

УДК 616.6-022.7-053.2-039.35-085.281:615.33.015.8-035-036.8

**Т.В. Буднік<sup>1</sup>, Л.В. Квашніна<sup>2</sup>, Є.М. Мордовець<sup>3</sup>, Н.О. Тихоненко<sup>3</sup>,  
Т.О. Гороховська<sup>3</sup>, О.О. Маркотенко<sup>3</sup>, Т.М. Виноградова<sup>3</sup>**

## **Оцінка впливу різних терапевтичних підходів на характер змін уробиому в дітей із рекурентним перебігом інфекції сечової системи**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup>Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 50-57; doi 10.15574/PP.2019.79.50

**For citation:** Budnik TV, Kvashnina LV, Mordovets EM, Tikhonenko NO et al. (2019). Assessment of the impact of different therapeutic approaches on the urobiome changes in children with recurrent urinary tract infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 50-57. doi 10.15574/PP.2019.80.50

**Мета** — вивчити функціональну динаміку уробиому в дітей із рекурентною інфекцією сечової системи (ІСС) на тлі традиційної й альтернативної терапії у групах порівняння.

**Пацієнти та методи.** Проведено проспективне відкрите рандомізоване, паралельно з дизайном незалежних груп, клінічне дослідження в період 2018–2019 рр. У дослідженні взяла участь 21 дівчинка віком від 7 до 18 років із рекурентним перебігом ІСС (3–5 епізодів принаймні за останній рік) в активну фазу захворювання. Учасниць дослідження поділили на 3 групи (по 7 пацієток у кожній): у 1-й групі застосовували в якості базисної терапії за емпіричним призначенням комбінацію антибіотика (цефалоспорин III генерації) і офіційної полівалентної урологічної вакцини; у 2-й групі — антибактеріальний засіб (такий самий цефалоспорин III генерації, як і в 1-й групі); у 3-й групі (пацієнти без лихоманки) — лише урологічну вакцину. Серед методів дослідження — загальноклінічні, лабораторні, фізичні, інструментальні, аналітико-статистичні.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 13 (StatSoft Inc) і електронних таблиць MS Excel. Крім оцінки стандартних опцій описової статистики — оцінки медіани, середнього квадратичного відхилення ( $Me \pm SD$ ), вирішували інші статистичні завдання для непараметричних величин — оцінка ймовірності події методом відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), сили взаємозв'язку між параметрами за критерієм кореляції Пірсона  $\chi^2$ . Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  за t-критерієм Вілкоксона.

**Результати.** Встановлено ефективність застосування вакцинотерапії без антибактеріальної терапії в пацієнта із рекурентною ІСС, який не має ознак системної запальної реакції. Виявлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості резистентних штамів патогенів у разі застосування полікомпонентної урологічної вакцини циклами від 6 міс. Стандартна вакцинація препаратом Уривак — 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічної потреби і відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів курс терапії можна продовжити до 6–12 міс.

**Висновки.** Показано, що подальше прикладне вивчення альтернативного засобу вакцинотерапії дасть змогу персоналізувати і скоротити призначення антибіотиків пацієнтам із ІСС, а також встановити механізми відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, діти, уробіом, антибактеріальна резистентність, полікомпонентна вакцина.

### **Assessment of the impact of different therapeutic approaches on the urobiome changes in children with recurrent urinary tract infection**

**T.V. Budnik<sup>1</sup>, L.V. Kvashnina<sup>2</sup>, E.M. Mordovets<sup>3</sup>, N.O. Tikhonenko<sup>3</sup>, T.O. Gorokhovska<sup>3</sup>, O.O. Markotenko<sup>3</sup>, T.M. Vinogradova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Academy, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

**The aim** is to investigate functional dynamics of urobiome in children with recurrent urinary tract infection (UTI) against the background of traditional and alternative therapy in comparison groups.

**Patients and methods.** A prospective, open, randomized, parallel to the design of independent groups, clinical trial was conducted during 2018–2019. The trial involved 21 girls aged 7 to 18 years old with recurrent course of UTI (at least 3–5 episodes in the last year) in the active phase of the disease. The trial participants were divided into 3 groups (7 patients each): in the 1st group, a combination of antibiotic (cephalosporin III generation) and official multivalent urological vaccine were used as basic empirical therapy; in the 2nd group — antibacterial agent (the same cephalosporin III generation as in the 1st group); in the 3<sup>rd</sup> group (patients without fever) — only urological vaccine.

The research methods include general clinical, laboratory, physical, instrumental, analytical and statistical. Statistical processing of the obtained data was performed using the STATISTICA 13 program (StatSoftInc) and MSExcel. In addition to evaluating the standard options of descriptive statistics — estimating median, mean square deviation ( $Me \pm SD$ ), we also solved other statistical problems for nonparametric variables: assessment of the probability of an event using the odds ratio (OR) method with a 95% confidence interval (CI), the strength of the correlation between the parameters according to the Pearson correlation criterion  $\chi^2$ . For all types of analysis, the differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$  according to the Wilcoxon t-test.

**Results.** The efficacy of vaccine therapy without antibacterial therapy in patients with recurrent UTI who have no signs of a systemic inflammatory response has been established. The possibility of restoring the antibacterial sensitivity of resistant pathogen strains in case of multicomponent urological vaccine use in cycles of 6 months or more has been found. Standard vaccination with Urivac: 3 cycles for 3 months in a regimen of alternating 10-day use with a 20-day break. In case of medical necessity and restoration of the antibacterial sensitivity of pathogens, the course of therapy can be extended up to 6–12 months.

