

CONSILIUM MEDICUM [УРОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей

Д.Ю.Пушкарь, А.В.Зайцев

Материал был опубликован в №7, 2011 г.

Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей

Д.Ю.Пушкарь, А.В.Зайцев

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

Женщины в 30 раз чаще, чем мужчины страдают от инфекций мочевых путей (ИМП). Каждый год около 15% сексуально активных женщин отмечают развитие не менее 1 клинического эпизода ИМП, а в течение своей жизни до 60% всех женщин сталкиваются с этой проблемой. У 1 из 4 пациенток этой группы в течение 1-го года развивается рецидивирующая ИМП [1]. ИМП нередко наблюдается у небеременных женщин пременопаузального возраста. При этом наиболее частым ее клиническим проявлением является цистит, характеризующийся внезапным появлением дизурии, поллакиурии, ургентного мочеиспускания и тазовой боли. Диагноз подтверждается наличием в моче, полученной из средней порции, более 10 лейкоцитов в 1 мм³ и ростом более 10³ КОЕ/мл уропатогенов при бактериологическом исследовании. ИМП считается рецидивирующей, если в течение 12 мес развиваются не менее 3 клинических эпизодов, подтвержденных результатами урокультуры.

Клиническое проявление заболевания зависит от типа уропатогенов, их вирулентности и резистентности к антимикробным агентам, а также в известной степени от общего состояния организма. Многообразие специфических факторов, взаимодействующих между макроорганизмом и внедрившимися микроорганизмами, определяет прогресс заболевания. При остром цистите часто пациентка испытывает значительные неудобства в связи с неожиданным началом, быстрым течением заболевания и социальной дезадаптацией, обусловленной дизурией. Каждый эпизод ИМП сопровождается клиническими проявлениями цистита в среднем в течение 6,1 дня, ограничением активности и потерей трудоспособности на протяжении 2,4 дней, из которых около 0,4 дня требуется постельный режим [2].

Основные факторы риска развития рецидивирующей ИМП хорошо известны. У молодых женщин наиболее важными факторами риска заболевания острым циститом являются наличие в анамнезе эпизодов ИМП и предшествующая сексуальная активность; применение спермицидов также существенно увеличивает этот риск. При наличии ИМП у матери первые клинические проявления ИМП у дочери наблюдаются нередко в раннем детском возрасте [3]. В постменопаузальном возрасте риск ИМП возрастает у больных сахарным диабетом; кроме того, отмечено, что недержание мочи, эпизоды ИМП перед наступлением менопаузы и несекреторный статус крови наиболее часто связаны с высоким риском развития рецидивирующей ИМП [4–6].

Проведено сравнение клеток эпителия, полученных у больных рецидивирующей ИМП с подобными клетками лиц контрольной группы; при этом выявлена более активная адгезия патогенных бактериальных штаммов к эпителиальным клеткам у больных ИМП. Выявление и изучение факторов риска развития ИМП позволяет нам совершенствовать методы ее лечения и профилактики.

Идея применения бактериальных иммуностимуляторов для профилактики рецидивирующей ИМП родилась около 40 лет назад, однако потенциальные механизмы их действия были в то время не совсем ясны. Только в последние годы лучшее понимание природы иммунной системы обеспечило твердое логическое обоснование применения препаратов этой группы.

Некоторые бактериальные экстракты при назначении *per os* способны увеличить иммунную защиту органов, имеющих слизистую оболочку. Вместе с тем описаны и другие пути введения этих препаратов: интравагинальный, интраназальный и парентеральный.

Известно, что адаптивный иммунный ответ возникает во время воспалительного процесса. В нем участвуют иммунные типы клеток, такие как В- и Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки (АПК). В- и Т-клетки находятся в селезенке, гландах, лимфатических узлах и неинкапсулированной лимфоидной ткани, например, в лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT), которая состоит из урогенитальной лимфоидной ткани (UALT) и лимфоидной ткани кишечника (GALT), которая включает Пейеровы бляшки. Антигены различных патогенных микроорганизмов, проникающих в организм, перехватываются АПК-клетками. Эти клетки расщепляют патогены и экспрессируют антигены на своей поверхности. В присутствии антигенов и высвободившихся цитокинов (интерлейкинов – IL-1 и IL-12) Т-клетки начинают дифференциацию и пролиферацию. Т-клетки (имеющие CD8⁺-рецепторы на своей поверхности) лизируют инфицированные клетки. Существует 2 вида Т-хелперов (оба вида имеют CD4⁺-рецепторы на своей поверхности): Т_H1-клетки активируют макрофаги, устраняющие патогены с помощью фагоцитоза, в то время как Т_H2-клетки стимулируют созревание В-клеток, в результате чего образуются В-клетки памяти и плазматические клетки. Эти плазматические клетки вырабатывают особые циркулирующие антитела, которые связываются с определенным антигеном. Последний затем уничтожается при фагоцитозе.

