

Іванов Д.Д.

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Антибіотикорезистентність і вакцинація при інфекції сечового тракту

### Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection

For cite: *Pochki*. 2018;7(1):2-5. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122213

**Резюме.** Однією з причин формування антибіотикорезистентності в лікуванні інфекцій сечового тракту є відсутність у рекомендаціях застосування уроантисептиків європейського виробництва, зокрема макмірору та фурамагу. Проблему терапії резистентних, рецидивуючих інфекцій сечового тракту і безсимптомної бактеріурії можна вирішити за допомогою полівакцин, насамперед Уриваку, як самостійної опції, так і у поєднанні з профілактичним лікуванням уроантисептиком і/або фітопрепаратом.

**Ключові слова:** інфекції сечового тракту; уроантисептики; антибіотикорезистентність; вакцинотерапія; Уривак

Щорічно Європейська асоціація урологів (EAU) пропонує клінічні рекомендації з діагностики та лікування урологічних інфекцій [1], які нами приймаються за основу в лікуванні безсимптомної бактеріурії, циститів і пієлонефритів [2]. Маючи безперечні переваги в діагностиці та узагальненні досвіду, Європейські рекомендації з лікування інфекції сечового тракту:

- обмежені досвідом застосування уроантисептиків, навіть тих, що виробляються в країнах Європи, наприклад фурамагу і макмірору, що може призвести до надмірного використання антибіотиків, що сприяє формуванню резистентності в країнах ЄС;

- не містять доказових даних щодо лікування людей східноєвропейської популяції;

- базуються на особистих традиціях лікарів та ментальності європейського населення [3].

Можливо, тому останніми роками в Західній Європі все більше уваги приділяється фітопрепаратам [4–6] або альтернативним підходам, наприклад вживанню більшої кількості рідини [7].

Annually, the European Association of Urology (EAU) presents clinical guidelines on urological infections [1], which are taken as a basis for the treatment of asymptomatic bacteriuria, cystitis and pyelonephritis [2]. While having unquestionable advantages in the diagnosis and the best medical practice, yet the European Guidelines for Treatment of Urinary Tract Infections are:

- Limited in experience of using uroantiseptics, even those manufactured in European countries, such as Furamag and Macmiror, and may therefore result in excessive use of antibiotics, which causes antibiotic resistance in the EU countries;

- They do not contain treatment evidence in Eastern European population;

- They are based on personal traditions of the physicians and mentality of the European population [3].

Perhaps therefore, in recent years in Western Europe, an increasing attention is paid to phytomedi-

В Україні на цей час немає доказових даних щодо антибіотикорезистентності при інфекціях сечового тракту. Традиційно нами при циститах використовуються уроантисептики, а не антибіотики. Тому можна очікувати меншу кількість антибіотикорезистентної безсимптомної бактеріурії як негативного результату лікування інфекцій сечового тракту.

Дослідження біоплівки і зростаюча резистентність до антибіотиків [8–10] змінили європейську думку щодо безсимптомної бактеріурії, яка зараз вважається в цілому доброякісним, а іноді і захисним станом [11]. Еволюційно мікроорганізми та людина розвинули здатність співіснувати, умовно-патогенна мікрофлора виробила властивості персистенції [12]. Тому ЕАУ (2017) пропонує не лікувати безсимптомну бактеріурію невагітним жінкам, людям, які страждають від діабету, пацієнтам будинків престарілих, тим, хто має ураження спинного мозку, та при наявних катетерах сечового міхура [13–17].

У цілому можна погодитись із недоцільністю багаторазового застосування антибіотиків (уроантисептиків) при збереженні бактеріурії після попереднього лікування [18]. Проте стерильна сеча все ж таки здається більш привабливим результатом лікування інфекцій сечового тракту.

Яка тактика може розглядатись при збереженні бактеріурії після проведеного лікування? Можливі такі варіанти:

- динамічне спостереження;
- застосування фітопрепаратів, що мають уроантисептичну дію;
- застосування вакцинації аутовакцинами або індустріально виготовленими препаратами [19].

