

Неосложненная инфекция мочевыводящих путей: длительный прием нитрофуранов для профилактики рецидивирования

Non-complicated urinary tract infections: long-term intake of nitrofurans for recurrence prevention

V.I. Voshula, A.I. Vilyuha

Recurrence prevention is an important task in patients with recurrent urinary tract infection (UTI). The necessity for the long-term protection of the urinary tract led to the selection of the medicaments from the group of nitrofurans based on the information about high susceptibility of the bacteria being the causative agents of the UTI, and about the presence of the resistant stamms of *Oxalobacter formigenes*.

The aim of the study was to estimate the efficacy of furasidine for antimicrobial prevention of the recurrent non-complicated UTI in women.

Study group included 50 patients, control group – 40. After the treatment due to active infection patients of the study group received Furamag 50 mg 1 capsule once a day for 3 months as prevention. Control group received no treatment. Follow-up visits were done at 4, 8, 12, 24 and 48 weeks. Mean age of the patients in study group was 34±9.5 years, in control group – 33±8.8 years. It was shown, that the main ethiological role in the UTI development had *E. coli* and *Enterococcus faecalis*. *E. coli* sensitivity to nitrofurans was 100%, *Enterococcus faecalis* sensitivity was 88%.

The results obtained let us state, that furasidine intake was able to effectively prevent the UTI recurrence in patients of the study group when compared to the control group. This information was confirmed statistically starting from the week 8 of the follow-up, given that the results at 1 year were excellent in the study group (RR=0,4 [95% CI:0,2788-0,5740, Z=4,973], P < 0,0001).

В.И. Вошула, А.И. Вилуха

Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО)

Несмотря на новые данные по этиопатогенезу неосложненной инфекции мочевыводящих путей (ИМП) вопросы предупреждения рецидивов являются наиболее важными клиническими задачами в лечении пациентов с этой проблемой. Реинфицирование и релапс – основные моменты, обеспечивающие возникновение рецидива и большое число обращений к врачам по поводу частого обострения цистита [1]. Многочисленные работы по различным медицинским специальностям, в том числе молекулярной биологии, генетике, микробиологии и иммунологии, внесли существенный вклад в понимание причин и механизмов развития заболевания, но, к сожалению, пока не привели к радикальному изменению в подходах к выбору лечения, направленного на предупреждение рецидивов [2, 3, 4].

К настоящему моменту обсуждаются следующие направления профилактического лечения:

- 1) использование противомикробных препаратов – антибиотики и уроантисептики;
- 2) применение фитопрепаратов;
- 3) употребление экстракта клюквы (проантоцианидин А);

- 4) иммунотерапия;
- 5) применение пробиотиков в постменопаузальном периоде [5].

Необходимость длительной противомикробной защиты мочевыводящих путей привела нас к выбору препаратов нитрофуранового ряда, исходя из полученных данных о высокой чувствительности к ним штаммов, вызывающих ИМП [3, 4]. Помимо этого в недавно опубликованной работе Lange JN. et al. продемонстрирована устойчивость штаммов *Oxalobacter formigenes* к нитрофуранам и высокая чувствительность к различным антибиотикам (табл. 1) [6].

Длительный прием антибиотиков для профилактики ИМП невозможен так же из-за высокого риска развития мочекаменной болезни, а наличие штаммов *Oxalobacter formigenes*, устойчивых к нитрофуранам, делает эту группу препаратов единственной для проведения длительной противомикробной терапии [7]. Этот факт повышает шансы пациента на устойчивую и длительную ремиссию и снижает риск развития оксалатных камней в почках, которые образуются из-за увеличения всасывания оксалата при дисбактериозе кишечника на фоне длительного приема антибиотиков.

Таблица 1. Чувствительность различных подтипов *Oxalobacter formigenes* (minimum inhibitory concentration) к противомикробным препаратам [6]

Антибиотик	Подтипы <i>Oxalobacter formigenes</i>			
	HC1	Va3	CC13	OxK
Азитромицин	0,5	0,25	0,5	0,5
Ципрофлоксацин	6	6	3	3
Кларитромицин	19	19	19	19
Клиндамицин	32	16	8	16
Доксициклин	0,5	0,06	0,25	0,06
Гентамицин	125	500	250	68
Левовфлоксацин	2	1	4	0,5
Метронидазол	100	1,25	25	25
Нитрофураны	128	256	Resistant	256
Тетрациклин	4	4	2	2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цель работы – исследование эффективности капсул фуразидина для антимикробной профилактики рецидивирующих неосложненных инфекций нижних мочевых путей (N30.2) у женщин.