**Conclusions.** It has been shown that further applied research of alternative vaccine treatment agent will allow individualizing and reducing antibiotics use for patients with UTIs, as well as establishing mechanisms of restoring antibacterial sensitivity of microorganisms.

**Key words:** urinary tract infection, children, urobiome, antibacterial resistance, multicomponent vaccine.

## Оценка влияния разных терапевтических подходов на характер изменений уробиома у детей с рекуррентным течением инфекции мочевой системы

Т.В. Будник<sup>1</sup>, Л.В. Квашина<sup>2</sup>, Е.М. Мордовец<sup>3</sup>, Н.О. Тихоненко<sup>3</sup>, Т.О. Гороховская<sup>3</sup>, О.О. Маркотенко<sup>3</sup>, Т.М. Виноградова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, г Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>3</sup>Киевская городская детская клиническая больница № 1, Украина

**Цель** — изучить функциональную динамику уробиома у детей с рекуррентной инфекцией мочевой системы (ИСС) на фоне традиционной и альтернативной терапии в группах сравнения.

**Пациенты и методы.** Проведено проспективное открытое рандомизированное, параллельно с дизайном независимых групп, клиническое исследование в период 2018–2019 гг. В исследовании приняла участие 21 девочка в возрасте от 7 до 18 лет с рекуррентным течением ИСС (3–5 эпизодов, по крайней мере, за последний год) в активную фазу заболевания. Участниц исследования разделили на 3 группы (по 7 пациенток в каждой): в 1-й группе применяли в качестве базисной терапии по эмпирическому назначению комбинацию антибиотика (цефалоспорины III поколения) и официальной поливалентной урологической вакцины; во 2-й группе — антибактериальный препарат (такой же цефалоспорины III поколения, как и в 1-й группе); в 3-й группе (пациенты без лихорадки) — лишь урологическую вакцину.

Среди методов исследования — общеклинические, лабораторные, физические, инструментальные, аналитико-статистические.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 13 (StatSoft Inc) и электронных таблиц MS Excel. Кроме оценки стандартных опций описательной статистики — оценки медианы, среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ), решали другие статистические задачи для непараметрических величин — оценка вероятности события методом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), силы взаимосвязи между параметрами по критерию корреляции Пирсона  $\chi^2$ . Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Уилкоксона.

**Результаты.** Установлена эффективность применения вакцинотерапии без антибактериальной терапии у пациента с рекуррентной ИСС, который не имеет признаков системной воспалительной реакции. Выявлена возможность восстановления антибактериальной чувствительности резистентных штаммов патогенов в случае применения поликомпонентной урологической вакцины циклами от 6 мес. Стандартная вакцинация препаратом Уривак — 3 цикла в течение 3 мес. в режиме чередования 10-дневного применения с 20-дневным перерывом. При клинической необходимости и для восстановления антибактериальной чувствительности микроорганизмов курс терапии можно продлить до 6–12 мес.

**Выводы.** Показано, что дальнейшее прикладное изучение альтернативного препарата вакцинотерапии позволит персонализировать и сократить назначение антибиотиков пациентам с ИСС, а также установить механизмы восстановления антибактериальной чувствительности микроорганизмов. Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** инфекция мочевой системы, дети, уробиом, антибактериальная резистентность, поликомпонентная вакцина.

### Вступ

Подолання антибактеріальної резистентності (АБР), утримання темпів її зростання, а також можливість відновлення чутливості патогенів до антибіотиків є надзвичайними питаннями сьогодення. Особливої актуальності вони набувають за поширеності в сучасному суспільстві мікробно-запального захворювання — інфекції сечової системи (ИСС).

Ця нозологія потребує адекватного клінічного рішення з приводу доцільності призначення й правильності етіотропного вибору антибіотика. Впровадження в II половині ХХ ст. у широку клінічну практику антибіотикотерапії (АБТ) ще не остаточно вирішило проблему ефективної терапії ИСС у дорослих і дітей [3, 4, 15]. Навпаки, завдяки потужному розвитку індустрії виробництва і необмеженому застосуванню антибіотиків, на початку ХХІ ст. в усьому світі зросла рецидивна інфекційна урологічна патологія на тлі високих темпів селекції резистентних до терапії штамів мікроорганізмів [1–3, 8–10].

Більшість рецидивів ИСС виникає унаслідок реінфікування, хоча в багатьох випадках процес обумовлений персистенцією мікроорганізмів на уротелії (формування внутрішньо-

клітинних бактеріальних спільнот) або наявністю осередків інфекції, таких як каменів, сторонніх тіл, дивертикул уретри, інших аномалій розвитку сечової системи [4, 17, 22]. Останнім часом багато уваги приділяють біоплівковим утворенням (змішані спільноти мікроорганізмів) у підтриманні персистенції інфекції, існують дані про сприятливі умови в біоплівкових нішах для передавання між бактеріями генетичної інформації, яка кодує резистентність [18, 20].

Як правило, інфекційне захворювання верхніх і нижніх сечових шляхів у дітей має висхідний тип інфікування внаслідок локального поширення фекальної флори з періанальної до сечостатевої ділянки, звідки патогенні організми поширюються висхідним шляхом через сечовипускальний канал [5, 7]. При цьому майже у 85% випадків ИСС збудником є *Escherichia coli*, у 10–15% — *Staphylococcus saprophyticus*, і лише незначна частка припадає на *Enterobacteriaceae*, *Proteus* і *Klebsiella spp.* [5, 7].