У В- и Т-клеток существует 3 стадии развития: нативные клетки, активированные и клетки памяти. Во время первого иммунного ответа нативные клетки сталкиваются с антигеном впервые и некоторые из них начинают размножаться и активироваться, в то время как другие становятся клетками памяти. Клетки памяти не борются с возникшей инфекцией, они циркулируют в организме по кровеносным и лимфатическим сосудам, чтобы через какое-то время быстро отреагировать при встрече с определенным антигеном. Когда они снова сталкиваются с этим антигеном, они быстро становятся активированными клетками. Этот повторный иммунный ответ значительно быстрее и эффективнее первого, в результате чего организм лучше реагирует на последующее заражение тем же самым патогеном.

Слизистая оболочка также один из первых барьеров между патогенами и организмом. Однако антитела, которые эффективно борются с инфекционными агентами в крови и тканевых жидкостях (в основном иммуноглобулины – IgG), не очень эффективны на поверхности слизистой оболочки. К счастью, плазматциты также могут вырабатывать IgA, которые перемещаются через мембраны слизистой оболочки и выходят на ее поверхность. Когда IgA транспортируется через слизистую, параллельно выделяется клеточный секрет и образуется секреторный – sIgA, устойчивый к разрушению секретом слизистой. Это вещество предупреждает абсорбцию бактерий через эпителиальный барьер, не позволяя им прилипнуть к поверхности эпителия.

Считалось, что назначаемые перорально большие

пептиды плохо абсорбируются и распадаются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Однако в кишечнике есть лимфоидная ткань, через которую могут проникать крупные молекулы [7]. Эти участки, называемые Пейеровыми бляшками, составляют более 25% поверхности ЖКТ и являются прекрасным местом для непосредственной абсорбции антигенов [8]. Поэтому они являются точкой приложения при лечении пероральными иммуностимуляторами. Они способны вырабатывать локальный иммунный ответ и производить определенные антитела для перорально назначаемых антигенов. Эпителий Пейеровых бляшек содержит микро складчатые клетки (М-клетки). М-клетки распознают иммуноактивные вещества и вводят их в контакт с первыми клеточными элементами иммунной системы, а именно – АПК, Т- и В-клетками. В результате вырабатываются секреторные антитела, в частности, sIgA, некоторые из которых возвращаются в эпителий и выделяются в просвет кишки. Однако sIgA также выделяются мембранами слизистой оболочки урогенитального, желудочно-кишечного и дыхательного трактов, а также слюнными и слезными железами. Поэтому в результате локальной иммунизации в слизистой ЖКТ антитела к определенному антигену (антигенспецифичные антитела) могут появиться в тканях слизистой всего организма.

В мочевыводящих путях человека, особенно в мочевом пузыре, находится организованная лимфоидная ткань. Важными факторами борьбы организма с ИМП являются продукция секреторного IgA, препятствующего адгезии микроорганизмов; наличие протеина Tamm-Horsfall (ТНР), вызывающего агрегацию микроорганизмов; бактерицидные свойства плазмы и уродинамический фактор, т.е. «вымывание» микроорганизмов. Протеин ТНР, секреция которого происходит в почечных канальцах, имеет специфические рецепторы для многих уропатогенов и способствует тому, что связанные им бактерии удаляются с мочой [9]. Так же, как и мочевой пузырь, уретра является благоприятной средой для колонизации уропатогенами, однако имеются мощные защитные механизмы, препятствующие этому, которые, помимо связывания бактерий слизью и периодическое их «вымывание» мочой, включают локальную продукцию иммуноглобулинов, цитокинов и мобилизацию лейкоцитов [10]. Уретра человека содержит многочисленные IgA и плазматические клетки, что свидетельствует о наличии в этой области активной IgA-обусловленной иммунной защиты. Т-лимфоциты находятся в большом количестве во всех отделах уретры, обе их субпопуляции, CD8⁺ и CD4⁺, содержатся в lamina propria и эпителии, хотя клетки CD8⁺ преобладают. Большинство Т-лимфоцитов положительны для CD45RO (маркер памяти) и многие также положительны для α -E- β -7-интегрина (ассоциированный со слизистой антиген). Эти данные свидетельствуют о том, что в дополнение к мочевому пузырю уретра является высокоактивным иммунокомпетентным органом, содержащим все необходимые элементы для клеточного и гуморального иммунного ответа. Вероятно, эта область играет доминирующую роль в защите мочевыводящих путей против восходящей инфекции [11].

