



# Применение меглумина акридоначетата в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей у женщин

Д.м.н., проф. А.В. ЗАЙЦЕВ<sup>1</sup>, Л.М. ГУМИН<sup>2</sup>, к.м.н. А.Б. МАЦАЕВ<sup>2</sup>

*Неосложненная инфекция нижних мочевых путей у женщин и рост числа воспалительных заболеваний уретры и мочевого пузыря являются актуальной проблемой современной урогинекологии. Все большее значение в развитии воспалительных поражений нижних мочевых путей у женщин наряду с условно-патогенной микрофлорой приобретает специфическая урогенитальная инфекция (уреаплазма, микоплазма, хламидии и др.), что обуславливает необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению этой категории больных. В комплексном лечении может с успехом применяться индуктор синтеза интерферона – меглумина акридоначетат. Приведены результаты нескольких исследований эффективности этого препарата у пациенток с хроническим уретритом, бактериальным вагинозом, кандидозным вульвовагинитом и неспецифическим бактериальным вагинитом.*

**Н**еосложненные инфекции мочевых путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике у женщин репродуктивного возраста [1, 2, 3]. Наиболее часто НИМП поражает нижние мочевые пути. Последнее международное эпидемиологическое исследование при неосложненном цистите у женщин (ARESC) было проведе-

но в 9 странах Европы (включая Россию) и Бразилии [4]. В ходе этого исследования определялась чувствительность уропатогенов к девяти антибиотикам (назначаемым per os) на основании требований Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Согласно полученным данным, основным уропатогеном являлась *Escherichia coli* (74,6%), далее *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus*

(3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus mirabilis* (3,5%). Вместе с тем во многих странах (Франция, Италия, Венгрия, Польша и Россия) при обследовании пациенток с симптомами нижних мочевых путей и подозрением на НИМП в 36,4–49,3% случаев урочкультура оказалась негативной, т.е. лабораторное подтверждение ИМП отсутствовало. Причины расстройств мочеиспускания у женщин многообразны и могут быть обусловлены помимо обычной НИМП хроническим уретритом на фоне инфекции, передаваемой половым путем, нарушением влагалищного микробиоценоза и местного иммунитета, гормональными нарушениями, функциональными и неврологическими расстройствами.

Исследования показали, что у женщин с рецидивирующей ИМП грамотрицательная микрофлора присутствует во влагалищной среде в 56% случаев, тогда как у женщин, не имеющих в анамнезе клинических проявлений ИМП, она была обнаружена только у 24% обследованных. При рецидивирующей ИМП влагалище пациенток значительно чаще бывает колонизировано *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella*. В отечественной и зарубежной ли-



температуре имеются указания на этиологическую роль в развитии воспалительных поражений нижних мочевых путей не только условно-патогенной микрофлоры, но и специфической урогенитальной инфекции (уреаплазма, микоплазма, хламидии и др.), что требует комплексного обследования и лечения этой категории больных [5, 6, 7]. Комплексное клинико-инструментальное обследование 120 пациентов с НИМП выявило наличие возбудителей урогенитальных инфекций у 80% больных пиелонефритом и у 72% с циститом. У пациенток с рецидивирующими НИМП на фоне урогенитальных инфекций наблюдались очаговые изменения в проксимальной части уретры, шейке мочевого пузыря, мочепузырном треугольнике с морфологической картиной лейкоплакии [5]. Авторы указывают на необходимость изменения схем лечения таких пациентов в клинической практике. Burkhard F.C. с соавт. (2004) обследовали 103 женщины (средний возраст 46 лет), страдавшие от длительной дизурии (продолжительность симптомов от 3 до 480 месяцев). У всех пациенток при цистоскопии выявлены гиперемия слизистой уретры, псевдополипоз в шейке мочевого пузыря и лейкоплакия в зоне мочепузырного треугольника. Эти изменения расценивались как признаки хронического воспаления. Вместе с тем лейкоцитурия наблюдалась только в 30% случаев, а бактериологические исследования подтвердили наличие патогенных микроорганизмов в нижних мочевых и половых путях лишь у 15% пациенток. При этом в 5% случаев выявлены бактерии (*E. coli*; *E. coli* + *Klebsiella*; *Enterococcus*), а в 10% – грибы и вирусы. Исследование материала из уретры, влагалища и цервикального канала, а также серологические анализы на хламидии, микоплазмы и уреоплазмы не определили у пациенток этих микроорганизмов. В то же время авторы считают, что трудности в идентификации данных внутриклеточных микроор-