Але за минулі 100 років так і не дійшли єдиного висновку про патогенез рекуррентної ИСС у дітей без вроджених вад розвитку органів сечової системи (ОСС). Хоча висхідний шлях

потрапляння збудників є домінуючим, певної уваги заслуговує лімфогенний шлях, пов'язаний із загальною системою лімфообігу між ОСС і кишечником [20, 21]. У нормі лімфа відтікає від нирок і сечовивідних шляхів до кишечника, тому поширення бактерій з порожнини кишечника до ОСС лімфатичними судинами не можливе; крім того, сама слизова кишечника є бар'єром для проникнення мікроорганізмів у кров і лімфу. Однак в умовах порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишки і лімфостазу ймовірність інфікування ОСС флорою кишечника значно зростає. Така ситуація виникає при тривалій диспепсії (діарея, хронічні запори), колітах, інфекційних захворюваннях кишечника, порушеннях його моторики і, звичайно, дисбіозі. У випадку лімфогенного шляху інфікування в сечі ідентифікують представників кишкової мікрофлори [12, 17].

В останні десятиліття набули популярності наукові публікації щодо ІСС та її рекурентного перебігу, представлені концепцією втрати протекторної ролі не лише «здорового» мікробіому кишечника, але й дисбалансу уробіому.

Традиційно вважали, що сечовивідні шляхи і сеча є стерильними. Проте останні дані свідчать про наявність мікробіому сечовивідних шляхів у здорових людей, який відіграє важливу роль у підтримці загального здоров'я сечі [12, 16, 20]. Подібно кишковому мікробіому, уробіом відіграє захисну роль, запобігаючи колонізації патогенів, але, своєю чергою, за певних умов спричиняє ІСС [15, 16].

Раніше знання про мікробіом обмежувалися через неспроможність традиційних методів культивувати та ідентифікувати конкретні ізоляти. Усе змінилося з появою метагеномного секвенування, яке дало змогу ідентифікувати види бактерій на основі ампліфікації і секвенування характерних областей гена 16S рРНК [20]. Цей новий аналітичний інструмент не тільки поглибив знання про роль кишкового мікробіому в підтримці загального здоров'я, але й дав змогу ідентифікувати мікробіоми в органах і тканинах, які раніше вважалися стерильними (нирки, сечовий міхур, простата, уретра). Оскільки метагеномне дослідження сечовивідних шляхів все ще в «зародковому» стані, отримані дані дійсно показують зв'язок між зміненням складом мікробіому сечі і розладами з боку урологічного тракту [18, 22].

Так, кілька команд науковців досліджували мікробіоту жіночого сечового міхура. За їхніми

даними, у жінки уробіом має низьку біомасу порівняно з вагінальним, і в ньому переважають види кількох родів, найчастіше *Lactobacillus*, *Gardnerella* і *Streptococcus* [11]. Fok et al. повідомили про результати секвенування 16S у 126 дорослих жінок, у яких проаналізували проби сечі (забір катетером), а також вагінальні і промежинні мазки — *Lactobacillus* був найбільш поширеним родом у сечі сечового міхура (30%) і в піхві (26%) [20].

В іншому дослідженні Томас-Вайт та ін. описали різноманітність бактерій, виділених із сечового міхура жінок із гіперактивним сечовим міхуром шляхом секвенування 149 геномів із 79 різних видів бактерій. Потім вони порівняли домени білка, які кодуються в 64 геномах сечового міхура в жінок без гіперактивного сечового міхура, із кодованими доменами 92 вагінальних і 152 шлунково-кишкових штамів, культивованих від безсимптомних жінок [19]. Цей аналіз виявив частковий збіг функцій у межах сечового міхура і піхви, але мав чітку відмінність від шлунково-кишкової мікробіоти. Дослідження показало, що бактерії сечового міхура і кишечника різняться між собою — навіть ізоляти одного і того ж виду істотно різняться; меншою мірою це стосується вагінальних бактерій. За висновками, переважання лактобацил не відрізняється у дорослих жінок із нетриманням сечі і у жінок без нетримання, але деякі представники роду *Lactobacillus* пов'язані із симптомами порушення сечовипускання. Показано ризик ІСС із виснаженням *Lactobacillus iners* і збагаченням різноманітної суміші уропатогенів.

Таким чином, людський організм являє собою одну величезну екосистему, яка функціонує в динамічному балансі. Крім того, припускають, що корисні функції мікробіоти є не тільки результатом конкуренції між видами мікроорганізмів або побічними продуктами їх метаболізму, але й обумовлені прямою взаємодією між мікроорганізмами і клітинами-господарями [17, 19, 20, 21]. Отже, ці взаємодії модулюють функції клітин-господарів. Це припущення є відправною точкою для великих досліджень мікробіоти. Тим не менш, це було б неможливо, якби не розробка нових аналітичних методів.

З огляду на вищезазначене перспективним напрямом є вивчення якісного, кількісного та функціонального стану уробіому в розумінні патогенезу ініціації та підтримання інфекційно-запального процесу в урологічному тракту, а також в оцінці ефективності терапевтичних заходів та прогнозі захворювання.