Наиболее изученным пероральным иммуностимулятором, применяемым сегодня в клинической практике, является OM-89 (Uro-Vaxom®). Иммуностимулирующий препарат Уро-Ваксом (OM Pharma, Швейцария) содержит фракции из 18 различных серотипов *E. coli* – самого распространенного возбудителя внебольничных инфекций мочевыводящих путей. Каждый серотип выращивают отдельно, затем его лизируют и фракционируют. Полученный экстракт очищают и лиофилизируют для получения готового продукта. Уро-Ваксом назначается перорально, в дозе 6 мг 1 раз в день натощак. Уро-Ваксом рекомендован в качестве дополнительного лечения к обычной антимикробной терапии острых ИМП. Этот препарат также может исполь-

зоваться для профилактики рецидивирующих ИМП у пациентов с повторным возникновением инфекций нижних мочевых путей (ИНМП).

Уро-Ваксом в терапевтической дозировке 6 мг/сут тестировался на предмет иммуностимулирующих свойств и переносимость у 10 здоровых взрослых добровольцев в течение 2 нед [12]. Хотя вследствие приема Уро-Ваксома число Т- и В-клеток не изменилось, количество активных Т-клеток статистически значимо увеличилось ($p < 0,05$). Лимфоциты стимулировались митогенами и затем тестировалось воздействие Уро-Ваксома на этот ответ. Уро-Ваксом статистически значимо повышал стимуляцию лимфоцитов митогенами Т-клеток, конканавалином А и фитогемагглютинином (РНА) ($p < 0,05$). Кроме того, Уро-Ваксом оказал статистически значимое влияние на уровень IgA в сыворотке крови. У всех 10 добровольцев была отмечена хорошая переносимость препарата и на протяжении всего исследования данные лабораторных и клинических обследований оставались практически неизменными.

Несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показали, что Уро-Ваксом обладает защитным воздействием [13–15]. Все эти исследования имели следующий дизайн: пациенты с рецидивирующей ИНМП принимали Уро-Ваксом (6 мг/день) или плацебо в течение 3 мес и затем наблюдались еще 3 мес. В многоцентровом исследовании Frey и соавт. приняли участие 64 пациента [13]. После лечения Уро-Ваксомом число пациентов с ИМП (определяемой как не более 10⁴ бактерий/мл) и повышенным уровнем лейкоцитов в моче статистически значимо снизилось ($n=32$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($n=32$), через 3 и 6 мес. Случаи возникновения дизурии у пациентов, лечившихся Уро-Ваксомом, также достоверно уменьшились по сравнению с пациентами, которые получали плацебо. Сопутствующее лечение антибиотиками в группе пациентов, которые получали Уро-Ваксом, было статистически значимо более редким по сравнению с группой плацебо (2,7±5,9 и 12,1±16,9 дня; $p < 0,01$). Только у 1 (1,6%) пациента в группе Уро-Ваксома было зафиксировано 1 нежелательное явление (экзантема в виде кожной сыпи).

В следующем исследовании участвовали 160 пациентов, 82 из которых получали Уро-Ваксом (45,3±2,0 года; 84% – женщины) и 78 – плацебо (45,0±1,8 года; 83% – женщины) [14]. Общее число случаев рецидивирующей бактериурии статистически значимо снизилось в группе, принимавшей Уро-Ваксом: 31 против 59 во время лечения ($p < 0,001$); 27 против 55 в течение 3 мес наблюдения после лечения ($p < 0,001$) и 58 против 114 в целом ($p < 0,001$). Среднее число случаев возникновения рецидивирующей ИМП в течение всего исследования составило 0,7 в группе Уро-Ваксома и 1,5 – в группе плацебо. И снова снижение числа случаев ИМП сопровождалось достоверным сокращением частоты применения антибиотиков, что было более заметно в течение 3 мес наблюдения. Также было зафиксировано сокращение использования уросептиков ($p < 0,05$), а анализ использования всех сопутствующих лекарств показал, что в группе Уро-Ваксома их употребление было статистически значимо ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$). В группе Уро-Ваксома были зарегистрированы только 2 случая возникновения нежелательных явлений: головокружение с нарушением четкости зрения (возможно, связанное с исследованием) и образование подкожных узелков (не связанное с исследованием) по сравнению с 11 явлениями в группе плацебо.

В исследовании Magasi и соавт. (1994 г.) приняли участие 112 пациентов: 58 получали Уро-Ваксом (83% – женщины) и 54 – плацебо (87% – женщины). В группе Уро-Ваксома число рецидивирующих эпизодов ИМП в течение 6 мес исследования было статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (13,8% против 79,6%;

$p < 0,0005$). Более того, у большего числа пациентов (статистически значимого), которых лечили Уро-Ваксомом, не возникли эпизоды рецидивирующей инфекции на протяжении 6 мес исследования (67,2% против 22,2%; $p < 0,0005$). Число эпизодов возникновения бактериурии, дизурии и лейкоцитурии было также статистически значимо ниже в группе Уро-Ваксома на разных стадиях лечения. Уро-Ваксом хорошо переносился, не было зафиксировано ни одного побочного эффекта [15].