Фітопрепарати з певними припущеннями можна зарахувати до природних уроантисептиків. Така терапія є досить ефективною та, на наш погляд, більш привабливою, ніж динамічне спостереження.

Вакцинація є альтернативним підходом, який на основі формування імунної відповіді дозволяє організму самостійно визначитись із доцільністю наявності бактеріурії як захисної реакції або нестерильного імунітету.

На початку ХХ століття А. Райт (1903–1904) обгрунтував, що принципи активної імунізації важливі не тільки в профілактиці, а й у терапії, і почав використовувати термін «вакциноterapia».

Вакциноterapia заснована на багаторазовому системному впливі на організм специфічним антигенним подразником, що супроводжується виробленням специфічних антитіл і підвищенням загальної опірності організму. Вакциноterapia застосовується головним чином при хронічних рецидивуючих інфекціях.

Особливості формування імунологічної відповіді обмежують ефективне застосування вакцин у дітей віком до 5–6 років та, можливо, мають певні особливості у людей похилого віку. Аутовакцини, що виробляються з власного збудника, є золотим стандартом, проте за зручністю поступаються індустріально виготовленим препаратам. Серед останніх в лікуванні інфекцій сечової системи найбільш відомі два: Уро-Ваксом і Уривак.

[4–6], or alternative approaches, for example, drinking more water [7].

Currently in Ukraine, there is no evidence of antibiotic resistance in urinary tract infections. Traditionally, we use urinary antiseptics, but not antibiotics to manage cystitis. Thus, less cases of antibiotic-resistant asymptomatic bacteriuria can be expected as a negative outcome of UTIs treatment.

The study of biofilms and the growing antibiotic resistance [8–10] have changed the European view on asymptomatic bacteriuria, which is now considered generally a benign, and sometimes a protective condition [11]. Evolutionary, microorganisms and humans have developed the ability to co-exist; the conditionally pathogenic microflora has developed the persistence features [12]. Therefore, the EAU 2017 proposes not to treat asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women, people with diabetes, nursing home patients, those who have lumbar spinal cord injury and bladder catheters [13–17].

In general, it is possible to agree with the inappropriateness of repeated use of antibiotics (urinary antiseptics) in case of bacteriuria unresolved after previous treatment [18]. However, sterile urine still seems a more attractive outcome of UTIs treatment.

Which tactics can be considered in treatment of bacteriuria unresolved after treatment? The following options are available:

- Case follow-up;
- The use of phytopreparations of uroantiseptic action;
- Vaccination with autovaccines or industrially manufactured medicines [19].

With certain assumptions, phytomedicines may be attributed to naturally occurring urinary antiseptics. Such therapy is very effective and, in our opinion, more attractive than case follow-up.

Vaccination is an alternative approach, which, based on the formation of immune response, allows the body to independently determine the feasibility of bacteriuria as a protective reaction or non-sterile immunity.

In the early 20<sup>th</sup> century, A. Wright (1903–1904) substantiated that the principles of active immunization were important not only as preventive care, but also as treatment, and began to use the term “vaccine therapy”.

Vaccine therapy is based on multiple systemic exposure of a specific antigenic agent on the body that is accompanied by the production of specific antibodies and an increase of total body resistance. Vaccination is used mainly in chronic recurrent infections.

The peculiarities of the formation of an immune response limit the effective use of vaccines in children aged 5 to 6 years old, and may have certain features in the elderly. Autovaccine produced from its own pathogen is a golden standard, but in comfort terms is inferior to industrially prepared medicine. Among the latter, the most famous in UTIs are the following two: Uro-Vaxom and Urivac.

Представлений на ринку України Уривак являє собою полівакцину, що містить антигени 5 збудників, на відміну від інших препаратів, що містять у своєму складі лише *E.coli*.

Перевагами застосування полівакцин є те, що кишкова паличка може маскувати причинний мікробний агент, пригнічуючи його ріст при проведенні посіву сечі. Тому тактика виготовлення полівакцини є більш обґрунтованою (згадайте вакцинацію проти грипу або Бронхо-Ваксомом).

Які групи є цільовими для вакцинації?

