

Комбинированная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита

Динара Равильевна Саяпова*, Алексей Юрьевич Зубков

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить результаты комплексного лечения женщин, страдающих хроническим рецидивирующим циститом, с применением селективного агониста β_3 -адренорецепторов мирабегрона.

Методы. Проанализированы результаты лечения женщин с диагнозом «хронический рецидивирующий цистит» в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета. Средний возраст больных составил $31,5 \pm 3,4$ года. Для оценки эффективности комплексного лечения женщины случайным образом были разделены на две группы — первую (30 пациенток), в которой больные на фоне антибактериальной терапии получали мирабегрон в дозе 50 мг 1 раз в сутки, и вторую контрольную группу (30 пациенток), в которой женщины получали только антибактериальную терапию с учётом чувствительности. Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов мочеполювой системы, уродинамические исследования с определением максимальной скорости потока мочи, средней скорости мочеиспускания, бактериологическое исследование мочи.

Результаты. Анализ результатов исследования показал более выраженное уменьшение количества мочеиспусканий в сутки (до 7 раз), снижение количества ургентных позывов у 82,6% пациенток первой группы по сравнению с 64% второй группы ($p < 0,05$). Комбинированная терапия сокращает сроки пребывания в стационаре в среднем на 4 дня по сравнению со второй группой (11,2 и 15 дней соответственно; $p < 0,05$). Контрольная цистоскопия на 15-й день лечения установила отсутствие изменений слизистой оболочки мочевого пузыря в первой группе у всех пациенток. В основной группе зарегистрировано более выраженное улучшение уродинамических показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Вывод. Селективный агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон, применяемый в комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита, повышает эффективность лечения.

Ключевые слова хронический рецидивирующий цистит, мирабегрон, уродинамика.

Для цитирования: Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю. Комбинированная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 603–608. DOI: 10.17816/KMJ2020-603.

Combination therapy in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis

D.R. Sayapova, A.Yu. Zubkov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the results of the integrated treatment of women with recurrent chronic cystitis using the selective β_3 -adrenoreceptor (AR) agonist, mirabegron.

Methods. The results of the treatment of women diagnosed with recurrent chronic cystitis in the urological clinic of KSMU were analyzed. The average age of patients was 31.5 ± 3.4 years. To assess the effectiveness of integrated treatment, women with recurrent chronic cystitis were randomly divided into two groups: the first group (30 patients) who received antibiotic therapy in combination with the drug mirabegron at a dose of 50 mg once a day and the second (control) group (30 patients), who received antibiotic therapy taking into account their susceptibility. All patients underwent ultrasonography of the genitourinary system, urodynamic studies with assessment of the maximum urinary flow, average urinary flow, bacterial urine cultures.

Results. Analysis of the research results showed a greater reduction in the number of urinations per day (up to

7 times) in the first group. The frequency of urinary urgency decreased in 82.6% of the first group patients compared to 64% of the second group ($p < 0.05$). In the combination therapy versus control groups, there was reduced hospital stay by an average of 4 days (11.2 vs 15 days; $p < 0.05$). On the 15th day of treatment, control cystoscopy revealed no changes in the bladder mucosa in all patients of the first group. Also, in the first group of patients, there was a greater improvement in urodynamic parameters compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. The selective β_3 -AR agonist mirabegron used in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis increases the effectiveness of the therapy.

Keywords: recurrent chronic cystitis, mirabegron, urodynamics.

For citation: Sayapova D.R., Zubkov A.Yu. Combination therapy in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 603–608. DOI: 10.17816/KMJ2020-603.

Актуальность. Хронический рецидивирующий цистит — серьёзная проблема, чаще встречающаяся у женщин, требующая длительного лечения и последующего динамического наблюдения с целью профилактики его рецидивирования. Инфекции мочевых путей остаются актуальной проблемой не только в связи с распространённостью и частыми рецидивами, но и по причине влияния на физическое здоровье и эмоциональную сферу жизни. Стандартное лечение хронического рецидивирующего цистита должно быть комплексным с учётом этиологии и патогенеза заболевания.