Эффективность Уро-Ваксома также оценивалась в 6-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 64 парализованных пациентов (67% – мужчины) [16]. В основном это взрослые пациенты, но также участвовали и дети. У всех пациентов были повреждения позвоночника, им был поставлен уретральный катетер, следовательно, они были более подвержены ИМП, в том числе нозокомиальной инфекции, вызванной не только *E. coli*. Всем пациентам назначался Уро-Ваксом или плацебо в течение 3 мес, после чего сразу же начиналось альтернативное лечение также в течение 3 мес. В группе Уро-Ваксом/плацебо зафиксировано существенное снижение бактериурии в течение 1-го месяца. Этот показатель оставался неизменным в течение последующих 2 мес. Когда лечение Уро-Ваксомом прекратилось, показатель бактериурии снизился еще больше, что говорит о продолжающемся воздействии Уро-Ваксома даже после прекращения лечения. В группе плацебо/Уро-Ваксом показатель бактериурии вначале снизился в ответ на терапию антибиотиками, но затем поднялся до уровня, статистически значимо более высокого, чем в группе Уро-Ваксома. Однако после лечения Уро-Ваксомом показатель бактериурии упал до уровня, наблюдаемого в группе Уро-Ваксом/плацебо. Большинство инфекций были вызваны грамотрицательными возбудителями *E. coli*, *Proteus* spp. и *Klebsiella* spp.; а также грамположительными – энтерококками и стафилококками. Количество курсов антибиотикотерапии, назначенных пациентам во время исследования, также достоверно снизилось у тех, кто получал Уро-Ваксом, по сравнению с теми, кто получал плацебо в первой половине исследования ($p < 0,05$). В целом благоприятный профилактический эффект Уро-Ваксома в течение первых 3 мес, как и дальнейший эффект, оценивался как статистически значимый ($p < 0,05$). Оценка лечебного и общего воздействия на протяжении всего исследования была в пользу Уро-Ваксома ($p < 0,01$). В целом Уро-Ваксом хорошо переносился и нежелательные явления ($n=6$) возникали с такой же частотой, как и при приеме плацебо ($n=5$).

В большом открытом многоцентровом исследовании участвовал 521 пациент (81% – женщины), страдающие рецидивирующей ИМП, которые получали в качестве лечения Уро-Ваксом [17]. Пациенты в течение 3 мес принимали Уро-Ваксом, а затем наблюдались в течение еще 3 мес. У 451 обследованного пациента частота рецидивирующей ИМП в течение 6 мес исследования была значительно ниже, чем в течение 6 мес до лечения (средний показатель рецидив/пациент – 0,85 по сравнению с 3,6; $p < 0,001$); 53% пациентов не жаловались на повторное возникновение инфекции во время исследования. Общий показатель бактериурии был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже через 3 нед, 3 и 6 мес по сравнению с первоначальным показателем. Кроме того, показатели дизурии и поллакиурии (частое мочеиспускание) были статистически значимо ($p < 0,01$) ниже на каждой стадии лечения. Сопутствующее применение антибиотиков и других препаратов было значительно более редким на всем протяжении исследования. Уро-Ваксом хорошо переносился: только 23 (4,4%) из 521 пациента жаловались на побочные эффекты: нарушения со стороны ЖКТ ($n=15$), головную боль/головокружение ($n=3$), зуд ($n=3$), тошноту ($n=3$), эритему (аллергическая кожная реакция) ($n=1$) и

прекращение роста волос ($n=1$). В результате от участия в исследовании отказалось лишь 2 (0,4%) из 521 пациента – один из-за нарушений со стороны ЖКТ, а другой – из-за тошноты и эритемы.