— Рецидивуючі інфекції сечового тракту (понад 2 рази протягом півроку або 3 рази на рік), незважаючи на повторні курси антибактеріальної чи уроантисептичної терапії.

— Безрезультативність принаймні двох курсів антимікробної терапії і збереження бактеріурії.

— Профілактика повторних епізодів інфекції сечового тракту в групах ризику (наявність вульвіту або вульвовагініту у дівчаток і жінок; люди, які страждають від діабету; пацієнти з будинків престарілих; ті, хто має ураження спинного мозку; при катетерах сечового міхура; жінки, які планують вагітність; попередні інфекції сечового тракту).

— Уретральні синдроми та цистити, що провокуються статевими зносинами.

Доцільною є вакцинація дітей віком після 4–6 років із безсимптомною та симптомною бактеріурією.

Жителі Східної Європи відрізняються від тих, які мешкають у Західній Європі, як за генотипом, так і за ментальністю. Використовуючи переваги розвинутих країн, доцільно впроваджувати накопичений досвід. Серед його надбань є стартове використання уроантисептиків (фурамаг, макмірор) замість антибіотиків для лікування уретрального синдрому та циститу без супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом, уважне ставлення до вагітних із бактеріурією, їх лікування як групи ризику, невикористання понад 3 курсів антибактеріальної терапії при інфекціях сечової системи, що не супроводжується підвищенням температури, більш широке застосування вакцинації, зокрема полівакциною Уривак, для досягнення стерильної сечі або профілактики рецидивів інфекції сечового тракту. ■

Comparison of Uro-Vaxom and Urivac tends toward Urivac [20]. Its advantages are as follows: more convenient mode of administration (30 capsules for 3 months), antigens of 5 pathogens against one and cost-effectiveness.

Another important reason for using Urivac polyvaccine is that the *E.coli* can mask the causative microbial agent by suppressing its growth during urinalysis. Therefore, the polyvaccine production tactics is more reasonable (let's remember flu vaccination or with Broncho-Vaxom).

What are the target groups for vaccination?

— Recurrent urinary tract infections (more than twice in six months or three times a year) in spite of repeated courses of antibiotic or uroantiseptic therapy.

— Failure of at least two courses of antimicrobial therapy and unresolved bacteriuria.

— Preventive treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in risk groups (vulvitis or vulvovaginitis in girls and women, people with diabetes, nursing home patients, those with spinal cord injury and bladder catheters, women planning pregnancy, and previous urinary tract infections).

— Urethral syndromes and cystitis triggered by sexual intercourse.

It is feasible to vaccinate children over 4 to 6 years of age with asymptomatic and symptomatic bacteriuria.

People in Eastern Europe are different from those living in the West Europe, both in terms of genotype and mentality. It is expedient to use the benefits of developed countries and implement the accumulated experience. Among its achievements is the use of urinary antiseptics as initial therapy (Furamag, Macmiror) instead of antibiotics for the treatment of urethral syndrome and cystitis without concomitant sexually transmitted infections, close follow-up of pregnant women with bacteriuria and their treatment as a risk group; using not more than 3 courses of antibiotic therapy in urinary system infections, which are not accompanied by temperature rise; and wider use of vaccination, in particular, Urivac polyvaccine in order to achieve sterile urine or prevent recurrent urinary tract infections. ■

## References

1. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2015. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive>. Accessed: March, 2015.
2. Dombrovsky YaO, Ivanov DD, Herasymchuk VO. Ciprofloxacin in Urinary Tract Infection Treatment. *Pochki*. 2017;6(1):36-39. (in Russian).
3. Ivanov DD. Urinary tract infections: guidelines and clinical practice. *Zdorov'ja Ukrainy. Pediatrija*. 2017;3(42):27. (in Ukrainian).
4. Naber KG, Alidjanov JF. Are there alternatives to antimicrobial therapy and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections? *Urologiia*, 2014;6:5-13. (in Russian).
5. Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K, et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clinical Phytoscience*. 2015;1:7. doi: 10.1186/s40816-015-0008-x.
6. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1395-6. doi: 10.1001/jama.2013.277509.