Приблизительно у 50% взрослых женщин в течение жизни хотя бы 1 раз возникали клинические проявления инфекции мочевыводящих путей [1]. У половины из них в последующие 6–12 мес развивалась рецидивирующая неосложнённая инфекция мочевыводящих путей. У 50% женщин рецидивы встречаются более 3 раз в год [2].

По данным National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, в медицинской практике США каждый год регистрируют 7 млн случаев инфекций мочевыводящих путей, причём более 2 млн больных с явлениями цистита госпитализируют [3]. В Великобритании 2,5 млн женщин отмечают признаки расстройства мочеиспускания. Причём более чем у 100 тыс. из них устанавливают рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей. В России у трети молодых женщин развивается клиническая картина рецидива в течение 6 мес, у 50% пациенток инфекция рецидивирует чаще 3 раз в год [3].

Важным аспектом является то обстоятельство, что хронический рецидивирующий цистит в большинстве случаев (до 40%) встречается у женщин работоспособного возраста (20–40 лет) [4,5] и в 50% случаев приводит к нарушению и утрате работоспособности [6,7], развитию неврозоподобного состояния, лишая их полноценного ночного сна и привычного образа жизни [8]. В связи с этим проблема имеет большую со-

циальную значимость. Всё это требует поиска новых эффективных методов лечения.

Для развития заболевания имеют значение возраст и пол пациентки [2]. В детородном возрасте патология встречается у 5% обследуемых, в климактерическом периоде — у 10–15%, в пожилом возрасте — у 15–20% пациенток [2]. Факторы риска в развитии симптомов заболеваний нижних мочевых путей — функциональные и анатомические нарушения, перенесённые в детском возрасте инфекции, частая смена сексуальных партнёров, нарушение уродинамики нижних мочевых путей, низкий уровень гигиены, использование контрацептивов, содержащих спермициды, сопутствующие гинекологические заболевания [2].

Предполагают, что в развитии симптомов большую роль играет потеря гликозаминогликанов слизистого слоя мочевого пузыря, что в свою очередь приводит к повышенной сократительной функции детрузора [9,10].

До настоящего времени нет единой тактики лечения расстройств мочеиспускания у больных, страдающих хроническим циститом [2]. По данным литературы, клинические проявления у женщин с хроническим циститом связаны с микроциркуляторными, морфологическими, уродинамическими нарушениями, увеличением уровня биологически активных веществ в моче, которые воздействуют на рецепторы мочевого пузыря. В результате возникает стойкая дизурия, поддерживаются воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря и его гиперактивность [11]. По этим причинам лечение хронического цистита должно быть комплексным с использованием различных групп препаратов. Средством, которое улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счёт стимуляции β_3 -адренорецепторов, расположенных в его стенке, служит селективный агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности мирабегрона в комплексном

Таблица 1. Характеристика исходных показателей пациенток

Показатели	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Возраст пациенток, годы	32,3±3,9	30,9±2,8	0,1476
Длительность хронического цистита, годы	5 (4; 5,75)	5 (4; 6)	0,5903
Бактериурия до 10 ³ КОЕ/мл	16	15	≈1
Бактериурия свыше 10 ³ КОЕ/мл	14	15	≈1
Учащённое мочеиспускание до 18 раз в сутки	9	10	≈1
Учащённое мочеиспускание до 16 раз в сутки	21	20	≈1
Ургентные позывы до 30 раз в сутки	16	14	0,7963
Ургентные позывы до 26 раз в сутки	14	16	0,7963

Примечание: КОЕ — колониеобразующие единицы.

лечении пациенток с рецидивирующим хроническим циститом.

Материал и методы. В 2018–2019 гг. в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета на стационарном лечении находились 60 пациенток с диагнозом «хронический рецидивирующий цистит», средний возраст которых составил 31,5±3,4 года. Пациентки поступили с жалобами на учащённое болезненное мочеиспускание малыми порциями, боли над лоном, дискомфорт в низу живота, императивные позывы на мочеиспускание. Все женщины страдали данным заболеванием в течение 3–7 лет.

