Подходы к лечению рецидивирующего цистита в периоде реконвалесценции COVID-19

Чухляев П. В., Хавкина Д. А., Руженцова Т. А.

В современной литературе, посвященной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), значительное внимание уделяется пациентам с тяжелым течением заболевания. Но не менее важен выход пациентов из болезни. Итоги первой волны показали значимость периода реконвалесценции таких пациентов. Массивная лекарственная терапия COVID-19 увеличивает риск ятрогенных осложнений, при этом нередко затяжной процесс выздоровления сопряжен со снижением активности иммунного ответа, что провоцирует обострение латентных инфекций и активизацию условно-патогенной флоры. Это обуславливает необходимость индивидуального подбора схемы терапии, особенно для пожилых коморбидных пациентов. Препараты выбора в такой ситуации должны быть максимально эффективными и безопасными. В статье представлен клинический пример лечения рецидивирующего цистита, развившегося в периоде реконвалесценции COVID-19. Представлена необходимость дополнительного поиска и оценки значимости выявленной этиологии, комплексного подхода с назначением противовирусного препарата широкого спектра действия и бактериофага.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, бактериофаг, вирус Эпштейна-Барр, инфекции мочевыводящих путей, урофаг, цистит.

Отношения и деятельность: нет.

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Москва, Россия.

Чухляев П. В. — м.н.с. клинко-диагностического отдела, ORCID: 0000-0003-1210-1215, Хавкина Д. А. — м.н.с. клинического отдела, ORCID: 0000-0001-5919-9841, Руженцова Т. А.* — д.м.н., зам. директора по клинической работе, ORCID: 0000-0002-6945-2019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pafachka@gmail.com

ПЦР — полимеразная цепная реакция, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 01.03.2021

Рецензия получена 05.04.2021

Принята к публикации 20.05.2021

Для цитирования: Чухляев П. В., Хавкина Д. А., Руженцова Т. А. Подходы к лечению рецидивирующего цистита в периоде реконвалесценции COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(2):27-30. doi:10.15829/2712-7567-2021-18

Treatment of recurrent cystitis during the post-COVID-19 recovery: a case report

Chukhlyayev P. V., Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A.

In the modern literature on the coronavirus disease 2019 (COVID-19), much attention is paid to patients with a severe clinical course. But no less important is the recovery after disease. The first wave outcomes showed the significance of recovery period in such patients. Intensive drug therapy of COVID-19 increases the risk of iatrogenic complications, while the often long-term healing process is associated with a decrease in immune response, which activates latent infections and opportunistic pathogens. This necessitates an individual therapy selection, especially for elderly patients with comorbidities. The drugs of choice in such a situation should be as effective and safe as possible. The paper presents a case report of managing recurrent cystitis that developed during the post-COVID-19 recovery. The need for an additional search and assessing the significance of the revealed etiology, an integrated approach with the appointment of a broad-spectrum antiviral drug and a bacteriophage therapy is presented.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, bacteriophage, Epstein-Barr virus, urinary tract infections, urophage, cystitis.

Relationships and Activities: none.

G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.

Chukhlyayev P. V. ORCID: 0000-0003-1210-1215, Khavkina D. A. ORCID: 0000-0001-5919-9841, Ruzhentsova T. A.* ORCID: 0000-0002-6945-2019.

*Corresponding author: pafachka@gmail.com

Received: 01.03.2021

Revision Received: 05.04.2021

Accepted: 20.05.2021

For citation: Chukhlyayev P. V., Khavkina D. A., Ruzhentsova T. A. Treatment of recurrent cystitis during the post-COVID-19 recovery: a case report. *Academy of medicine and sports*. 2021;2(2):27-30. doi:10.15829/2712-7567-2021-18

В современной литературе, посвященной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), значительное внимание уделяется пациентам с тяжелым течением заболевания, вызванным вирусом SARS-CoV-2. Тем не менее период реконвалесценции таких пациентов также таит в себе опасности, включая персистенцию хронических инфекций, стойкую дисфункцию органов и систем на фоне массивной лекарственной терапии COVID-19. Взаимосвязь этих осложнений чаще всего носит системный характер,

что наиболее показательно у коморбидных пациентов, в т.ч. за счет снижения общего иммунитета.

Вирус SARS-CoV-2 прочно ассоциирован с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, представленными в большинстве органов и систем, в т.ч. в уротелии. Однако доказательной базы о прямом повреждении мочеполовой системы при заболевании COVID-19 не представлено. В литературе встречаются упоминания о выделении вируса с мочой, как посредством повреждения почечных

канальцев и попадания вируса с кровью в мочу у пациентов в крайне тяжелом состоянии, ассоциированном с цитокиновым штормом или сепсисом, так и в связи с прямым воздействием вируса на уротелий мочевого пузыря [1]. Однако в другой работе при исследовании 72 образцов мочи больных COVID-19 ученые не выявили вирус ни у одного пациента, несмотря на ожидания [2].

