин на фрагменти, до складу яких входять фрагменти клітинної стінки бактерій і їх внутрішньоклітинного вмісту. Лізати не можуть викликати запальну реакцію, тому що не є живими мікроорганізмами, однак розпізнаються цілком однозначно рецепторами імунних клітин як загроза до розвитку захворювання. Вони стимулюють В-лімфоцити і NK-клітини у перових бляшках кишечника, а також секрецію IgA, приводячи до більш високих рівнів sIgA сечі. Бактеріальні лізати мають низьку специфічних властивостей на всіх стадіях імунної відповіді, завдяки яким ефективність їхнього застосування виявляється високою. Механізм дії полягає у стимуляції процесів фагоцитозу і презентації антигену, посилення продукції протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ТРФ), розвитку ад'ювантного ефекту. При цьому механізм дії виявляється фізіологічним, позаяк бактеріальні лізати стимулюють власні реакції організму на вплив антигену і не викликають непотрібних додаткових ефектів. Поряд з продукцією специфічних антитіл до збудників вони стимулюють також неспецифічний імунітет – підвищується продукція секреторного IgA, інтерлейкіну-1 і α -інтерферону, цитокінів, NK-клітин, клітин макрофагально-фагоцитарної системи та ін. [10, 14]. Останні, зі свого боку, посилюють надходження імунокомпетентних клітин у вогнище запалення, сприяючи вирішальному запальному процесу.

Бактеріальні лізати ідеально підходять для лікування ІСШ як у дорослих, так і у дітей, позаяк вони не завдають шкоди мікрофлорі, практично не викликають побічних реакцій і добре поєднуються за потребою з іншими лікарськими засобами: жарознижувальними, уросептиками, фітопрепаратами, антибіотиками. При лікуванні неускладнених ІСШ вони допомагають зовсім уникнути застосування

антибіотиків. Імуномодулятори на основі лізатів бактерій ефективні на будь-якій стадії хвороби: їх можна використовувати і в розпал захворювання, і як профілактичний засіб [10]. Отже, клінічний ефект бактеріальних імуномодуляторів спрямований на зниження числа і тяжкості загострень інфекційних епізодів.

Урологічна вакцина Уривак – це сучасна розробка провідних європейських експертів-мікробіологів Університету Палацького (Оломоуц, Чехія) та Університету Масарикова (Брно, Чехія). Були виділені чисті лінії патогенів від пацієнтів з тяжкими і/або рецидивуючими ІСШ, резистентними до етіотропної терапії, що пройшли високий ступінь очищення й інактивації збудників методами заморожування, ліофілізації і гомогенізації.

Уривак містить оригінальні інактивовані штами 6 типових збудників урологічних захворювань (пієлонефриту, циститу, уретриту):

- *P.acnes* (CCM 7083),
- *Klebsiella pneumoniae* (CCM 7589),
- *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590),
- *Enterococcus faecalis* (CCM7591),
- *Escherichia coli* (CCM 7593),
- *Proteus mirabilis* (CCM 7592).

Унікальний склад продуктів має патентний захист у 80 країнах світу згідно з Будапештської системи депопування мікроорганізмів (Catalog of Cultures of Microorganisms).

Ця вакцина належить до механічних лізатів, тобто із збереженою структурою антигенів бактеріальної стінки, що підвищує їхню імуногенність, синтез s-IgA і забезпечує більш повноцінну опсонізацію – поглинання і знищення патогенних мікроорганізмів фагоцитами. Взаємодія бактеріальних антигенів з TLR-рецепторами на поверхні дендритних клітин призводить до дозрівання, активації дендритних клітин і їхньої міграції у лімфатичні вузли. Дендритні клітини презентують антигени Т-і В-клітин, що супроводжується синтезом цитокінів, диференціюванням Т-хелперів. Надалі відбувається проліферація В-клітин у плазматичні клітини, які синтезують специфічні імуноглобуліни, особливо IgA і s-IgA, що повертаються і захищають слизові оболонки. Фагоцити і ЕК-клітини знищують патогени [10]. Даний механізм дії дозволяє знизити частоту, тривалість і тяжкість інфекційних захворювань сечовидільної системи, не порушує мікробіом сечі, запобігає утворенню резистентності.

Уривак має зручний режим дозування: перорально 1 капсула 1 раз на добу натщесерце, 10 днів, 20 днів перерва. Стандартний курс вакцинації триває 3 міс, при тривалих рециди-

вах можливе застосування протягом 6 міс. Після завершення курсу терапії формується імунологічна пам'ять. Препарат може застосовуватися у дорослих і дітей старше 7 років.

Так, за результатами проспективного багатоцентрового дослідження (М. Hanuš і співавт., 2015), за участю 106 пацієнтів у 5 клінічних центрах Чеської Республіки підтвердили, що використання Уривака курсом 6 міс дозволило достовірно ($p=2,2 \times 10^{-16}$) зменшити кількість загострень запальних захворювань сечових шляхів як під час лікування, так і після його завершення (з 4,217 інфекційних атак по медіані до 0,292 у фіналі дослідження). Терапія Уриваком сприяла швидкому регресу клінічних проявів у 85% хворих під час лікування, при цьому у 70,8% пацієнтів симптоми були відсутні навіть після закінчення його вживання. Використання Уривака дозволило скоротити потребу в призначенні антибактеріальних засобів, досягти високої мікробіологічної ефективності (77%) і зберегти гарне самопочуття у пацієнтів після завершення лікування [18].