ганизмов и несовершенство применяемых методик увеличивают количество ложно-негативных результатов в клинической практике. В связи с этим всем пациенткам было проведено эмпирическое лечение доксициклином, в результате которого в 71% случаев наблюдался полный или существенный регресс симптомов нижних мочевых путей, а также положительная динамика цистоскопической картины. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что у больных этой категории имеет место скрытая хроническая инфекция, и данное лечение показано до постановки диагноза «интерстициальный цистит» или направления пациенток на дополнительную консультацию [8].

Дисбиоз микрофлоры влагалища у женщин нередко приводит к развитию бактериального вагиноза (БВ) и кандидозного вагинита (КВ). На долю БВ приходится не менее 1/3 всех инфекций влагалища, а по некоторым данным, его распространенность составляет 40–50%. При этом происходит элиминация лактобацилл, сопровождающаяся колонизацией влагалища строгими анаэробами и гарднереллой. Кандидозный вагинит – один из наиболее распространенных микозов у женщин. Среди возбудителей кандидоза – дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которых в настоящее время насчитывают более 150 видов. Заболевание в 80–90% случаев вызывается *C. albicans*, в 1–5% – *C. tropicalis*, в 10% – *C. glabrata*. У 10–15% женщин бактериальный вагиноз сочетается с кандидозным вагинитом, в этом случае необходимо параллельное назначение антимикотиков. У женщин с БВ или КВ, а также их половых партнеров нередко наблюдается поражение мочеиспускательного канала, обусловленное *Gardnerella vaginalis* или *Candida*.

В постменопаузе вследствие снижения уровня эстрогенов у женщин развивается урогенитальная атрофия, эпителий во влагали-

ще и уретре становится тонким, возникает дефицит гликогена, снижается продукция молочной кислоты и повышаются значения влагалищного pH. Эти изменения влагалищной среды способствуют чрезмерному росту не кислотолюбивых колиформных видов бактерий и исчезновению лактобактерий, создаются благоприятные условия для колонизации влагалища условнопатогенной и

В клинике урологии МГМСУ в течение последних 5 лет в комплексном лечении женщин с рецидивирующими воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей применяются различные иммуномодуляторы, в том числе индукторы синтеза интерферона.

патогенной микрофлорой. Частота восходящей инфекции нижних мочевыводящих путей (включая поражения уретры) в период постменопаузы возрастает.

В ходе исследования, начатого в клинике урологии МГМСУ совместно с многопрофильной диагностической лабораторией ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» (директор, д.м.н. М.Н. Болдырева), были обследованы 19 пациенток в возрасте от 19 до 30 лет с длительно существующими рецидивирующими СНМП. На протяжении последних 6–12 месяцев пациентки неоднократно получали антимикробное лечение по поводу хронического цистита без видимого эффекта. При обследовании в клинике урокультура во всех случаях не выявила роста микроорганизмов, уретроцистоскопия свидетельствовала о наличии умеренных признаков гиперемии слизистой уретры и изменений в мочепузырном треугольнике, которые расценивались как признаки хронического воспаления. КУДИ не выявило существенных