Благоприятный эффект Уро-Ваксома также наблюдался в более продолжительном исследовании [18]. Помимо 3 мес лечения Уро-Ваксомом и 3 мес наблюдения после лечения некоторых пациентов еще наблюдали в течение дополнительных 5 мес. Всего Уро-Ваксом получал 61 пациент (85% женщины) и плацебо – 59 (86% женщины). Среднее число рецидивов снизилось с 3,5 в течение 6 мес до лечения до 0,82 при лечении Уро-Ваксомом и до 1,8 при приеме плацебо в течение 6 мес исследования. Общее число рецидивов ИМП было статистически значимо ниже в группе Уро-Ваксома, чем в группе плацебо: в течение 3 мес лечения (38 против 63; $p < 0,05$), 3 мес периода наблюдения (12 против 41; $p < 0,01$) и за весь период исследования – в течение 6 мес (50 против 104; $p < 0,001$). Хотя частота использования антибиотиков и других препаратов была одинаковой в обеих группах в первые 3 нед исследования, этот показатель статистически значимо снизился в группе Уро-Ваксома в течение всего периода исследования ($p < 0,001$). Показатели бактериурии, дизурии и нитратурии были статистически значимо ниже в группе Уро-Ваксома, чем в группе плацебо ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Эффективность лечения первичной инфекции составила 95% среди тех пациентов, которых лечили Уро-Ваксомом и антибиотиками, по сравнению с 72,9% тех, кто получал плацебо и антибиотики. Длительный положительный эффект от лечения наблюдался в течение 6 мес у 95,1% пациентов, принимавших Уро-Ваксом, по сравнению с 60,3% тех, кто принимал плацебо. Разница между двумя группами в оценке лечебного и профилактического воздействия была статистически значимой ($p < 0,001$). Возможные побочные эффекты были зафиксированы у 4 (5,4%) пациентов, принимавших Уро-Ваксом: зуд, диарея, головная боль с «приливами» и аллергическая реакция (в результате произошел отказ от участия в исследовании). В течение следующих 5 мес наблюдения ($n=57$) рецидивы возникали только у 10 (37%) из 27 человек в группе Уро-Ваксома по сравнению с 20 (67%) из 30 – в группе плацебо ($p < 0,05$), что говорит о том, что профилактический эффект Уро-Ваксома длится более 3 мес после прекращения лечения.

В нескольких исследованиях оценивалось воздействие Уро-Ваксома при использовании в режиме поддерживающей профилактики. В открытом исследовании Schneider (1990 г.) изучал воздействие Уро-Ваксома у 116 пациенток (средний возраст 35,6 года) с неосложненным циститом. Примерно 25% этих пациенток были отобраны к участию в исследовании в период, когда у них не было острого эпизода инфекции. Через 3 мес лечения Уро-Ваксомом и через 3 мес после периода наблюдения они получали поддерживающий курс Уро-Ваксома на протяжении первых 10 дней каждого месяца в течение 0,5 года. Средний показатель частоты ИМП упал с 3,4 в период до начала исследования до 1,2 в период исследования. И опять только некоторые пациентки отмечали возникновение нежелательных явлений: незначительные проблемы со стороны ЖКТ или тошноту [19].

Во втором исследовании также изучалось воздействие Уро-Ваксома при использовании в режиме поддерживающей профилактики у пациенток с ИМП [20]. В этом открытом исследовании 89 пациенток (средний возраст 37,5 года) получали Уро-Ваксом в течение 3 мес и наблюдались после лечения на протяжении 0,5 года. Этот период наблюдения был увеличен на дополнительные 6 и 18 мес у 77 и 14 пациенток соответственно, 18 пациенток получали поддерживающий курс Уро-Ваксома через 3 мес после прекращения первичного курса лечения. Они принимали препарат в течение

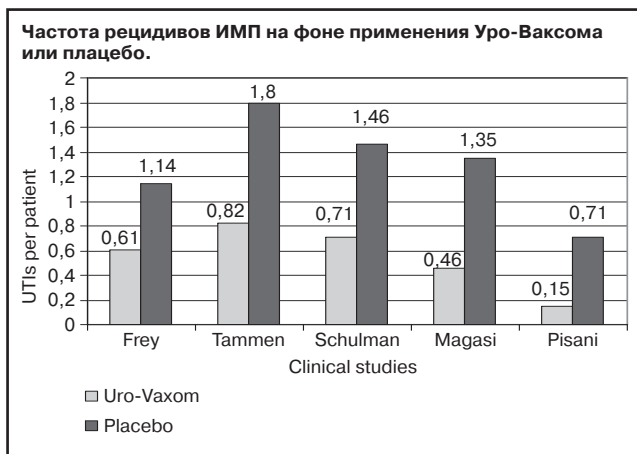


Таблица 1. Частота дизурии у пациентов при завершении исследования

	ОМ-89, %	Плацебо, %	P-value	RR, %
Bauer et al. [23] (6 мес)	10,8	18,8	<0,05	57,1
Magasi et al. [15]	3,3	16,7	<0,05	20,0
Schulman et al. [14]	9,8	16,7	NS*	58,5
Tammen [18]	6,6	18,9	<0,05	34,8
Среднее значение	8,7	18,1	<0,001	48,1
Разница	9,4		<0,001	48,1

*NS – не существенно.