**Мета** дослідження — вивчити функціональну динаміку уробіому в дітей із рекурентною ІСС на тлі традиційної й альтернативної терапії у групах порівняння.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне відкрите рандомізоване, паралельно з дизайном незалежних груп, клінічне дослідження в період 2018–2019 рр.

**Об'єкт дослідження** — рекурентна ІСС у дітей. **Предмет дослідження** — комплексне вивчення стану уробіому, сечового осаду, клінічних показників стану пацієнта і характеру їх змін на тлі терапії.

У дослідженні взяла участь 21 дівчинка віком від 7 до 18 років із рекурентним перебігом ІСС (3–5 епізодів принаймні за останній рік) в активну фазу захворювання. Учасниць дослідження поділили на 3 групи (по 7 пацієток у кожній): у 1-й групі застосовували в якості базисної терапії за емпіричним призначенням комбінацію антибактеріального препарату (цефалоспорин III генерації) і офіційної полівалентної урологічної вакцини; у 2-й групі — антибактеріальний засіб (такий самий цефалоспорин III генерації, як і в 1-й групі); у 3-й групі (пацієнти без лихоманки) — лише урологічну вакцину (табл. 1).

Серед застосованих методів дослідження: загальноклінічний — для оцінки стану пацієнта; лабораторні методи: клінічний (аналіз крові, сечі загальний, за Нечипоренком, Земницьким та ін., за необхідності), біохімічний (ниркові проби з визначенням швидкості клубочкової фільтрації, протеїнограма, С-реактивний білок, показники транспорту солей, скринінговий уринарний дипстик — тест); фізичний (мас-спектрометрія, за новітньою технологією MALDI-TOF (матрикс-асоційована лазерна десорбція-іонізація з визначенням часу прольоту) для ідентифікації мікроорганізмів та визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) 90 (європейський стандарт визначення чутливості мікроорганізмів EUCAST, 2018); інструментальний (ультразвукова діагностика нирок і сечового міхура, цистоуретрографія, екскреторна урографія); аналітико-статистичний.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 13 (StatSoft Inc) і електронних таблиць MS Excel. Крім оцінки стандартних опцій описової статистики — оцінки медіани, середнього квадратичного відхилення ( $Me \pm SD$ ), вирішували інші статистичні завдання для непараметричних величин — оцінка ймовірності події методом від-

ношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), сили взаємозв'язку між параметрами за критерієм кореляції Пірсона  $\chi^2$ . Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  за t-критерієм Вілкоксона.

**Діагностика бактеріальних збудників.** На сьогодні в умовах високої мутагенності мікроорганізмів дисконфузійний метод визначення чутливості патогенів є низько діагностичним через невизначені критерії оцінки отриманих результатів. За рекомендаціями міжнародних організацій EUCAST (Європейський комітет із визначення чутливості до антибіотиків), CLSI (Міжнародний інститут із клінічних лабораторних стандартів), пріоритет в ідентифікації збудників та оцінці їх чутливості надають більш точним методам діагностики, таким як мас-спектрометрія (MALDI-TOF) й автоматичне визначення чутливості з оцінкою МІК 90 [13]. МІК 90 — це найменша концентрація антибіотика, яка пригнічує ріст 90% досліджуваних штамів.

Технологія MALDI базується на роботі лазера, що пронизує біологічний субстрат (у цьому разі — культуру збудників), піднімаючи у вакуум специфічні білки і надаючи їм певного заряду. Детектором є мас-спектрометр TOF, який аналізує спектр білків, порівнює їх із базою даних мікроорганізмів (що налічує близько 7000 штамів) і видає точний результат. Прилад дає змогу ідентифікувати майже всі відомі на сьогодні мікроорганізми, а його діагностичну точність прирівнюють до методу секвенування генів, тобто вірогідність точної ідентифікації становить 99% [13, 20]. Актуальною є швидкість процесу діагностики, у цьому випадку термін виконання становить одну добу.

Автоматичне визначення чутливості до антибіотиків із визначенням МІК проводили методом серійних розведень, який сьогодні вважають «золотим» стандартом. Оцінку результату виконували на аналізаторі Vitek 2 Compact з інтегрованою системою Advanced Expert System. У системі використовували спеціальні картки, які містять розведення антибіотиків для визначення чутливості. Картки виробляються у промислових умовах і проходять багаторівневий контроль якості, тому застосування Vitek 2 Compact мінімізує

Таблиця 1

#### Розподіл контингенту досліджуваних по групах за напрямом терапії

1-ша група, n=7	2-га група, n=7	3-тя група, n=7
АБТ + ВТ	АБТ	ВТ

Примітка: АБТ — антибактеріальна терапія, ВТ — вакцинотерапія.

Таблиця 2

Кількість проведених досліджень із використанням MALDI-TOF і МІК 90

На початку терапії	Через 1 місяць терапії	Через 3 місяці терапії	Через 6 місяців терапії	Через 9 місяців терапії	Через 12 місяців терапії
21	21	9	5	3	1
Загалом:					60

вплив людського фактора на результат і виключає помилки [13].

Кожний зразок висівали одночасно на 4–6 поживних середовища, що давало змогу виявляти максимальну кількість мікроорганізмів у найкоротші терміни. Живильні середовища й апаратне обладнання виготовлені світовим лідером у галузі мікробіології – *bioMerieux* (Франція).