Тем не менее по результатам первой и второй волны пандемии стало очевидно, что процесс реконвалесценции пациентов с COVID-19 не менее тяжелый, чем процесс заболевания. Часть реконвалесцентов продолжает предъявлять жалобы на расстройство функции различных органов и систем, безусловно, в этом перечне лидируют поражения легких, сердца и сосудов, что заставляет клиницистов задумываться о рецидивирующем течении COVID-19 [3, 4]. Между тем необходимо помнить, что следствием перенесенной COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, является обострение как хронической соматической, так и инфекционной патологии на фоне снижения иммунного ответа, наиболее вероятно, за счёт активного вовлечения в процесс лимфоцитов, а также расходов витаминов, микроэлементов, аминокислот и других веществ, необходимых для обеспечения противодействия инфекционному процессу. Все чаще встречаются пациенты, заявляющие об обострении хронических инфекций после перенесенного COVID-19, таких как циститы, пиелонефриты, гломерулонефриты. После курса лечения COVID-19 и полной элиминации вируса SARS-CoV-2 состояние многих пациентов не нормализуется. Закономерно, что вирусные повреждения сосудов с развитием тромбообразования, отложениями холестерина и кальция сопровождаются снижением кровоснабжения соответствующих локусов, неравномерным наполнением миокарда, увеличением риска развития хронической сердечной недостаточности.

На фоне иммунодефицита любого происхождения часто обостряются латентные инфекционные процессы, обусловленные вирусами из группы герпеса [5]. Активизация оппортунистических инфекций приводит к повторному повреждению жизненно-важных органов и систем организма, провоцирует недостаточность функции почек, сердца, сосудов, органов желудочно-кишечного тракта и головного мозга.

Безусловно, поиск альтернативных препаратов для терапии пациентов с COVID-19 на различных стадиях заболевания — одна из важнейших задач в современной медицине. Для пациента крайне важен быстрый выход из заболевания, своевременное быстрое лечение осложнений, с отсутствием или сведением к минимуму числа нежелательных явлений от проводимой терапии. Диагностика и лечение оппор-

тунистических инфекций, сопровождающих период реконвалесценции больных COVID-19, могут существенно улучшить качество жизни пациентов.

Клинический пример показывает необходимость дифференциального подхода к выбору оптимальной тактики лечения рецидивирующих инфекций мочевыделительной системы на фоне реконвалесценции COVID-19.

Клинический случай

Пациентка Ш., 83 года, обратилась с жалобами на частое, болезненное мочеиспускание, повышение температуры тела до 37,2° С, изменение цвета мочи с соломенно-желтого до розоватого, мутного, с появлением осадка. Как отмечает больная, состояние резко ухудшилось 22.12.2020 — на второй неделе после завершения терапии, назначенной в связи с диагнозом COVID-19: усилилась слабость, потливость, периодически стала подниматься температура тела.

Из анамнеза: 15.11.2020 была диагностирована COVID-19 нового типа вируса SARS-CoV-2, вирус идентифицирован; внебольничная вирусная пневмония, КТ-1. Отек легких. Сопутствующая патология: острое нарушение мозгового кровообращения в октябре 2020г. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения и покоя 3-4 функционального класса, гипертоническая болезнь III стадии. Сахарный диабет 2 типа, инсулиннезависимый.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным COVID-19 (дочерью) 10.11.2020г.

Положительный результат анализа мазка из носа и зева методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие вируса SARS-CoV-2 от 15.11.2020. На 2-й нед. от начала заболевания был диагностирован отек легких. 12.12.2020 отмечено значительное улучшение состояния, стабильно нормальные значения температуры тела, получен повторный отрицательный результат анализа мазка из носа и зева методом ПЦР.

За время болезни получила лечение противовирусным препаратом — умифеновиром (по 200 мг 4 раза/сут. за 30 мин до еды в течение 10 дней), антибактериальную терапию (в соответствии с показаниями, последовательно были назначены левофлоксацин по 500 мг 2 раза/сут. 10 дней, затем — пефлоксацин по 400 мг 2 раза/сут. 10 дней). Дополнительно были назначены: ингибитор янус-киназ — барицитиниб по 4 мг/сут. — 14 дней, пероральный антикоагулянт ривароксабан по 20 мг/сут., в сочетании с корректирующей терапией фоновых заболеваний (сартаны, диуретики, этиметилгидроксисукцинат, прамипексол, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства с выбором препаратов и коррекцией доз в зависимости от показаний).