Таблица 2. Частота лейкоцитурии у пациентов при завершении исследования

	ОМ-89, %	Плацебо, %	P-value	RR, %
Pisani et al. [24]	14,8	19,0	NS	78,0
Magasi et al. [15]	15,0	33,3	<0,05	45,0
Schulman et al. [14]	15,9	34,6	<0,01	45,8
Среднее значение	15,2	28,6	<0,001	53,4
Разница	13,3		<0,001	53,4

Таблица 3. Частота бактериурии у пациентов при завершении исследования

	ОМ-89, %	Плацебо, %	P-value	RR, %
Bauer et al. [23] (6 мес)	19,5	20,9	N,S	93,1
Pisani et al. [24]	3,7	11,4	(<0,1)	32,5
Magasi et al. [15]	3,3	21,7	<0,01	15,4
Schulman et al. [14]	11,0	17,9	NS	61,1
Tammen [18]	–	–		
Среднее значение	18,6	12,4	<0,05	66,8
Разница	6,2		<0,05	66,8

первых 10 дней каждого месяца 3 мес подряд. Частота рецидивов ИМП (n=15) снизилась с отметки на момент начала исследования, затем оставалась неизменной до его окончания. У пациенток с ИНМП (n=74), которые не принимали Уро-Ваксом в режиме поддерживающей профилактики (n=56), показатель рецидивов был ниже на протяжении 0–12 мес по сравнению с началом исследования и затем постепенно увеличивался с 13 по 24-й месяц, но тем не менее, был ниже, чем этот же показатель до лечения. Однако у пациенток с ИНМП, которые принимали Уро-Ваксом в режиме поддерживающей профилактики (n=18), число рецидивов оставалось более низким на протяжении всего периода исследования. Дополнительный курс назначался с 7-го месяца и разница в показателях частоты рецидивов между пациентками с ИНМП, которые получали поддерживающий курс Уро-Ваксома, и теми, кто его не принимал, была статистически значимой (p<0,01). Такие же данные были получены в отношении показателей бактериурии и частоты применения антибиотиков. *Escherichia coli* была самым распространенным возбудителем инфек-

ций как нижних, так и верхних мочевыводящих путей. Только у 2 (2%) из 89 пациентов отмечались незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ.

В одном из исследований оценивалась эффективность Уро-Ваксома (лечение в течение 3 мес плюс поддерживающий курс) у женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст 66,3 года). Это исследование проводилось с целью определения эффективности и безопасности применения Уро-Ваксома у пожилых пациенток, которые чаще подвержены ИМП. Все пациентки (n=58) этого открытого исследования получали 3-месячный курс лечения Уро-Ваксомом, затем 3-месячный интервал без использования препарата, затем на протяжении 3 мес они принимали поддерживающий курс Уро-Ваксома: в течение 10 дней подряд каждый месяц. Показатель частоты рецидивов ИМП у 55 обследованных пациенток снизился с 3,4±1,14 за 6 мес до лечения до уровня 1,8±1,59 во время 9-месячного исследования. Таким образом, частота рецидивов ИМП снизилась в среднем на 67%. Только у 1 пациентки наблюдалось нежелательное явление, а именно – диспепсия и тошнота [21].

Группа экспертов из разных стран во главе с профессором К.Набером (Германия), провели и опубликовали в 2009 г. метаанализ выполненных к этому времени исследований эффективности и безопасности 2 препаратов для иммунопрофилактики ИМП: ОМ-89 (Uro-Vaxom®) и препарата для внутримышечного или интравагинального применения (StroVac® и SolcoUrovac® соответственно, содержащие 10 убитых нагреванием уропатогенов, включая 6 различных серотипов уропатогенных *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* и *Enterococcus faecalis*) [22]. По мнению авторов, только в отношении этих препаратов опубликованные в мировой литературе исследования соответствуют необходимым стандартам.

Данные об эффективности и безопасности Уро-Ваксома должным образом документированы, его эффективность по сравнению с плацебо доказана в нескольких рандомизированных исследованиях, о которых уже упоминалось. Применение Уро-Ваксома способствует снижению частоты рецидивов ИМП в среднем на 36%, при этом 1 из 5 пациентов будет полностью избавлен от ИМП в течение 6 мес, что соответственно уменьшает необходимость antimicrobialного лечения (см. рисунок). К концу 6-месячного периода наблюдения большая часть пациентов, получавших лечение препаратом Уро-Ваксом, отмечали снижение дизурии (относительный риск – RR=48%) и лейкоцитурии (RR=53%) или бактериурии (RR=67%) (табл. 1–3). Другим немаловажным аспектом исследований явилось потенциальное уменьшение частоты вульвовагинальных инфекций в группе женщин с рецидивирующей ИМП, получавших Уро-Ваксом, по сравнению с плацебо (OR=0,42, 95% доверительный интервал – CI 0,18–0,98) [23].