Больные проходили стандартный алгоритм обследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- биохимический анализ крови;
- ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы;
- урофлоуметрия с определением объёма остаточной мочи;
- уродинамические исследования с оценкой максимальной скорости потока мочи, средней скорости мочеиспускания;

Таблица 2. Характеристика исходных данных по результатам цистоскопии

Данные цистоскопии	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Диффузная гиперемия	8	9	≈1
Отёчность слизистой оболочки	13	11	0,7921
Изменения в треугольнике Льега	18	16	0,7945
Трабекулярность слизистой оболочки	26	27	≈1

– заполнение дневников регистрации мочеиспускания в течение 3 сут;

– рентгенологические исследования по показаниям.

Критерии отбора пациенток для участия в клиническом исследовании: учащённое мочеиспускание более 10–15 раз в сутки, объём остаточной мочи не более 100 мл, болезненные мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, подтверждённый диагноз «хронический рецидивирующий цистит» (более года), лейкоцитурия, наличие микробного возбудителя 10³ колониеобразующих единиц в 1 мл.

Критерии исключения: нейрогенный мочевой пузырь, опухоли и камни мочевого пузыря, лучевой цистит, беременность, применение в течение последних 3 мес препаратов, оказывающих влияние на симптомы хронического цистита, недержание мочи, декомпенсированный сахарный диабет, гинекологические заболевания.

Пациентки, соответствующие критериям включения, случайным образом разделены на две группы по 30 человек. Исследуемые группы сравнимы по возрасту, клинко-лабораторным данным, данным анамнеза, клиническим проявлениям; эти показатели были в обеих группах практически одинаковыми. Пациенткам первой группы был назначен мирабегрон в стандартной дозе 50 мг на фоне антибактериальной терапии с учётом чувствительности к антибактериальному препарату. Вторая группа — контрольная, в неё вошли 30 пациенток, которые получали антибактериальную терапию с учётом чувствительности выделенных микроорганизмов по данным бактериального посева мочи. Длительность наблюдения за участницами исследования составила 30 дней.

Сравнимость групп по исходным показателям представлена в табл. 1 и 2.

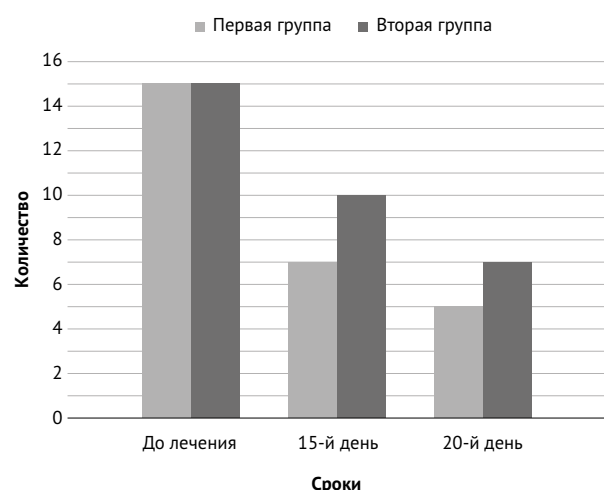


Рис. 1. Частота мочеиспусканий по данным дневников мочеиспусканий

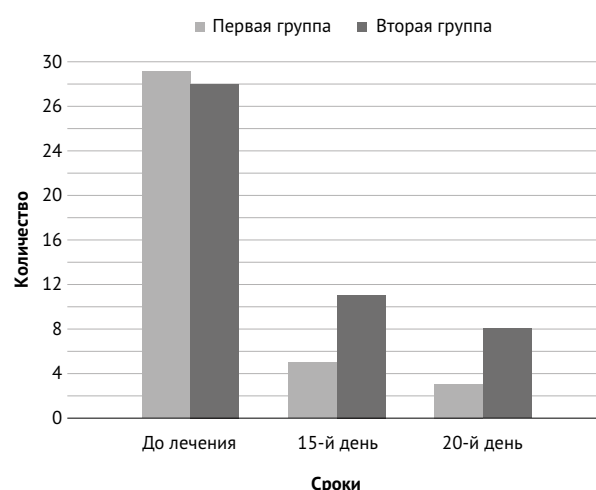


Рис. 2. Количество ургентных позывов по данным дневников мочеиспускания

Антибактериальную терапию проводили в течение 10 дней. Мирабегрон принимали по 50 мг 1 раз в сутки в течение 1 мес в качестве симптоматической терапии с целью уменьшения симптомов поражения нижних мочевых путей.

