

Опыт применения перорального пробиотика при инфекциях мочевых путей у беременных

В.И. Медведь, И.Н. Грицай

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

В работе была проанализирована эффективность перорального применения лактобактерий (пробиотик Вагисан) в комплексном лечении инфекций мочевыводящей системы у беременных. Установлено, что Вагисан повышает эффективность терапии инфекций мочевых путей у беременных, хорошо переносится и не обладает побочными эффектами, а также в некоторых случаях может использоваться как монотерапия.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящей системы, беременность, лактобациллы, пробиотики, антибиотики.

Инфекции мочевыводящей системы (ИМС) являются серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения как в Украине, так и во всем мире. Распространенность данной патологии довольно высока и составляет 12–14% [4, 9].

Около 70% женщин репродуктивного возраста, по крайней мере, один раз в жизни переносят эпизод острого цистита, проявляющийся дизурией, а у 40% из них ежегодно отмечаются 1–3 рецидива заболевания. Не менее утешительная статистика отмечена и у беременных. У 90% женщин наблюдается дилатация мочевыводящих путей. У 20–40% беременных с бессимптомной бактериурией развивается пиелонефрит [2, 8].

Клиническая значимость ИМС состоит в том, что данное состояние в 2 раза повышает риск преждевременных родов, в 1,5 раза – риск рождения ребенка с малой массой тела, а главное – существенно увеличивает материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Также возможна хронизация мочевой инфекции в будущем.

Известно, что здоровая как вагинальная, так и дистальная уретральная флора, представлена преимущественно лактобациллами. Тогда, как при ИМС наблюдается преобладание урогенитальных патогенов. Одними из наиболее часто ассоциированных с ИМС патогенами являются *Escherichia coli*, которые, поднимаясь вверх, инфицируют мочевой пузырь. Во влагалище часто определяемыми патогенами при неспецифических инфекциях являются: *G.vaginalis*, *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp* и другие анаэробы, вызывающие бактериальный вагиноз (БВ) [10].

Многие патогены, ответственные за развитие острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях, имеют происхождение из эндогенных очагов, в частности, из микрофлоры кишечника, влагалища. Ввиду анатомической близости влагалища и мочеиспускательного канала существует высокий риск перекрестного инфицирования. Поэтому важно при инфекциях ИМС исключить инфицирование вагины.

Основными подходами к терапии инфекций нижних мочевых путей у беременных на сегодня является антибактериальная терапия, продолжительность которой составляет в среднем 3–5 дней с последующим комплексом лечебных и диагностических мероприятий. Доказано, что 5-дневный курс антибактериального препарата или 1-кратный прием фосфомицина близки по эффективности. При инфекциях верхних мочевых путей продолжительность антибактериальной терапии 7–10 дней, причем согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2014 года предпос-

тельно применение препаратов цефалоспоринового ряда III генерации [1, 2, 8].

Параллельно хорошо известны негативные эффекты антибактериальной терапии: иммуносупрессивное и цитотоксическое действие, уменьшение продукции антител, подавление иммунореактивности макроорганизма, торможение гуморального ответа и развитие дисбактериоза, а также постоянные растущие расходы на лечение, появление полирезистентных штаммов бактерий, что напрямую коррелирует с применением антибиотиков и, что еще более важно, как для пациентов, так и для врачей, неудовлетворительные терапевтические возможности [3, 5, 7]. Все это обуславливает необходимость поиска альтернативных медицинских решений. К таковым относятся:

- современные высокоочищенные фитопрепараты;
- экстракт клюквы в высоких дозах (≥ 36 мг проантоцианида);
- **урогенитальные пробиотики (Вагисан)**.

Логическое обоснование для изучения способов лечения мочеполового тракта с помощью пробиотиков было получено в начале XX века, когда молочнокислые бактерии были инсталлированы в мочевой пузырь для лечения цистита. Но лишь в 70-х годах XX ст. канадский уролог Эндрю Брюс доказал связь между низким уровнем лактобацилл и рецидивирующими ИМТ.

В 1982 году им был открыт штамм *L. rhamnosus GR-1*, способный ингибировать адгезию и рост уропатогенов, включая *E. coli*. В многочисленных исследованиях была доказана способность штамма проникать сквозь урогенитальные патогенные биопленки в течение одного часа. Позднее было установлено, что GR-1 также ингибирует широкий спектр вагинальных и кишечных патогенов, вызывающих инфекции мочевого тракта. Параллельно с данными свойствами штамм проявляет резистентность к антибиотикам и спермицидам [12, 13].