Таким образом, результаты исследований и проведенного метаанализа подтвердили, что Уро-Ваксом является пока единственным пероральным иммуностимулирующим препаратом, который активирует механизм иммунной защиты организма через лимфоидную ткань слизистой оболочки основных систем (MALT, GALT и UALT) и поддерживает активность этих механизмов на высоком уровне. Сюда входит гуморальный и клеточный иммунный ответ, в результате чего укрепляется естественная защита организма от ИМП, вызванных различными микроорганизмами, в том числе *E. coli*. Более того, Уро-Ваксом стимулирует выделение специфичного иммуноглобулина к тем штаммам *E. coli*, которые используются при производстве препарата. Уро-Ваксом сокращает число рецидивирующих ИНМП, а также уменьшает количество и выраженность сопутствующих симптомов. Препарат сокращает необходимость применения антибиотиков. В целом он обеспечивает профилактику рецидивирующих ИНМП

и в сочетании с антибиотиками является основной терапией для избавления от острых симптомов ИМП.

Полученные данные позволили одобрить и включить применение Уро-Ваксома в рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) 2011 г. В разделе 3.5 «Рецидивирующая (неосложненная) ИМП у женщин» отмечено: «...Эффективность Уро-Ваксома по сравнению с плацебо доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Таким образом, он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с неосложненными рецидивирующими инфекциями мочевых путей...» (Уровень доказательности: 1а; степень рекомендованности: В) [25].

Применение других иммуностимуляторов пока не может быть рекомендовано для клинической практики и требует дальнейшего изучения. Внутримышечное введение вакцины StroVac® имеет ряд местных и системных побочных явлений, а также отсутствуют слепые рандомизированные исследования его эффективности и безопасности. Внутривагинальное применение другой формы этой вакцины – SolcoUrovac® изучалось лишь в 3 небольших исследованиях II фазы. Количественный анализ анти-*E. coli*- IgA- и IgG-антител в моче и влагалищном секрете не выявил существенных различий в исследуемых группах пациенток. По мнению экспертов, этот препарат неэффективен при кратковременной «первичной» иммунизации. Возможно, эффективность более длительного лечения, включающего «первичную» иммунизацию и реиммунизацию (booster cycle) будет выше, однако для доказательства этой гипотезы необходимы большие независимые исследования III фазы [22].

В заключение следует отметить, что иммуностимуляция с применением бактериальных экстрактов может использоваться для длительной защиты от ИМП, особенно у некоторых подгрупп пациентов. Вместе с тем считается, что антимикробная профилактика ИМП превосходит по своей эффективности иммунопрофилактику, хотя прямые сравнительные исследования в этой области пока отсутствуют (сравнительное исследование эффективности Уро-Ваксома и антимикробной профилактики продолжается в настоящее время). В то же время в последние 20 лет наблюдается неуклонный рост резистентности уропатогенов к триметоприм/сульфаметоксазолу, достигший в отдельных регионах выше 30%. Резистентность уропатогенов к фторхинолонам в отдельных странах Европы составляет более 20%. Другой потенциально негативной стороной длительной антимикробной профилактики ИМП у женщин является развитие нежелательных явлений, таких, как диарея, кандидозный вульвовагинит и стоматит. При применении фторхинолонов наблюдается фототоксичность и иногда – серьезная гепатотоксичность, в то время как при длительном применении нитрофурантоина описано развитие пневмосклероза [26, 27]. Повышение защитных свойств слизистой мочевыводящих путей благодаря иммунопрофилактике выглядит сегодня как убедительная альтернатива, требующая дальнейшего изучения и совершенствования. В будущем могут появиться новые и возможно более эффективные иммуностимулирующие препараты, такие, как вакцины из очищенного *E. coli* FimH-адгезина, фимбрий *P. Mirabilis* и некоторые другие, создание и изучение которых проводится в настоящее время в научных лабораториях [28, 29].

Литература

1. Lindsay EN. Managing recurrent urinary tract infections in women. *Womens Health* 2005; 1: 39–50.
2. Naber KG (Chairman), Bishop MC, Bjerklund-Jobansen TE et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology*; 2006: 7–8, Appendices 12.1 [Criteria for the diagnosis of a UTI]: 109.
3. Fibn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259–66.