Эффективность проведенного лечения мирабегроном в первой группе в сравнении со второй группой оценивали на 15-й день и через 1 мес от начала лечения.

Сравнение количественных показателей проводили с использованием t-теста Уэлча, для качественных показателей применяли точный тест Фишера. Для оценки значимости статистических различий зависимых показателей использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Материалами исследования послужили данные, полученные в ходе лабораторных исследований пациенток.

Результаты и обсуждение. При поступлении в стационар у всех пациенток выявлена уропатогенная микрофлора (табл. 3).

Анализ данных, представленных в табл. 3, не выявил статистически значимых различий в структуре бактериальных возбудителей хронического рецидивирующего цистита среди пациенток исследуемых групп ($p=0,91$).

В процессе лечения у пациенток основной и контрольной групп зарегистрирована выраженная положительная динамика симптоматики. Однако у больных основной группы на фоне комбинированного лечения мирабегроном эти изменения были более выраженными ($p < 0,05$).

В группе комбинированной терапии на 15-й день лечения отмечено достоверное уменьшение количества мочеиспусканий до 7 раз в сутки у 27 (90%) пациенток основной группы и до

Таблица 3. Основные бактериальные возбудители хронического рецидивирующего цистита по результатам бактериального посева до начала лечения (%)

Возбудитель	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
<i>Escherichia coli</i>	75,1	74,2	0,91
<i>Proteus mirabilis</i>	5,8	4,7	0,91
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,1	7,8	0,91
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,9	5,8	0,91
<i>Enterococcus spp.</i>	5,3	6,6	0,91
Другие	0,8	0,9	0,91

10 раз в сутки у 23 (76,6%) пациенток второй группы ($p < 0,05$). Зафиксировано снижение количества ургентных позывов до 5 раз в сутки у 25 (83,3%) пациенток первой группы и до 11 раз в сутки у 19 (63,3%) пациенток второй группы ($p < 0,05$) по данным дневников мочеиспускания.

Через 30 дней лечения отмечено уменьшение количества мочеиспусканий до 5 раз в сутки у 29 (96,6%) пациенток первой группы и до 7 раз в сутки у 28 (93,3%) пациенток второй группы. Зарегистрировано снижение количества ургентных позывов до 3 раз в сутки у 27 (90%) пациенток первой группы и до 8 раз в сутки у 24 (80%) пациенток второй группы по данным дневников мочеиспускания. Данные представлены на рис. 1 и 2.

Картина цистоскопии в первой и второй группах до лечения была характерна для хронического рецидивирующего цистита. В обеих группах преобладала диффузная гиперемия

Таблица 4. Динамика показателей урофлоуметрии в процессе лечения

Показатель	До лечения		15-й день		30-й день		Р
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	
TQ, с	6,9±0,5	6,7±0,4	7,7±0,4	7,4±0,4	8,7±0,2	8,0±0,3	0,041
Q _{Max} , мл/с	37,3±0,5	37,5±0,6	35,2±0,4	35,9±0,5	30,1±0,1	33,2±0,3	0,038
V _{Comp} , мл	102,3±3,1	104,1±2,5	122,1±2,3	125,2±2,1	138,1±1,8	132,0±1,8	0,016

Примечание: TQ — время достижения максимальной скорости мочеиспускания; Q_{Max} — максимальная скорость мочеиспускания; V_{Comp} — объём выделенной мочи.

всей слизистой оболочки мочевого пузыря, а также выраженная отёчность с отложением фибриновых плёнок и зоны кровоизлияния в области треугольника Льега, трабекулярность слизистой оболочки мочевого пузыря.

Контрольная цистоскопия на 15-й день лечения выявила отсутствие изменений в первой группе у всех пациенток. Во второй группе у 6 (20%) оставалась трабекулярность слизистой оболочки мочевого пузыря, что свидетельствовало о сохранившемся повышенном тонусе детрузора.

До лечения по данным ультразвукового исследования у 16 (53,3%) пациенток первой группы после мочеиспускания зафиксировано наличие остаточной мочи в объёме 65,7±0,2 мл, у больных второй группы остаточная моча в том же объёме выявлена у 18 (60%) пациенток.