Отриманий лабораторний результат включав цифрове значення МІК антибіотиків різних класів для конкретного штаму збудника і дозволяв обрати оптимальний препарат для лікування – із найменшим МІК. Тобто для кожної людини визначали МІК певного антибіотика, яка допомагала подолати хворобу за мінімальних ризиків для організму й попередити резистентність. Кількість проведених досліджень із використанням методів MALDI-TOF і МІК 90 наведено в таблиці 2.

*Вакциноterapia як альтернатива антибактеріальній терапії.* У якості урологічної вакцини використовували оригінальний полікомпонентний засіб Уривак (*Bioveta*, Чехія), до складу якого входять ліофілізовані штами типових уропатогенів: *Escherichia coli* (CCM 7593), *Enterococcus faecalis* (CCM 7591), *Klebsiella pneumonia* (CCM 7589), *Proteus mirabilis* (CCM 7592), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 7590), *Propionibacterium acnes* (CCM 7083). Унікальний склад продукту запатентований у 80 країнах світу відповідно до Будапештської системи депонування мікроорганізмів (*Catalog of Cultures of Microorganisms*). Препарат за інструкцією

призначають дітям від 7 років внутрішньо по 1 капсулі вранці натщесерце за умови запивання достатньою кількістю води. Стандартна вакцинація передбачає 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічною потребою тривалість курсу терапії можна подовжити до 6–12 міс. Протипоказання до застосування – індивідуальна підвищена чутливість до препарату.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні взяли участь дівчатка з ускладненим, рекурентним перебігом ІСС. Діагнози визначали як хронічний цистит або хронічний пієлонефрит у стадії загострення 1–2-го ступеня активності. Серед контингенту спостереження не було пацієнтів з ознаками системної запальної реакції (СЗР). Рандомізацію хворих проводили за віком і клініко-лабораторними параметрами за допомогою таблиці випадкових чисел (табл. 3).

Слід зазначити, що позитивну клінічну і лабораторну динаміку виявили в усіх групах спостереження із клінічним одужанням наприкінці 2-го тижня терапії, але в розрізі цього дослідження ми також визначили реакцію мікробних агентів сечі на терапію в різних групах спостереження.

За результатами бактеріологічного дослідження серед зазначеного контингенту досліджуваних, штами *Escherichia coli* виявили у 76,2% (16/21) випадків, *Klebsiella pneumonia* – у 14,3% (3/21), *Enterococcus faecalis* – у 9,5% (2/21). У 19% (4/21) випадків виявили мікст-уропатогенів із кишковою паличкою, серед яких були у т.ч. *Staphylococcus epidermidis*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Entero-*

Таблиця 3

### Клінічна характеристика хворих у групах спостереження на початку терапії

Симптоми захворювання	1-ша група, n=7 % (абс.)	2-га група, n=7 % (абс.)	3-тя група, n=7 % (абс.)
Дизурія	71,4 (5)	57,1 (4)	57,1 (4)
Ургентність сечовипускання	28,6 (2)	42,8 (3)	42,8 (3)
Біль у животі або попереку	42,8 (3)	28,6 (2)	28,6 (2)
Температурна реакція	57,1 (4)	42,8 (3)	0 (0)
Позитивний нітритний тест	57,1 (4)	42,8 (3)	42,8 (3)
Лейкоцитурія	71,4 (5)	85,7 (6)	71,4 (5)
Бактеріурія	71,4 (5)	85,7 (6)	85,7 (6)

Примітка:  $p \geq 0,05$  – вірогідність розбіжності показників за t-критерієм Вілкоксона.

*bacter cloacae* (рис. 1). Загальна кількість резистентних штамів уропатогенів серед обстежених становила 33,3% (7/21) пацієнтів.

Тенденції змін видового складу і функціонального стану уробіому у групах спостереження протягом курсів терапії наведено на рис. 2–4. Так, у 1-й групі на тлі лікування (стандартний курс АБТ +1 цикл вакцинації протягом 10 діб) не виявили санації сечі (рис. 2).

При цьому в 42,8% (3) виявили вихідну флору (*Escherichia coli* в таких же або менших титрах), в 57,2% (4/7) змінилася мікробна флора на інший патоген, наприклад, замість *Escherichia coli* типували *Enterococcus faecalis* або *Staphylococcus epidermidis*. У 3 дітей цієї групи виявили резистентні штами кишкової палички, резистентність зберігалася і через місяць після терапії. Надалі ці діти застосували вакцинний засіб Уривак під контролем стану уробіому за показниками МІК 90 (табл. 4).

У 2-й групі у 57% (4/7) хворих на тлі АБТ виявили санацію сечі, у 43% (3/7) пацієнтів – збереження патогенної флори в сечі, але вже з резистентністю до вживаного антибіотика і навіть представників інших класів β-лактамів (рис. 3). Причому в 1 пацієнта типували резистентні штами до АБТ, а у 2 пацієнтів – після курсу АБТ. Отже, ВШ імовірності АБР унаслідок АБТ становило  $4,5 \pm 1,32$  при 95% ДІ [0,34; 60,1], що засвідчило високий ризик її розвитку.

У 14,3% (1/7) випадків умовно-патогенну флору (*Escherichia coli*) замінив більш агресивний агент (*Klebsiella pneumonia*). У ході подальшого клінічного спостереження за цією групою виявили повторні епізоди ІСС у 42,8% (3/7) випадків у найближчі 3 міс. Уже після цього факту пацієнтам призначили вакцинотерапію.