Штамм *L. reuteri RC-14*, открытый канадским ученым Г. Рейдом в 80-х годах XX века, обладает свойствами, необходимыми для успешной колонизации влагалища, продуцирует перекись водорода и сильнодействующие антиинфекционные белки, препятствующие адгезии патогенов на слизистой оболочке [12, 13].

Учитывая все положительные свойства описанных выше штаммов, которые могут использоваться для борьбы с ИМС, вагинальными и кишечными инфекциями, «Кр. Хансен» – датская компания, мировой лидер в производстве пробиотических препаратов, выпустила уникальный пробиотик, содержащий в своем составе комбинацию штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*. В Украине данный препарат зарегистрирован с 2008 года под торговым названием Вагисан, производства компании «Ядран», Хорватия. Вагисан содержит два штамма живых лактобактерий, способных к размножению. Одна капсула пробиотика состоит из живых бактерий *Lactobacillus rhamnosus GR-1*[®] и *Lactobacillus reuteri RC-14*[®] в общем количестве не менее 1×10^9 КОЕ. Штаммы лактобактерий Вагисана были выделены из дистальных отделов мочеиспускательного канала и влагалища здоровых

женщин, таким образом они проявляют высокие колонизационные способности на слизистых оболочках урогенитального тракта.

Цель исследования: изучение эффективности пробиотика Вагисан в лечении и вторичной профилактике бессимптомной бактериурии у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 47 пациенток по 20 человек в I и II группах и 7 человек – в III группе при сроке беременности от 16 до 32 нед, в возрасте 19–35 лет.

В I группу вошли беременные, которые получали фосфомицина трометамол 3 г перед сном 2 дня подряд + фитотерапию (розмарин, золототысячник, любисток), диета – стол № 5 до 6 нед.

Во II группе схема лечения была следующей: фосфомицина трометамол 3 г перед сном 2 дня подряд + Вагисан 2 капсулы в день во время приема пищи в течение 4 нед + фитотерапия (розмарин, золототысячник, любисток) до 6 нед.

В III группу вошли 7 женщин с диагнозом бессимптомной бактериурии, которые категорически отказались от приема антибиотика.

Необходимо отметить, что в I, II и III группах бессимптомная бактериурия была обусловлена в основном *E.coli*. Так, в I группе кишечная палочка в количестве $\geq 10^5$ /л в 1 мл обнаружена у 17 беременных (85%), во II – у 16 (80%), в III – у 5 (71,4%). Помимо *E.coli*, в I группе у 2 пациенток (10%) и у одной во II группе (5%) была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*, еще у одной из I группы (5%), троих II группы (15%) и двоих III группы (28,6%) высевали *S.epidermidis*.

Схема обследования в каждой группе была одинаковой:

- посев мочи до, через 2 нед и 4 нед;
- анализ мочи общий до и еженедельно, четырежды, после антибиотика;
- посев влагалищного содержимого.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований свидетельствуют, что у 17 пациенток I группы (85%) была достигнута эрадикация возбудителя через 2 нед от начала курса лечения, но уже через 4 нед отсутствие возбудителя сохранялось только у 26 беременных, что составило 60% (рис. 1). При этом во II группе эрадикация возбудителя ИМС достигалась у всех больных, то есть в 100% случаев, причем стойко сохранялась и через 4 нед от начала терапии.

Как видно из рис. 2, спустя неделю после начала курса лечения и в I, и во II группе лейкоцитурии не отмечалось ни у одной из беременных (100%). Однако в дальнейшем наблюдалась отрицательная динамика в I группе, а именно: лейкоцитурия через 2 нед отсутствовала у 17 (85%), через 3 нед – у 16 (80%), через 4 нед – у 13 (65%) больных. Отличный результат был достигнут у больных II группы наблюдения – ни у одной из них не отмечалось эпизодов лейкоцитурии на протяжении всего курса лечения Вагисаном.

**Досвід застосування перорального пробиотика при інфекціях сечових шляхів у вагітних
V.I. Медведь, I.N. Грицай**

У роботі було проаналізовано ефективність перорального застосування лактобактерій (пробиотик Вагисан) в комплексному лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. Встановлено, що Вагисан підвищує ефективність терапії інфекцій сечових шляхів у вагітних, добре переноситься і не має побічних ефектів, а також в деяких випадках може використовуватися як монотерапія.

Ключові слова: інфекції сечової системи, вагітність, лактобацили, пробиотики, антибіотики.