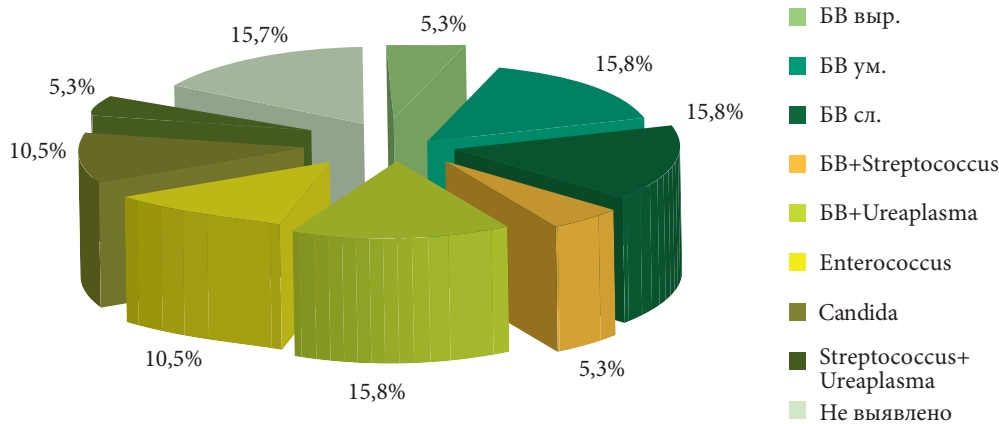


Рис. 1. Результаты исследования урогенитального биоценоза у пациенток с СНМП

отклонений от нормальных показателей. Всем пациенткам проведено исследование урогенитального биоценоза с помощью тест-системы «Фемофлор-16». Применялся метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Результаты исследования свидетельствовали о наличии бактериального вагиноза у 58% пациенток: в 36,9% случаев имел место БВ разной степени выраженности; в 5,3%

дованном материале из уретры и влагалища наблюдалась у 5,3% пациенток, в 10,5% случаев обнаружен Enterococcus и в 10,5% случаев имел место кандидозный вагинит (рис. 1).

Рецидивирующее течение уретритов нередко обусловлено недостаточной диагностикой этиологии заболевания, неадекватной антимикробной терапией, нарушением больными режима, реинфекцией в случае, если половые партнеры не получали соответствующего лечения. При терапии рецидивирующих уретритов необходимо помимо адекватной этиотропной фармакотерапии применять методы стимуляции неспецифической реактивности, иммуномодуляторы, лазеромагнитную терапию и некоторые другие дополнительные методы. В клинике урологии МГМСУ в течение последних 5 лет в комплексном лечении женщин с рецидивирующими воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей применяются различные иммуномодуляторы, в том числе индукторы синтеза интерферона.

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН). Индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами,

клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций. В этой связи представляется весьма перспективным применение индукторов синтеза интерферона в лечении ряда заболеваний, при которых ИФН оказывают протективное действие. Индукторы синтеза интерферона (ИСИ) – группа веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ:

- при введении ИСИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью;
- они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН;
- однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН.

Среди ИСИ нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат меглумина акридоната, прошедший длительные и разнообразные клинические испытания. Отмечено положительное влияние препарата у больных с политравмой, осложненной инфекцией мочевых путей [9]. Пиелонефрит у пациентов с политравмой имеет многофакторную природу. Основой патогенеза этого осложнения являются нарушение функции мочевого пузыря, длительное использование постоянного уретрального катетера, предшествующая ИМП, наличие забрюшинной или интрапаренхиматозной гематомы при травме почки. В комплексном лечении 132 больных с политравмой был включен меглумина акридоната по схеме: 2 мл 12,5%-ного раствора внутримышечно, 5 инъекций через день. В результате проведенного лечения у большей группы отмечены улучшение показателей клеточного иммунитета, увеличение CD3 Т-лимфоцитов, увеличение количества Т-хелперов

Рецидивирующее течение уретритов нередко обусловлено недостаточной диагностикой этиологии заболевания, неадекватной антимикробной терапией, нарушением больными режима, реинфекцией в случае, если половые партнеры не получали соответствующего лечения.

случаев отмечено наличие БВ в сочетании с повышенным титром Streptococcus spp. и в 15,8% – в сочетании с Ureaplasma urealyticum. Комбинация Streptococcus spp. и Ureaplasma urealyticum в иссле-



(CD4-лимфоцитов), снижение концентрации цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса и рост функциональной активности Т-лимфоцитов. По мнению авторов исследования, улучшение показателей клеточного иммунитета позволяет уменьшить риск развития острого посттравматического пиелонефрита.