У 3-й групі хворих, які не мали лихоманки в період загострення ІСС і отримували тільки вакцину, виявили персистування патогенів (рис. 4).

Але у 100% пацієнтів відбулися зміни у видовому складі мікробів (замість агресивних представників і змішаної флори з'являлися умовно-патогенні збудники) після 3 циклів вакцинації, і найважливіше, що відновилася чутливість раніше резистентних штамів бактерій до представників β-лактамів антибактеріального ряду вже після 6 і 9 циклів лікування вакциною (табл. 4).

У 3-й групі у 14% (1/7) пацієнтів відмітили загострення ІСС із температурною реакцією та іншими ознаками запалення на 3-му циклі лікування, яке потребувало призначення стандартного курсу АБТ і більш тривалого режиму вакцинації.

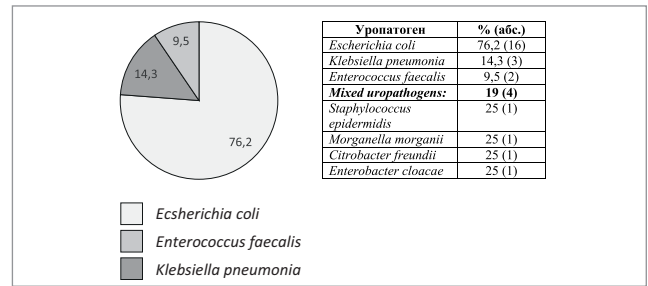


Рис. 1. Структура етіологічного фактора серед обстежених (%)

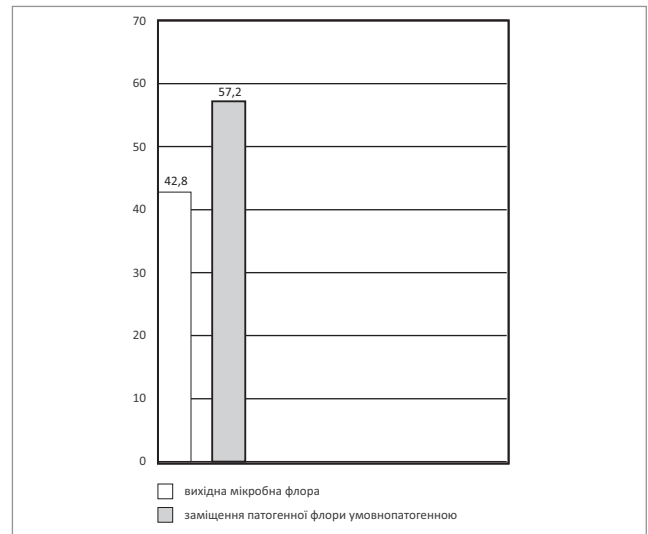


Рис. 2. Характер змін уробіому в 1-й групі через 1 місяць терапії (%)

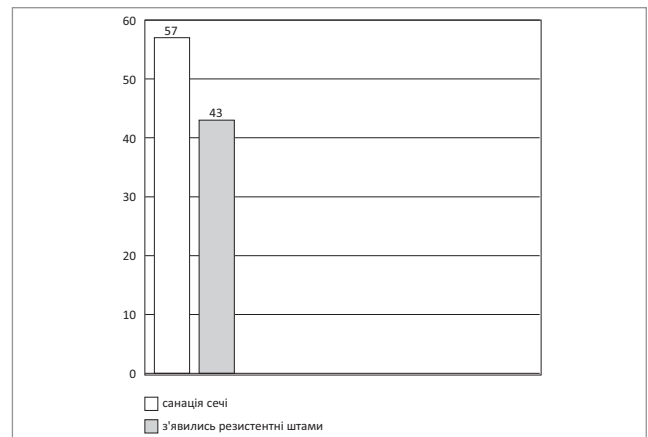


Рис. 3. Характер змін уробіому у 2-ї групі через 1 міс. терапії (%)

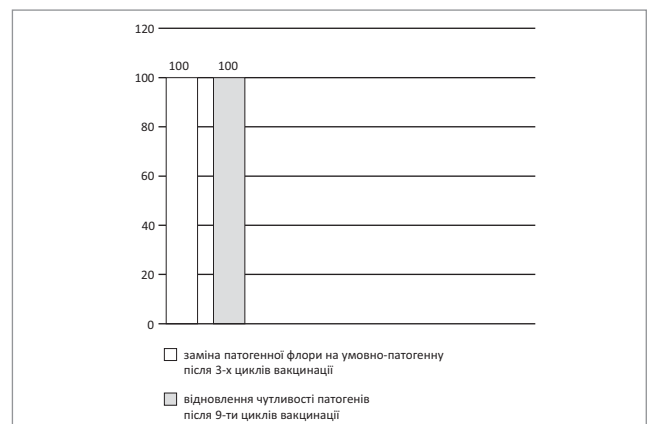


Рис. 4. Характер змін уробіому в 3-й групі на тлі терапії (%)

Динаміка резистентності патогенів на тлі терапії за результатами MALDI-TOF і МІК 90, абс. (ВШ)

Термін обстеження	1-ша група, n=7, абс. (ВШ)	2-га група, n=7, абс. (ВШ)	3-тя група, n=7, абс. (ВШ)
На початку терапії	3	1	3
Через 1 міс.	3	3 (4,5)*	3
Через 3 міс.	3	—	2 (1,88)'
Через 6 міс.	2	—	1 (4,5)°
Через 9 міс.	1 (4,5)•	—	0
Через 12 міс.	0	—	0

Примітки: ВШ — відношення шансів; \* — порівняно у 2-й групі зі станом на початку терапії; • — порівняно у 3-й групі через 3 і 6 циклів зі станом на початку терапії; місяці терапії; ° — порівняно в 1-й групі через 9 циклів зі станом на початку терапії.