В открытое проспективное исследование были включены пациентки согласно следующим критериям:

- женщины в возрасте 18 – 65 лет, обратившиеся к врачу с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание (с обострением неосложненной инфекции нижних мочевых путей);
- обязательное наличие в анамнезе рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (>2 эпизодов инфекция нижних мочевых путей в течение последних 6 месяцев, либо ≥ 3 эпизодов в течение последнего года);
- положительный тест мочи, определяемый как $\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции (или положительный нитритный тест+лейкоцитурия);
- отсутствие профилактического лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последнего года.

Критериями исключения являлись:

- клинические признаки инфекции верхних мочевых путей (боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка $>38^\circ\text{C}$, положительный симптом поколачивания);
- использование мочевого катетера;
- беременность, кормление грудью;
- интерстициальный цистит;
- постлучевой цистит;
- туберкулез органов мочеполовой системы;
- мочекаменная болезнь;
- сахарный диабет;
- иммунодефицитные состояния;
- опухоли мочеполовых органов;
- почечная недостаточность;
- аномалии мочевых путей;
- операции на мочеполовых органах;
- непереносимость нитрофуранов в анамнезе;
- сопутствующая антибактериальная терапия;
- нарушение биоценоза влагалища.

В исследуемую группу включено 50, в контрольную группу – 40 пациенток с рецидивирующей неосложненной инфекцией мочевых путей. Пациентки были распределены по двум группам ме-

тодом адаптивной рандомизации.

После купирования обострения пациентки получали профилактическое лечение Фурамагом 50 мг по 1 капсуле один раз в день (на ночь) в течение 3-х месяцев. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводилось на 4, 8, 12, 24 и 48 неделе после включения в исследование.

При статистической обработке была проведена проверка нормальности распределения экспериментальной и контрольной группы по возрасту и результатам бактериологического исследования мочи с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение достоверности различия относительных величин проводили с определением доверительных границ относительных величин со степенью вероятности безошибочного прогноза ($p = 95\%$). Для изучения ожидаемого числа эпизодов клинического рецидивирования в год (expected UTIs per year) рассчитывали частоту рецидивирования (Recurrence Interval) [8]. При сравнении числа рецидивов в исследуемой и контрольной группе рассчитывали показатель RR (Relative Risk), являющийся отношением пропорций случаев с положительным исходом в двух группах.

В простом сравнении между экспериментальной и контрольной группами: RR = 1 означает, что нет разницы в риске между двумя группами;

RR < 1 означает, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной;

RR > 1 означает, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе было 50 пациенток в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст $34 \pm 9,5$ года. Контрольную группу составили 40 пациенток в возрасте 20 – 65 лет, средний возраст $33 \pm 8,8$ года.

Спектр микроорганизмов, выделенных при исследовании мочи на бактериологическом анализаторе “АВТ-expression” (“BioMérieux”, Франция) в исследуемой группе представлен на рисунке 1, в контрольной – на рисунке 2.

Чувствительность выделенных изолятов *Escherichia coli* к нитрофуранам по двум группам в исследовании составила 100%, а чувствительность к нитрофура-

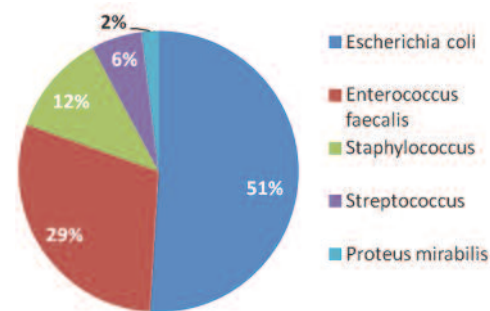


Рис. 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из мочи больных исследуемой группы

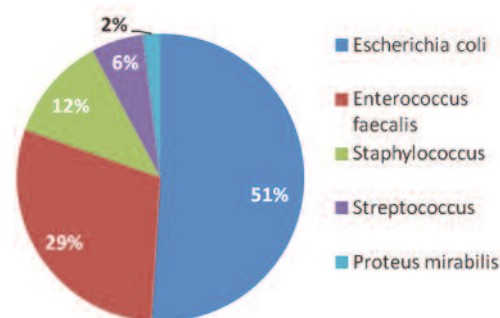


Рис. 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из мочи больных контрольной группы

нам выделенных изолятов *Enterococcus faecalis* - 88%.