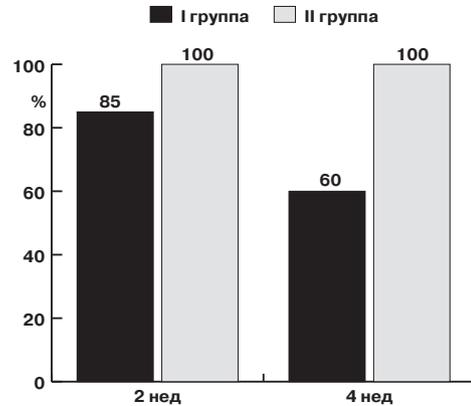


Рис. 1. Эрадикация возбудителя ИМП

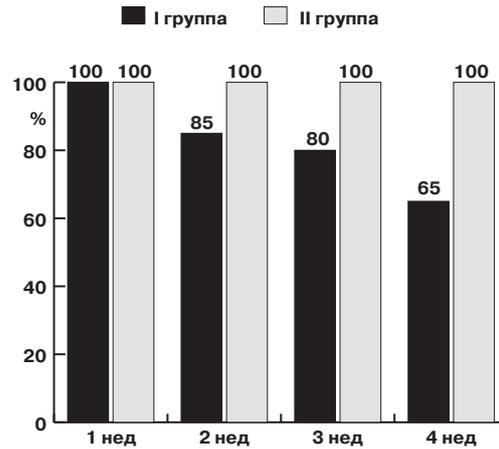


Рис. 2. Отсутствие лейкоцитурии

Что касается манифестации инфекций мочевых путей после проведенной антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии, то лишь во II группе ни у одной из 20 пациенток не было ни острого цистита, ни пиелонефрита до конца беременности; при том, что в I группе у 3 пациенток (15%) в более поздние сроки отмечался манифест ИМС.

По результатам исследования в III группе у 5 пациенток (71,4%) отмечалась эрадикация возбудителя или снижение числа КОЕ ($< 10^5$ /л); у 4 (57,1%) – исчезновение лейкоцитурии ($< 10^4$ /л); у 7 (100%) – нормализация влагалищной флоры.

ВЫВОДЫ

Анализируя результаты проведенного исследования, стало очевидным, что пробиотик урогенитального происхождения, содержащий штаммы *L.rhamnosus GR-1®* и *L.reuteri RC-14®*:

- повышает эффективность терапии ИМС у беременных;
- хорошо переносится и не обладает побочными эффектами;
- в некоторых случаях может использоваться как монотерапия.

**Experience in the use of oral probiotic with urinary tract infections in pregnant women
V.I. Medved, I.N. Gritsay**

In the study were analyzed efficiency of oral using of lactobacillus (probiotic Vagisan) in the complex treatment of urinary tract infections in pregnant women. It has been established: Vagisan improves the efficiency of the treatment of urinary tract infections in pregnant women, therapy is well tolerated and does not have side effects, and in some cases can be used as monotherapy.

Key words: urinary tract infection, pregnancy, lactobacilli, probiotics and antibiotics.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69

Грицай Инна Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яровой С.К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита // Урология. – 2010. – № 2. – С. 21–27.
2. European Association of Urology Guidelines, June, 2014. 5, p. 837–838.
3. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. 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, Nov; 54 (5):1164–75.
4. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003 Jul;349(3): 259–66.
5. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect 2009 Feb;58(2): 91–102.
6. Kirjavainen P.V. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections / P.V. Kirjavainen, S. Pautler, M.L. Baroja [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 29–36.
7. Stapleton A.E. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection / Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, et al // Clin Infect Dis. – 2011. – № 52 (10). – P. 1212–1217.
8. Высоцких Т.С. Коррекция нарушенной биоценоза влагалища при лечении гестационного пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Высоцких. – Самара, 2008. – 24 с.
9. Рейд Г., Шарбно Д., Эрб Д., Кочановски Б., Бойерман Д., Пеннер Р., Брюс Э. Lactobacillus rhamnosus GR-1 и Lactobacillus reuteri RC-14 при пероральном применении в значительной степени изменяют вагинальную флору. ФЕМО Иммунология и Медицинская Микробиология, 35 (2003). – 131–134 с.
10. Рэйд Грегор. Пробиотики для поддержания здоровья мочеполового тракта, Университет Западного Онтарио, Лависонский научно-исследовательский институт здравоохранения, Лондон, Онтарио, Канада, Nutr Clin Core. 2002;5:3–8.
11. Степанова Н., Лебідь Л., Романенко О. Застосування лактобацил в профілактиці рецидивуючого перебігу інфекцій сечової системи, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.
12. Reid G. Colonization of the vagina and urethral mucosa. In: Nataro JP, Cohen PS, Mobley HLT, Weiser JH, eds. Colonization of Mucosal Surfaces. Washington, DC: ASM Press, in press.
13. Bruce AW, Chadwick P, Hassan A, van Cott GF. Recurrent urethritis in women /an Meet Assoc.J.19 3:108:973–976.

Статья поступила в редакцию 15.12.2014