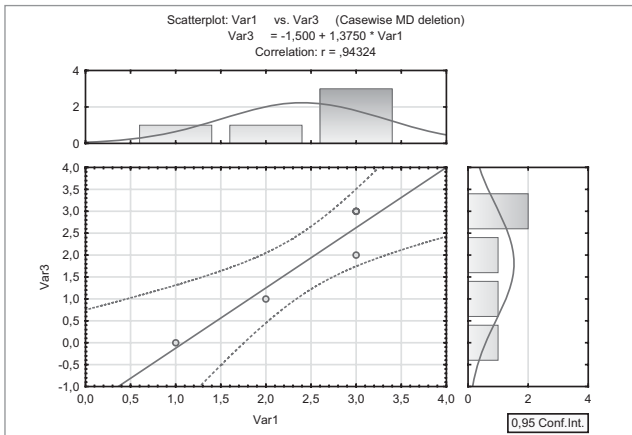


Рис. 5. Кореляційний зв'язок тривалості вакцинотерапії та наявності резистентних штамів

Аналіз показника ВШ (табл. 4) показав високу ймовірність ( $VШ^*=4,5\pm 1,3$ ;  $p<0,05$ ) розвитку АБР навіть після 1-го курсу стандартної АБТ у 2-й групі пацієнтів. Високу ймовірність відновлення чутливості мікробної флори у результаті вакцинотерапії зафіксували у 3-й групі пацієнтів після 6-го циклу терапії ( $VШ=4,5\pm 1,3$ , ДІ [0,34; 60,1]). Водночас, як після 3 циклів терапії у цих пацієнтів вже виявили тенденцію відновлення чутливості патогенів, бо статистична ймовірність становила  $VШ=1,88\pm 1,13$ , 95% ДІ [0,2; 17,2]. Стосовно 1-ї групи (ВТ+АБТ) слід зазначити, що темпи відновлення чутливості були повільнішими порівняно з пацієнтами 3-ї групи — наприкінці 9-го циклу терапії стали зіставними з показниками 3-ї групи.

Крім того, на прикладі 1-ї та 3-ї груп виявили вищу ймовірність відновлення чутливості урологічних штамів залежно від тривалості вакцинотерапії ( $VШ=4,5$  після 6 циклів  $>VШ=1,88$  після 3 циклів).

Про це свідчить аналіз кореляційного зв'язку між показниками тривалості курсу вакцинотерапії і наявністю резистентних штамів за критерієм Пірсона (рис. 5). Коефіцієнт сили кореляції досить високий, наближається до 1,0 ( $r=0,94$ ) при  $p<0,05$  вже після 3-го циклу вакцинотерапії.

Отже, захисна імуноактивна функція уробіому людини є надзвичайно важливою. Антигени патогенних мікроорганізмів вакцинного засобу поліпшують імунну відповідь у сечовивідних шляхах, активують неспецифічний імунітет слизових оболонок, специфічну імунну відповідь організму, приводять до якісної перебудови уробіому і підвищують його функціональну спроможність.

Отримані нами результати повністю корелюються із сучасними літературними даними стосовно того, що вакцинотерапія є ефективною на будь-якій стадії хвороби: її застосовують і в розпал захворювання, і для профілактики, а очікувана клінічна ефективність спрямована на зменшення кількості і тяжкості інфекційних загострень [3, 7, 11, 14]. Але ми вперше визначили можливість «лікування» АБР, тобто відновлення чутливості уропатогенів до антибіотиків, шляхом застосування полікомпонентної урологічної вакцини більш тривалими циклами від 6 міс.

## Висновки

Встановлено ефективність застосування вакцинотерапії без АБТ у пацієнта із рекурентною ІСС, який не має ознак СЗР. Критерієм ефективності терапії є клінічне й бактеріологічне одужання пацієнта, відсутність резистентних штамів мікроорганізмів або відновлення їх чутливості до антибіотиків, і, як наслідок, відсутність повторних епізодів ІСС.

Виявлено можливість відновлення антибактеріальної чутливості резистентних штамів патогенів у разі застосування полікомпонентної урологічної вакцини циклами від 6 міс. Стандартна вакцинація препаратом Уривак — 3 цикли протягом 3 міс. у режимі чергування 10-денного застосування з 20-денною перервою. За клінічної потреби і відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів, курс терапії можна подовжити до 6–12 міс. Критерієм бактеріологічної ефективності

й терміну тривалості терапії можуть бути результати мікробіологічної ідентифікації методом мас-спектрометрії MALDI-TOF із визначенням чутливості штамів МІК 90.