При проверке однородности сравниваемых групп по возрасту $\lambda = 0,21 < 1,358 = \lambda_a$, и по спектру выделенных микроорганизмов $\lambda = 0,094 < 1,358 = \lambda_a$, что позволяет утверждать, что исследуемая и контрольная группы не отличаются по возрасту и спектру выделенных микроорганизмов ($p < 0,05$).

На четвертой неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП было 4 (8,0%) пациентки, 46 (92,0%) продолжили прием препарата и наблюдение. Из контрольной группы по этой же причине было 8 (20,0%) пациенток и продолжили наблюдение 32 (80,0%) пациентки. Для данного периода наблюдения (4 недели = 1 месяц = 0,083 года) в исследуемой группе $RI = 0,021$, а в контрольной группе $RI = 0,01$ ($p = 0,8682$), $RR = 0,40$ [95% CI: 0,1297-1,2332, $Z = 1,595$] $p = 0,1107$. Полученные данные показывают отсутствие различий в возникновении рецидива по двум сравниваемым группам за первый месяц наблюдения.

При контроле на восьмой неделе в исследуемой группе нет выбывших пациенток, все 46 (92,0%) пациентки продолжили прием препарата и наблюдение. Из контрольной группы по причине рецидива ИМП было 4 (10,0%) пациентки, продолжили наблюдение

28 (70,0%) пациенток. Для данного периода наблюдения (от 4 до 8 недели = 1 месяц = 0,083 года) в исследуемой группе $RI=0$, а в контрольной $RI = 0,021$ ($p = 0,9917$), $RR = 0,078$ [95% CI:0,0043-1,4005, $Z = 1,731$] $p = 0,0834$, что по-прежнему свидетельствует об отсутствии различий между группами сравнения на втором месяце наблюдения.

К моменту окончания приема Фурамага в исследуемой группе **на 12-й неделе** из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 2 (4,0%) пациентки и продолжили наблюдение 44 (88,0%) пациентки. За этот период из контрольной группы по причине рецидива ИМП вышло 6 (15,0%) пациенток, продолжили наблюдение 22 (55,0%) пациентки. Для данного периода наблюдения (от 8 до 12 недель = 1 месяц = 0,083 года) в исследуемой группе $RI=0,042$, в контрольной $RI=0,014$ ($p = 0,7633$), $RR = 0,2029$ [95% CI:0,0439-0,9369, $Z = 2,044$] $p = 0,041$. Таким образом, за третий месяц наблюдения различия в пользу пациентов, получающих противомикробное лечение с целью профилактики рецидивов ИМП можно считать статистически достоверными.

В периоде наблюдения **до 24-й недели** из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 5 (10,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 39 (78,0%) пациенток. В контрольной группе за этот временной промежуток по причине рецидива ИМП вышло 15 (37,5%) пациентки и продолжили наблюдение 7 (17,5%) пациенток. Для данного периода наблюдения (от 12 до 24 недели = от 3 до 6 месяцев = 0,25 года) в исследуемой группе $RI=0,05$ а в контрольной $RI=0,017$ ($p=0,7633$), $RR=0,1667$ [95% CI: 0.0696-0.3991, $Z=4,022$] $p=0,0001$. За данный период различия в риске возникновения рецидива существенно выше в контрольной группе, по сравнению с исследуемой.

Аналогичные результаты отмечены и на момент окончания периода наблюдения **на 48-й неделе**, где из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 8 (16,0%) пациенток, и продолжили наблюдение 31 (62,0%) пациентка. За этот же период из контрольной группы вышло 5 (12,5%) пациенток и 2 (5,0%) пациентки продолжили наблюдение. Для данного периода наблюдения (от 24 до 48 недели = 6 месяцев = 0,5 года) в исследуемой группе $RI = 0,063$, а в контрольной $RI = 0,1$ ($p = 0,7415$), $RR = 0,2872$ [95 % CI:0,1323-

0,6236, $Z = 3,154$] $p = 0,0016$.