По данным клинического анализа крови выявлен лимфоцитоз (46,7%) и нейтропения (42,9%). По результатам общего анализа мочи обнаружена лейкоцитурия (>100 в поле зрения), микрогематурия (эритроцитов 47 в поле зрения), повышение уровня лейкоцитарной эстеразы, бактериурия (++++). По данным бактериологического анализа мочи (посева) обнаружена *Escherichia coli*. Ультразвуковое исследование почек: без патологии. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 (полуколичественное определение коэффициента позитивности) не обнаружены: Ig M — <2, Ig G — <10. По данным биохимического анализа крови: повышение креатинина — 134 ммоль/л, повышение мочевины — 12,5 ммоль/л. Другие показатели — в пределах нормы.

Диагноз: острый цистит.

После получения результатов анализов было назначено лечение. В соответствии с показателями определения чувствительности бактерий к антибиотикам был рекомендован двукратный приём фосфомицина по 3 грамма с интервалом в 24 ч. Дополнительно назначены канефрон по 2 драже 3 раза/сут. в течение 14 дней, кетостерил по 4 таблетки 3 раза/сут. во время еды (до восстановления нормальных уровней мочевины и креатинина), ограничение белка в диете.

После окончания курса терапии пациентка отмечала улучшение: жалобы не беспокоили. Однако уже через неделю произошел рецидив. По данным общего анализа мочи в этот период было отмечено незначительное снижение выраженности лейкоцитурии, другие показатели: лейкоцитарная эстераза и гематурия — без динамики. По данным повторного посева мочи микроорганизмов не обнаружено. По данным клинического анализа крови: нейтропения и лимфоцитоз сохраняются.

В связи с ранним рецидивом, лимфоцитозом в крови и отсутствием бактериурии было принято решение провести анализ мочи на наличие вирусов. При анализе мочи на вирусы группы герпеса методом ПЦР выявлен вирус Эпштейна-Барр. При повторном бактериологическом анализе мочи вновь обнаружена *Escherichia coli* в значительном количестве.

С учетом отягощенного соматического анамнеза, повторных курсов антибактериальной терапии, недавно проведенного противовирусного и патогенетического лечения COVID-19, с высокой вероятностью вторичного иммунодефицитного состояния, против Эпштейна-Барр вирусной инфекции было принято решение использовать инозин пранобекс, который показал по результатам ранее проведенных исследований высокую эффективность против возбудителей группы герпеса наряду с умеренной иммуномодулирующей активностью [6]. Препарат был назначен в лечебной дозе 50 мг/кг в сут. в течение 10 дней.

Учитывая недавно проведенные повторные курсы антибактериальной терапии, высокий риск развития антибиотик-ассоциированного синдрома, в качестве терапии против *Escherichia coli* был назначен урологический бактериофаг ректально в виде микроклизм по 2 раза/сут. в течение 4 нед. Дополнительно к этиотропной терапии пациентка получила витамин Д в дозе 5000 единиц 1 раз/сут., витамины А и Е по 1 капсуле 1 раз/сут. в течение 14 дней, кетостерил по 4 таблетки 3 раза/сут. (до нормализации уровней креатинина и мочевины).

Стойкое клиническое улучшение пациентки отметили на 3 нед. лечения. После окончания курса терапии были сделаны повторные посевы мочи на наличие бактерий, анализ мочи методом ПЦР на вирус Эпштейна-Барр, а также клинический и биохимический анализы крови. Было отмечено, что после лечения результаты общего анализа мочи и клинического анализа крови соответствовали норме. Динамические лабораторные данные к концу лечения: клинический анализ крови соответствует норме, снизились уровни креатинина (85 ммоль/л, в пределах референсных значений) и мочевины (остаются немного выше нормы — 10 ммоль/л).

Общая длительность лечения рецидивирующего геморрагического цистита вирусно-бактериальной этиологии на фоне реконвалесценции COVID-19 составила 4 нед.

Обсуждение

Лечение COVID-19 сопряжено с применением длительной и зачастую сопряженной с развитием ряда побочных действий терапии, что задерживает выздоровление и нередко значительно ухудшает самочувствие пациента. Наиболее длительный период реконвалесценции, требующий повторной коррекции схем терапии, отмечается у больных с отягощенным преморбидным фоном. У таких пациентов на фоне сниженного иммунного ответа нередко отмечаются вялотекущие хронические инфекционные заболевания бактериальной и/или вирусной этиологии. При присоединении острых активных инфекций велика вероятность обострения имеющихся латентных процессов. На этом фоне отмечается недостаточная эффективность стандартной терапии с высоким риском проявления побочных действий препаратов. В приведенном клиническом примере кратковременность результата от проведенного лечения, отсутствие бактериурии наряду с сохраняющейся лейкоцитурией при рецидиве жалоб, сохранение лимфоцитоза и нейтропении по клиническому анализу крови стало поводом для поиска других причин инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе. В настоящее время в клинической практике мало внимания уделяется вирусным поражениям мочевого пузыря. Среди различных проявлений Эпштейна-