Л.Д. Кунцевич и соавт. (2010) изучили эффективность очаговой иммунофизיותרпии в комплексном лечении пациентов с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции. Группа 1 (72 пациента) в комплексном лечении получала меглумина акридоацетат внутримышечно по 2 мл 12,5%-ного раствора через день в течение 10 дней, группа 2 (35 пациентов) – с помощью электрофореза на область наружных половых органов (по 2 мл 12,5%-ного раствора через 1–2 дня, всего 5 процедур). Изучены уровни локальных цитокинов (интерферона α и γ, а также лактоферина) в уретральном секрете и половых гормонов в сыворотке крови до и после лечения. Результаты лечения показали, что иммунофизיותרпия с меглумина акридоацетатом по сравнению с его внутримышечным введением более чем в 2 раза уменьшает риск возникновения рецидивов ВПЧ-инфекции и не оказывает негативного влияния на уровень половых гормонов в сыворотке крови. При этом курсовая доза препарата и продолжительность иммунотерапии в 2 раза меньше, чем при внутримышечном введении [10].

В комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в урологии, гинекологии и дерматовенерологии 10 лет назад стал активно применяться жидкий линимент меглумина акридоацетата. Установлено выраженное антибактериальное, противовоспалительное, антипролиферативное и антихламидийное (за счет активации системы иммунитета) действие препарата. Изучение эффективности препарата про-

водилось по нескольким направлениям:

- монотерапия вагинальных инфекций (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический бактериальный вагинит);
- в комплексной терапии вагинальных инфекций;
- при лечении инфекций, передающихся половым путем.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) 50 пациентам репродуктивного возраста с БВ, КВ, неспецифическим бактериальным вагинитом проводились интравагинальные инстилляци меглумина акридоацетата 5%-ного в объеме 5 мл ежедневно в течение 10 дней с тампонированием влагалища на 2–3 часа. В случае сочетанного поражения слизистой влагалища и уретры помимо интравагинальных инстилляций применяли также внутриуретральные инстилляци (при помощи шприца без иглы). В целом эффективность монотерапии меглумина акридоацетатом, по оценке авторов исследования, составила 78%, а по оценке пациенток – 88% [11].

Изучение переносимости и эффективности местного применения меглумина акридоацетата в комплексной терапии вагинальных инфекций – БВ, КВ, неспецифического бактериального вагинита – проводилось в течение 6 месяцев у 62 пациенток репродуктивного возраста. Препарат использовался как составная часть общепринятой антимикробной терапии. Контрольная группа была сформирована из 50 больных. В группе 1 препарат меглумина акридоацетата назначался интравагинально в виде аппликаций один раз в сутки в течение 10 дней, в группе 2 – 1 раз в 3 дня до 10 аппликаций. В 3-й группе введение первых 3 доз осуществлялось 1 раз в 3 дня с помощью ультразвукового аппарата для орошения тканей, а в дальнейшем – ежедневно в виде влагалищных аппликаций. Клиническая эффективность

оценивалась на основании клинических и микробиологических параметров. Субъективное улучшение отметили 62 из 64 (96,9%) пациенток в 1-й и 2-й группах, а также все пациентки в 3-й группе. Эффективность лечения в контрольной группе больных составила 64% [11]. И.М. Нестеров с соавт. (2002) отметили эффективность монотерапии меглумина акридоацетатом в виде интравагинальных инстилляций в группе больных с КВ на уровне 78% [12]. При сочетанном поражении слизистой влагалища и

Индукторы синтеза интерферона (ИСИ) – группа веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона.

уретры выполнялось также интрауретральное введение линимента меглумина акридоацетата; эффективность лечения в этой группе больных составила 73,3%. Накопленный в клинике урологии МГМСУ опыт лечения пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей, а также результаты исследований, опубликованные в отечественной литературе за последние 10 лет, позволяют считать, что применение меглумина акридоацетата способствует оптимизации традиционной антимикробной и противовоспалительной терапии у этой категории больных за счет влияния на факторы местного иммунитета. Линимент 5%-ный меглумина акридоацетата обладает высокой степенью эффективности, хорошей переносимостью, его применение возможно как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. ☺