7. Frellick M. *Drinking More Water Reduces Repeat Urinary Tract Infections*. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/886775>. Accessed: October 9, 2017.
8. Garcia-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, et al. *Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram*. *Scand J Urol*. 2017 Sep 11;1-6. doi: 10.1080/21681805.2017.1373698.
9. Soraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. *Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country*. *PLoS One*. 2013;8(7):e69581. doi: 10.1371/journal.pone.0069581.
10. Melia M, Hynes NA. *Urinary Tract Infection, Recurrent [Women]*. Available from: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540574/all/Urinary\\_Tract\\_Infection\\_\\_Recurrent\\_\[Women\]#6](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540574/all/Urinary_Tract_Infection__Recurrent_[Women]#6). Accessed: April 5, 2017.
11. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. *EAU Guidelines on Urological Infections, 2017*. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
12. Melia M. *Pyelonephritis, Acute, Uncomplicated*. Available from: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540458/all/Pyelonephritis\\_\\_Acute\\_\\_Uncomplicated](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540458/all/Pyelonephritis__Acute__Uncomplicated). Accessed: August 3, 2016.
13. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, Trautner BW; CDC Prevention Epicenters Program. *Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis*. *BMJ*. 2013 Jun 11;346:f3147. doi: 10.1136/bmj.f3147.
14. Hill TC, Baverstock R, Carlson KV, et al. *Best practices for the treatment and prevention of urinary tract infection in the spinal cord injured population: The Alberta context*. *Can Urol Assoc J*. 2013 Mar-Apr;7(3-4):122-30. doi: 10.5489/cuaj.337.
15. Bonfill X, Rigau D, Esteban-Fuertes M, et al. *Efficacy and safety of urinary catheters with silver alloy coating in patients with spinal cord injury: a multicentric pragmatic randomized controlled trial. The ESCALE trial*. *Spine J*. 2017 Nov;17(11):1650-1657. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.025.
16. Cooper FP, Alexander CE, Sinha S, Omar MI. *Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 26;7:CD011115. doi: 10.1002/14651858.CD011115.pub2.
17. Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, et al. *Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility*. *Am J Infect Control*. 2015 Jul 1;43(7):e19-22. doi: 10.1016/j.ajic.2015.03.013.
18. Lautenbach E. *Editorial commentary: flying under the radar: the stealth pandemic of Escherichia coli sequence type 131*. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1266-9. doi: 10.1093/cid/cit505.
19. Bystroň J. *Use of bacterial lysates in clinical practice*. *Interni Med*. 2012; 14 (1): 12-17. (in Czech).
20. Hanuš M, Matoušková M, Králová V, et al. *Immunostimulation with polybacterial lysate (Urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections*. *Ces urol*. 2015;19(1):33-43. (in Czech).

Отримано 20.12.2017 ■

Иванов Д.Д.

НМАПО імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

**Антибиотикорезистентність і вакцинація при інфекції мочевого тракта**

**Резюме.** Одной из причин формирования антибиотикорезистентности в лечении инфекций мочевого тракта является отсутствие в рекомендациях применения уроантисептиков европейского производства, в частности макмирора и фурамага. Проблему терапии резистентных, рецидивирующих инфекций мочевого тракта и бессимптом-

ной бактериурии можно решать с помощью поливакцин, прежде всего Уривака, как самостоятельной опции, так и в сочетании с профилактическим лечением уроантисептиком и/или фитопрепаратом.

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы; уроантисептики; антибиотикорезистентность; вакцинотерапия; Уривак

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Antibiotic resistance and vaccination in patients with urinary tract infection**

**Abstract.** Limited in experience of using uroantiseptics, even those manufactured in European countries, such as Furamag and Macmiror, excessive use of antibiotics, which causes antibiotic resistance in the EU countries and form resistance to antibiotics. The problem of treatment resistant, recurrent infections of the urinary tract and asymptoma-

tic bacteriuria can be solved with vaccinotherapy. Urivac may recommend as an independent option or in combination with prophylactic treatment with uroantiseptic and/or phytomedicine.

**Keywords:** urinary tract infection; uroantiseptics; antibiotic resistance; vaccine therapy; Urivac