Через 30 дней лечения лишь у 1 (3,3%) женщины в группе лечения мирабегроном обнаружено наличие остаточной мочи в объёме 58 мл. Во второй группе у 6 (19,3%) пациенток сохранялась остаточная моча в объёме 67,5±0,3 мл, что подтверждало наличие симптома нарушения мочеиспускания ($p=0,0443$).

Уродинамические исследования проводили с определением максимальной и средней скорости мочеиспускания. Динамическое наблюдение за пациентками на сроках 15 и 30 дней лечения показало улучшение уродинамики нижних мочевых путей. До лечения у всех пациенток отмечены повышенная максимальная скорость потока мочи, снижение объёма мочеиспускания и укорочение времени мочеиспускания. В процессе лечения увеличение продолжительности и объёма мочеиспусканий, снижение максимальной объёмной скорости потока мочи было более выражено в группе пациенток, которые принимали мирабегрон. Показатели скорости мочеиспускания первой и второй групп до и после лечения представлены в табл. 4.

Как показали результаты нашего исследования, комплексная терапия у пациенток первой

группы была более эффективной по сравнению с результатами во второй группе. Продолжительность пребывания в стационаре у первой группы сократилось на 4 дня по сравнению со второй группой (11,2 и 15 дней соответственно; $p=0,005$).

Полученные результаты подтверждают целесообразность включения мирабегрона в комплексную терапию хронического рецидивирующего цистита.

ВЫВОД

Препарат мирабегрон, применяемый в комплексной терапии, по данным нашего наблюдения повышает эффективность лечения хронического рецидивирующего цистита, улучшая уродинамические показатели, способствуя нормализации количества мочеиспусканий и исчезновению императивных позывов, уменьшению периода госпитализации.

Участие авторов. Д.Р.С. — руководитель работы, проводила исследование; А.Ю.З. отвечал за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P., Cardozo J., Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. and Urodyn.* 2002; 21; 167–168. DOI: 10.1002/nau.10052.
2. Гаджиева Ж.К. *Нарушения мочеиспускания.* Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 176 с. [Gadzhieva Zh.K. *Narusheniya mocheispuskaniya.* (Urination disorders.) Pod red. Yu.G. Alyaeva. M.: GEOTAR-Media. 2010; 176 p. (In Russ.)]
3. *Урология. Российские клинические рекомендации.* Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкря. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 480 с. [Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. (Urology. Russian clinical guidelines.) Ed. by Yu.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkary. M.: GEOTAR-Media. 2015; 480 p. (In Russ.)]

4. Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Вахтель В.М., Лукьянович П.А. Лечение больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар». *Системный анализ и управление в биомед. системах*. 2014; 13 (4): 821–824. [Gyaurgiev T.A., Kuzmenko A.V., Vachtel V.M., Lukyanovich P.A. Treatment of patients with chronic recurrent bacterial cystitis in the acute stage in combination with phototherapy using the apparatus “Svetozar”. *Sistemnyy analiz i upravlenie biomeditsinskikh sistemakh*. 2014; 13 (4): 821–824. (In Russ.)]
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.Г. и др. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита. *Эффективн. фармакотерап.* 2011; (45): 8–11. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.G. et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of chronic cystitis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2011; (45): 8–11. (In Russ.)]
6. Faxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis. Mon.* 2003; 9 (1): 53–70. DOI: 10.1067/mda.2003.7.
7. Синякова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевых путей. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Урология*. 2010; (3): 45–49. [Sinyakova L.A. Contemporary views on antibiotic therapy of the urinary tract. Management tactics for patients with recurrent cystitis. *Urologiya*. 2010; (3): 45–49. (In Russ.)]
8. Неймарк Б.А. Лечение стойкой дизурии у женщин. *Урология*. 2003; (3): 16–20. [Neimark B.A. Treatment of persistent dysuria in females. *Urologiya*. 2003; (3): 16–20. (In Russ.)]
9. Damiano R., Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Adv. Urol.* 2011; 3 (5): 223–232. DOI: 10.1177/1756287211418723.
10. Geppetti P., Nassini R., Materazzi S., Benemli S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int.* 2008; 101 (suppl. 3): 2–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x.
11. Tyagi P., Barclay D., Zamora R. et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder a pilot study. *Jnt. Urol. Nephrol.* 2010; 42 (3): 629–635. DOI: 10.1007/s11255-009-9647-5.