Препарат може бути показаний до застосування дорослим і дітям з 7 років, які мають повторні епізоди інфекції сечового тракту (понад 2 рази протягом півроку або 3 рази на рік), нейрогенний сечовий міхур, уретральний синдром навіть при «стерильній» сечі, безсимптомній бактеріурії. А також з метою профілактики ІСШ у групах ризику (жінки, дівчатка із запаленням статевих органів, діабетики, менопаузальний вік, у разі тривалої катетеризації сечового міхура, жінки із безсимптомною бактеріурією, які планують вагітність, попередні інфекції сечового тракту та ін).

ВИСНОВКИ

1. Значна поширеність й нечітка дефініція інфекції сечових шляхів (ІСШ) призвели до недоцільно частого призначення антибактеріальної терапії й селекції резистентних штамів уропатогенів.
2. Реальна загроза здоров'ю пацієнта вимагає застосування альтернативних засобів у лікуванні й профілактиці ІСШ.
3. Доказово ефективним і безпечним є застосування у дорослих і дітей офіційної полікомпонентної вакцини Уривак (Чехія, Bioveta), яка призводить до клінічного й бактеріологічного одужання пацієнта у більшості випадків, запобігає антибіотикорезистентності й іншим ускладненням персистуючої інфекції.
4. Препарат рекомендовано до застосування дорослим і дітям з 7 років з метою лікування й профілактики ІСШ за призначенням лікаря загальної сімейної практики, педіатра або вузького спеціаліста (уролога, нефролога, гінеколога).

Вопросы рационального использования антибиотиков в лечении инфекции мочевых путей и стратегия управления антибиотикорезистентностью Т.В. Будник

В статье акцентировано внимание на злоупотреблении антибактериальными препаратами у пациентов с инфекцией мочевых путей как среди взрослого населения, так и у детей. В эру масштабной антибиотикорезистентности такая тактика не только неэффективна для пациента, но и губительна для популяции в целом. Оптимальным клиническим решением представляется стратификация пациента с инфекцией мочевых путей для назначения антибиотика или применения другого альтернативного средства с доказательной эффективностью, например официнальная урологическая вакцина Уривак.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, антибиотикорезистентность, урологическая вакцина, Уривак.

The issue of rational use of antibiotics in the treatment of urinary tract infection and the strategy of antibiotic resistance management T.V. Budnik

The article focuses on the abuse of antibacterial drugs in patients with urinary tract infections, both in the adult population and in children. In today's era of large-scale antibiotic resistance, such tactics are not only ineffective for the patient, but also detrimental to the population as a whole. The optimal clinical decision is stratification of the patient with urinary tract infections for the appointment of an antibiotic or the use of another alternative with proven efficacy, such as official urological vaccine Urivac.

Key words: urinary tract infection, antibiotic resistance, urological vaccine, Urivac.

Сведения об авторе

Будник Татьяна Васильевна – Кафедра нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)205-49-46

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмураева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. Медицинский совет, 2017, 19: 162-167.
2. Коган М. И., Набока Ю. Л., Ибишев Х. С., Гудима И. А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине // Урология. – 2014. – № 5.
3. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. Paediatr Child Health, 2014 Jun, 19(6): 315-2.
4. Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. J Am Geriatr Soc, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
5. Curtiss N, Balachandran A, Krska L, Peppiatt Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jun 18 228: 126-129.
6. Komesu YM, Richter HE, Carper B, Dinwiddie DL, Lukacz ES, Siddiqui NY, Sung WW, Zyczynski HM, Ridgeway B, Rogers RG, Arya LA, Mazloomdoost D, Gantz MG. The urinary microbiome in women with mixed urinary incontinence compared to similarly aged controls. Int Urogynecol J. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00192018-3683-6. [Epub ahead of print].
7. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? Front Cell Infect Microbiol, 2016 Jul 27, 6: 78.
8. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. Escherichia coli: an old friend with new tidings. FEMS Microbiol Rev, 2016 Jul 1, 40(4): 437-463.
9. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knobloch S., Suh M.J., Huang S.T., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., Torralba M., Nelson K.E., Groah S.L. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. J Transl Med 2012; 10: 174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174
10. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. Mucosal Immunol 2013; 6(6): 1041–1053. DOI: 10.1038/mi.2013.72
11. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. Kidney Int 2009; 75(11): 1153–1165. DOI: 10.1038/ki.2009.73
12. Shin K., Lee J., Guo N., Kim J., Lim A., Qu L., Mysorekar I.U., Beachy P.A. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. Nature 2011; 472(7341): 110–114. DOI: 10.1038/nature09851
13. Hicks R.M. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. Biol Rev Camb Philos Soc 1975; 50: 215–246.
14. Darouiche R.O., Hull R.A. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. Clin Infect Dis 2012; 55: 1400–1407. DOI: 10.1093/cid/cis639
15. Wolfe A. J., Brubaker L. «Sterile Urine» and presence of bacteria // European Urology, 2015 / www.sciencedirect.
16. Lewis D.A., Brown R., Williams J. et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults // Front. Cell Infect. Microbiol. 2013; 3: 41.
17. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. Eur Urol, 2014 Dec 1. pii: S03022838(14)01181-6.
18. Miroslav Hanuš, Michaela Matoušková Vlasta Králová, Jan Hiblbauer jr., Jakub Szewczyk, Radek Sýkora, Riad Sabra, Peter Tomašík, Jiří Paseka / Imunostimulace polybakteriálním lyzátem (Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest // Česká urologie, 2015 (roč. 19), číslo 1.

Статья поступила в редакцию 12.02.2019