Подальше прикладне вивчення альтернативного засобу вакцинотерапії дасть змогу пер-

соніфікувати і скоротити призначення антибіотиків пацієнтам із ІСС, а також встановити механізми відновлення антибактеріальної чутливості мікроорганізмів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Bondar MV, Pylpenko MM, Svintukovskiy Mlu ta in. (2016). Antybiotyko-rezistentnist mikroorhanizmiv: mekhanizmy rozvytku y shliakhi zapobihannya. Medytsyna neotlozhnikh sostoianiy. 3 (74): 11–15. [Бондар МВ, Пилипенко ММ, Свинтуковський МЮ та ін. (2016). Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. Медицина неотложных состояний. 3 (74): 11–15].
- Budnik TV. (2015). Antibiotikorezistentnost v kontekste infektsii mochevyivodyaschih putey. Semeynaya meditsina. 4 (60): 78–85. [Будник ТВ. (2015). Антибіотикорезистентність в контексті інфекції мочевиводящих путей. Семейная медицина. 4 (60): 78–85].
- Budnik TV. (2019). Pytannya ratsionalnoho vykorystannia antybiotyky v likuvanni infektsii sechovykh shliakhiv ta stratehiia upravlinnia antybiotyko-rezistentnistiu. Semeynaya meditsina. 1 (81): 1–5 [Будник ТВ. (2019). Питання раціонального використання антибіотиків в лікуванні інфекції сечових шляхів та стратегія управління антибіотикорезистентністю. Семейная медицина. 1 (81): 1–5].
- Zaytsev AV, Tupikina NV. (2014). Retsidiviruyushchaya infektsiya mochevyih putey – mezhdistsiplinarnaya problema. Meditsinskiy sovet: 36–44. [Зайцев АВ, Тупкина НВ. (2014). Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. Медицинский совет: 36–44].
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2009). Lechenie tsistita s pozitsiy dokazatelnoy meditsiny. Ukrainskiy terapevtichnyi zhurnal. 1: 30–32. [Иванов ДД, Кушніренко СВ. (2009). Лечение цистита с позиций доказательной медицины. Украинский терапевтический журнал. 1: 30–32].
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. (2015). Infektsii sechovykh shliakhiv u praktytsi simeinoho likaria. Semeynaya meditsina. 2 (58): 46–50. [Иванов ДД, Кушніренко СВ. (2015). Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря. Семейная медицина. 2 (58): 46–50].
- Kriuchko TO, Kuzmenko NV, Kharshman VP, Koziar NH. (2019). Retsydyvuiuchy tsystyt u ditei: rezervy profilaktyky Semeynaya meditsina. 2 (82): 43–48 [Крючко ТО, Кузьменко НВ, Харшман ВП, Козяр НГ. (2019). Рецидивуючий цистит у дітей: резерви профілактики. Сімейна медицина. 2 (82): 43–48].
- Palagin IS i dr. (2012). Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vozbuditeley vnebolnichnykh infektsiy mochevyih putey v Rossii: rezulytaty issledovaniya «DARMIS» (2010–2011). Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 14; 4: 280–303. [Палагин ІС і др. (2012). Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 14; 4: 280–303].
- Pereranova TS, Kozlov RS i dr. (2012). Empiricheskiy vybor antimikrobnih preparatov pri neoslozhnennoy infektsii nizhnih mochevyih putey: issledovanie rezistentnosti vozbuditeley «DARMIS». Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya. 2: 78–83. [Перепанова ТС, Козлов РС і др. (2012). Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». Экспериментальная и клиническая урология. 2: 78–83].
- Suhorukova MV, Eydelshteyn MV, Skleenova EYu i dr. (2014). Antibiotikorezistentnost nozokomialnykh shtrammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezulytaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2011–2012 gg. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 16; 4: 254–265. [Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ и др. (2014). Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 16; 4: 254–265].
- Angelini KJ. (2017, Mar-Apr). An Integrative Review of Current Research on the Role of the Female Urinary Microbiota in Overactive Bladder Symptoms. Urol Nurs. 37 (2): 94–100.
- Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. (2018, Jan). The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. Eur Urol Focus. 4 (1): 128–138.
- Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines. Retrieved from <https://clsi.org>.
- European Association of Urology. (2015). Guidelines on urological infections.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Scott J. Hultgren. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology. 13: 269–284.
- Hiergeist A, Gessner A. (2017, Mar). Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. Curr Opin Urol. 27 (2): 93–98.
- Kline KA, Lewis AL. (2016, Apr). Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Microbiol Spectr: 4 (2): 27–40.
- Magistro G, Stief CG (2019, Jan). The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions. Eur Urol Focus. 5 (1): 36–38.
- Schneeweiss J, Koch M, Umek W. (2016, Sep). The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. Int Urogynecol J. 27 (9): 1307–1312.
- Tina Gao, Kymora B. Scotland (2019). The Role of Bacteria in Urology (Bacteria in the Genitourinary Tract: The Microbiota and Efforts to Address Infection). Springer Nature Switzerland AG: 193: 1–6.
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. (2015, Feb). The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. Nat Rev Urol. 12 (2): 81–90.
- Wolfe AJ, Brubaker L Nat Rev Urol. (2019, Feb). Urobiome updates advances in urinary microbiome research. 16 (2): 73–74.

## Відомості про авторів:

**Буднік Тетяна Василівна** — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

**Квашніна Людмила Вікторівна** — д.мед.н., проф., керівник відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-56.

**Мордовець Єлизавета Михайлівна** — зав. дитячим нефрологічним відділенням ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

**Тихоненко Наталія Олександрівна** — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

**Гороховська Тетяна Олександрівна** — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

**Маркотенко Ольга Олегівна** — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

**Виноградова Тетяна Миколаївна** — лікар дитячий нефролог ДМКЛ № 1. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2019 р.; прийнята до друку 15.11.2019 р.