Барр вирусной инфекции имеются лишь отдельные указания на возможность поражения урогенитального тракта [7]. Роль вирусной инфекции, безусловно, должна быть доказана при проведении дальнейших исследований. В то же время представленный клинический пример подтверждает ранее проведенные исследования, показавшие вероятность прямого вирусного поражения органов мочевыделительной системы [1].

Применение препаратов с прямым противовирусным и дополнительным иммуномодулирующим действиями, таких как инозина пранобекс, для этих пациентов наиболее оправдано. Ожидаемо, что при вирусном поражении мочевыделительной системы вероятность развития вторичной бактериальной инфекции будет высокой, а применение только антибактериальной терапии в таких случаях не даст устойчивого результата, что показывает данный клинический пример.

Учитывая часто встречающуюся резистентность флоры при частых инфекционных процессах, риск развития нежелательных явлений от многократных курсов антибактериальной терапии, для лечения рецидивирующих циститов оправдано применение бактериофага, с учётом данных о чувствительности выделяемой флоры к конкретному составу. Назначение пациентке ещё одного курса антибактериальной терапии с высокой вероятностью могло привести к усугублению дисбиотических нарушений, что могло существенно усугубить имеющиеся нарушения иммунного ответа и способствовать прогрессированию латентных инфекционных процессов.

Таким образом, сочетанное применение препаратов различных механизмов действия у пациентки с рецидивирующей инфекцией мочевой системы в период сниженной сопротивляемости организма после COVID-19 позволило достичь устойчивого результата. Таким больным необходима своевременная

диагностика, направленная на выявление этиологии заболевания, что позволяет сделать правильный подбор схемы терапии. При этом выбор препаратов должен проводиться с учётом их возможных побочных действий.

Безусловно, как роль вирусов в развитии циститов, так и особенности применения бактериофагов требуют проведения дальнейших исследований.

Заключение

1. В период реконвалесценции COVID-19, на фоне закономерного снижения активности иммунного ответа, высока вероятность развития оппортунистических инфекций.

2. У пациентов в период реконвалесценции COVID-19 повышен риск развития острых инфекционных процессов, связанных с активизацией ранее латентно-персистирующих микроорганизмов.

3. Для получения устойчивого результата при рецидивирующих циститах необходимо установить этиологию, которая может быть не только бактериальной, но и вирусной или сочетанной, вирусно-бактериальной.

4. Лечение рецидивирующих инфекционных поражений мочевой системы должно быть комплексным, с учётом чувствительности выявленных возбудителей. Против Эпштейна-Барр вирусной инфекции могут применяться противовирусные препараты широкого спектра действия, например, инозина пранобекс. Против выявленных бактериальных агентов терапия должна проводиться с учётом чувствительности флоры. Терапия бактериофагами представляется перспективной при лечении рецидивирующих циститов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. Focus on the Crosstalk Between COVID-19 and Urogenital Systems. *J Urol.* 2020;204(1):7-8. doi:10.1097/JU.0000000000001068.
2. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4. doi:10.1001/jama.2020.3786.
3. Vaes AW, Machado FVC, Meys R, et al. Care Dependency in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):2946. doi:10.3390/jcm9092946.
4. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542-2020 doi:10.1183/23120541.00542-2020.
5. Shushakova EK, Ruzhentsova TA, Nikolaeva SV. Mechanisms Underlying the Effects of Herpes Simplex Virus on Missed Miscarriages. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2019;17(3):15-9. (In Russ.) Шушакова Е. К., Руженцова Т. А., Николаева С. В. Механизмы влияния вирусов простого герпеса при неразвивающейся беременности. *Инфекционные болезни.* 2019;17(3):15-9. doi:10.20953/1729-9225-2019-3-15-19.
6. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Aleshina NI, et al. Increasing Treatment Efficacy in Children with Acute Respiratory Viral Infections. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2019;17(2):46-52. (In Russ.) Руженцова Т. А., Плоскирева А. А., Алёшина Н. И. и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни.* 2019;17(2):46-52. doi:10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.
7. Shestakova IV, Yushchuk ND. Epstein-Barr-virus infection in adults: questions of pathogenesis, clinic and diagnosis. *The Attending Physician.* 2010;10:40-4. (In Russ.) Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики. *Лечащий врач.* 2010;10:40-4.