Статистическая значимость различий не позволяет сомневаться в преимуществе пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной по риску развития рецидивов начиная с 12-й недели наблюдения, когда различия в пользу приема Фурамага становятся статистически значимыми и до 24-48-й недели, когда эти различия уже существенно значимы.

На всех контрольных точках обследования пациенток не получено различий ожидаемого числа эпизодов клинического рецидивирования в год – по всем периодам для RI достоверность различий $p > 0,1$.

При проведении статистического анализа по этапам проведения исследования были использованы данные как по численности групп и числу рецидивов за указанные временные промежутки, так и данные с нарастающим итогом.

Данные четырехнедельного наблюдения аналогичны данным, представленным выше. Для периода наблюдения **от начала исследования до 8-й недели** (2 месяца=0,167 года) в исследуемой группе $RI=0,041$ в контрольной группе $RI=0,014$ ($p = 0,8823$). $RR=0,2667$ [95% CI:0,0931-0,7639, $Z=2,462$] $p=0,0138$. За это время наблюдения различия можно принять как статистически значимые в пользу пациентов исследуемой группы, принимающих Фурамаг. Для периода наблюдения **от начала исследования до 12 недель** (3 месяца = 0,25 года) в исследуемой группе $RI = 0,042$ в контрольной группе $RI=0,0014$ ($p = 0,8928$), $RR=0,2667$ [95% CI:0,1168-0,6086, $Z=3,140$] $p=0,0017$. За этот временной промежуток уже наблюдаются существенные статистические различия, которые сохраняются в периоде наблюдения **от начала исследования до 24 недель** (6 месяцев = 0,5 года) в исследуемой группе $RI=0,045$ и в контрольной группе $RI=0,015$ ($p = 0,8866$), $RR = 0,2667$ [95% CI:0,1552-0,4581, $Z=4,788$] $p < 0,0001$ и для периода наблюдения **от начала исследования до 48 недели** (12 месяцев = 1,0 год) в исследуемой группе $RI = 0,052$ в контрольной группе $RI=0,026$ ($p = 0,8928$), $RR=0,4000$ [95% CI:0,2788-0,5740, $Z=4,973$] $p < 0,0001$.

За время проведения исследования пациентки не предъявляли жалоб на непереносимость препарата и не прекращали прием Фурамага из-за побочных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, следует отметить, что проблема рецидивирующей ИМП актуальна для женщин всех возрастных групп, но, преимущественно, она актуальна в молодом и среднем возрасте. Так, средний возраст женщин в исследуемой группе составил $34 \pm 9,5$ лет, а в контрольной – $33 \pm 8,8$.

Представленные в работе результаты наглядно демонстрируют высокую роль *Escherichia coli* в этиологии ИМП у женщин. В исследовании она выделена в 51% случаев в исследуемой группе и в 50% в контрольной. Следует отметить, что при рецидивирующей инфекции, а в исследовании были отобраны пациентки именно с рецидивирующей инфекцией, достаточно велика этиологическая роль *Enterococcus faecalis*: 29% в исследуемой и 35% – в контрольной группе. На протяжении длительного времени сохраняется высокая чувствительность возбудителей ИМП к нитрофуранам. Так, по представленным данным, чувствительность выделенных изолятов *Escherichia coli* к нитрофуранам по двум группам в исследовании составила 100%, а чувствительность к нитрофуранам выделенных изолятов *Enterococcus faecalis* – 88%.

Профилактический прием противомикробных препаратов является необходимым мероприятием для снижения микробной нагрузки и восстановления защитных механизмов мочевыводящих путей, что в клиническом аспекте проявится снижением числа рецидивов и стойкой ремиссией. Выбор противомикробного агента для длительного применения должен строиться с позиции минимального риска и максимального эффекта. С учетом выдвинутых требований препараты нитрофуранового ряда являются приоритетными из-за наличия устойчивых штаммов *Oxalobacter formigenes* в кишечнике человека и, соответственно, низком риске кишечной гипероксалурии, при которой увеличивается всасывание оксалата, что приводит в конечном итоге к мочекаменной болезни.