4. Boyko EJ, Fibn SD, Scholes D et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 557–64.
5. Raz R, Gemmesin Y, Wasser J et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 152–6.
6. Isbitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K et al. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int* 2002; 89: 851–4.
7. Grass GM, Sweetana SA. In vitro measurement of gastrointestinal tissue permeability using a new diffusion cell. *Pharm Res* 1988; 5: 372–6.
8. Owen RL, Ermak TH. Structural specializations for antigen uptake and processing in the digestive tract. *Springer Semin Immunopathol* 1990; 12: 139–52.
9. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Quantitative histopathology can aid diagnosis in painful bladder syndrome. *J Clin Pathol* 1998; 51: 211–4.
10. Kunin CM, Evans C, Bartholomew D, Bates DG. The antimicrobial defense mechanism of the female urethra: a reassessment. *J Urol* 2002; 168: 413–9.
11. Pudney J, Anderson DJ. Immunobiology of the human penile urethra. *Am J Pathol* 1995; 147: 155–65.
12. Rosenthal M. Effect of a bacterial extract on cellular and humoral immune responses in humans. *J Immunopharmac* 1986; 8: 315–25.
13. Frey Ch, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int* 1986; 41: 444–6.
14. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993; 150: 917–21.
15. Magasi P, Pánovics J, Illés A, Nagy M. Uro-Vaxom® and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol* 1994; 26: 137–40.
16. Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 1990; 143: 759–63.
17. Tammen H, Frey Ch. Treatment of recurrent urinary tract infections with Uro-VaxomR. Open multicenter study with 521 patients. *Urologe B* 1988; 28: 294–6.
18. Tammen H and the German urinary tract infection study group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. *Br J Urol* 1990; 65: 6–9.
19. Schneider H-J. New therapeutic approach for recurrent urinary tract infections. Marked reduction in recurrence rate in women with uncomplicated cystitis – few side effects, high compliance. *Der Allgemeinarzt* 1990; 12: 626–33.
20. Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fractions in women. *Int Urogynecol J* 1992; 3: 179–84.
21. Popa G, Lauber K-D, Rotbe H, Rugendorff E. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit *E. coli*-Fraktionen. *Münch Med Wschr* 1996; 138: 713–6.
22. Naber KG, Cho Yong-Hyun, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J of Antimicrobial Agents* 2009; 33: 111–9.
23. Bauer HW, Alloussi S, Egger G et al. Multicenter UTI Study Group. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542–8.
24. Pisani E, Palla R, Bono AV. Double-blind randomised clinical study of OM-8930 vs placebo in patients suffering from recurrent urinary tract infections. Geneva, Switzerland: OMPharma; 1992. (Data on file). Quoted in: Chiavaroli C, Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2006; 20: 141–9.
25. EAU Guidelines, 2011 edition. 3.5 Recurrent (uncomplicated) UTIs in women. P. 20–21.
26. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21: 407–21.
27. Sheeban RE, Wells AU, Milne DG, Hansell DM. Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 259–61.
28. Langermann S, Mollby R, Burlein JE et al. Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2000; 181: 774–8.
29. Pellegrino R, Galvalisi U, Scavone P et al. Evaluation of *Proteus mirabilis* structural fimbrial proteins as antigens against urinary tract infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36: 103–10.

Индекс лекарственных препаратов:

Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения: Уро-Ваксом (Астеллас)

Уро-Ваксом

МАСТЕР САМОБОРОНЫ



1 капсула в день

3 месяца

Иммунотерапия инфекций мочевыводящих путей

Краткая информация для специалистов

Форма выпуска и состав: Желатиновые капсулы содержат 6 мг лиофилизированного бактериального лизата 18 штаммов *Escherichia coli*.

Показания к применению: Иммуноterapia. Профилактика рецидивных инфекций нижних мочевыводящих путей. В качестве вспомогательного средства при лечении острых инфекций мочевыводящих путей.

Дозировка и способ применения: В качестве профилактического и/или вспомогательного средства: принимать по 1 капсуле в день утром на голодный желудок в течение трех месяцев. Для лечения острых приступов: принимать 1 капсулу в день утром на голодный желудок в качестве вспомогательного средства к обычному антимикробному лечению до тех пор, пока симптомы не исчезнут, но по крайней мере не менее десяти дней.

Противопоказания: Гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. **Побочные действия:** Процент появления нежелательных эффектов, согласно клиническим данным, составляет приблизительно 4%; *нарушения работы желудочно-кишечного тракта:* тошнота (часто), боль в брюшной полости (нечасто), диарея (часто), желудочная непереносимость (часто) или диспепсия (часто); *общие нарушения:* жар (нечасто); *кожные нарушения:* аллергические реакции (нечасто), сыпь (нечасто), зуд (нечасто), средняя экзантема (нечасто). К другим несерьезным побочным эффектам, о которых было заявлено, можно отнести в основном отдельные случаи облысения. Сообщалось также и об отдельных тяжелых случаях, таких как отек полости рта и периферические отеки. Если появляются кожные реакции, жар или отеки, применение препарата должно быть остановлено, так как это может являться признаком аллергической реакции.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами до настоящего времени не установлено.

Беременность и лактация: Данных по безопасности применения препарата беременными женщинами нет. Исследования на животных не выявили какой-либо прямой или опосредованной токсичности, влияющей на беременность, развитие эмбриона, плода и/или постнатальное развитие. Относительно кормления грудью каких-либо исследований не проводилось, и никакой информации по этому поводу не поступало. Беременным и кормящим женщинам следует принимать препарат с осторожностью.

Предостережения по применению: Эффективность и безопасность Уро-Ваксома не была установлена для детей до четырех лет.