Прием капсул фуразидина (Фурамаг, АО «Олайнфарм», Латвия) по 50 мг (1 капсула 1 раз на ночь в течение 3-х месяцев) демонстрирует преимущества пациенток в достижении поставленной цели предупреждения рецидива вследствие реинфицирования или релапса ИМП на всем протяжении периода наблюдения от начала исследования до 48

недели (1 год). Статистические данные подтверждают этот вывод, начиная с 8-й недели наблюдения, а изменения в исследуемой группе за год наблюдений демонстрируют превосходный результат по снижению RR: RR=0,4000 [95% CI:0,2788-0,5740, Z=4,973] $p < 0,0001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют с высокой степенью вероятности утверждать, что прием капсул фуразидина (Фурамаг, АО «Олайнфарм», Латвия) по 50 мг (1 капсула один раз в сутки

в течении трех месяцев) эффективно снижает риск рецидивирования инфекции мочевыводящих путей у пациенток исследуемой группы по сравнению с контрольной, начиная со второго месяца наблюдения, и продолжается в течении 12 месяцев. ■

Резюме:

Предупреждение рецидивов являются значимой клинической задачей для пациенток с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей (ИМП). Необходимость длительной противомикробной защиты мочевых путей привела к выбору препаратов нитрофуранового ряда, в соответствии с данными о высокой чувствительности к ним штаммов, вызывающих ИМП, и наличие устойчивых штаммов *Oxalobacter formigenes*.

Цель работы – оценить эффективность фуразидина для антимикробной профилактики рецидивирующих неосложненных ИМП у женщин.

В исследуемую группу было включено 50 пациенток, в контрольную - 40. После купирования обострения пациентки получали фуразидин 50 мг по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение трех месяцев. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводилось на 4, 8, 12, 24 и 48 неделе. Средний возраст больных в исследуемой группе был $34 \pm 9,5$, а в контрольной - $33 \pm 8,8$ лет. Продемонстрирована высокая роль *E. coli* и *Enterococcus faecalis* в этиологии ИМП у женщин. Чувствительность выделенных изолятов *E. coli* к нитрофуранам по двум группам составила 100%, а чувствительность к нитрофуранам *Enterococcus faecalis* - 88%.

Полученные результаты позволяют утверждать, что прием капсул фуразидина эффективно снижает риск рецидивирования ИМП у пациенток исследуемой группы по сравнению с контрольной. Статистические данные подтверждают этот вывод, начиная с 8-й недели наблюдения, а изменения в исследуемой группе за год наблюдений демонстрируют превосходный результат по снижению риска рецидивирования - RR=0,4000 [95% CI:0,2788-0,5740, Z=4,973] $p < 0,0001$.

Ключевые слова: неосложненная инфекция мочевыводящих путей, цистит, профилактика, риск рецидивирования, *Oxalobacter formigenes*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*.

Key words: uncomplicated urinary tract infection, cystitis, prevention, risk of recurrence, *Oxalobacter formigenes*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kahan NR, Kahan E, Waitman DA, Chinitz DP. Economic evaluation of an updated guideline for the empiric treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. // *Isr Med Assoc J*. 2004. Vol. 6, N 10. P.588-591.
2. Аполихина И.А., Глыбочко П.В., Тетерина Т.А. Генетическая предрасположенность к развитию неосложненных инфекций мочевыводящих путей и рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря у женщин. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 4. С.14-19.
3. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. // *Eur Urol*. 2008. Vol. 54, N 5. P. 1164-1175.
4. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Палагин И.С., Шевелев А.Н., Волкова Е.М., Эгамбердиев Д.К. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 2. С.78-83.
5. Urogenital Infections. [Eds. Kurt G. Naber, Anthony J. Scaeffler, Chris F. Heyns, Tetsuro Matsumoto, Daniel A. Shoskes, Truls E. Bjerklund Johansen]. First edition 2010, 1200 p.
6. Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrrij PW, Knight J, Akpınar H, Holmes RP, Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. // *Urol*. 2012. Vol.79, N 6. P. 1286-1289.
7. Servais A., Daudon M., Knebelman B. Drug-induced renal calculi. // *Annales d'Urologie*. 2004. Vol. 40, N 2. P.57-68.
8. Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 2004, 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. // URL:http://www.ehow.com/how_7491065_calculate-recurrence-interval.html