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 мм^3 и ростом более 10^3 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): $T_н1$-клетки активируют макрофаги, устраняющие патогены с помощью фагоцитоза, в то время как $T_н2$-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, плазмоциты также могут вырабатывать IgA, которые переме-

щаются 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 прилипать 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 микроскладчатые 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 (THP), вызывающего агрегацию микроорганизмов; бактерицидные свойства плазмы и уродинамический фактор, т.е. «вымывание» микроорганизмов. Протеин THP, 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 использоваться 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 (PHA) (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 10^4 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 пациентов 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 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 инфекций 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 эффек-

Частота рецидивов ИМП на фоне применения Уро-Ваксома или плацебо.

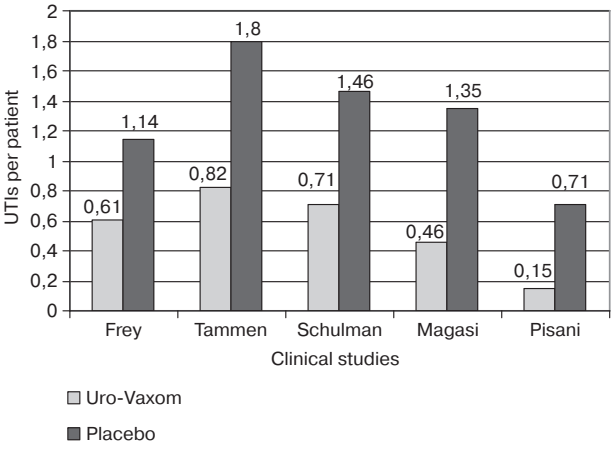

Таблица 1. Частота дизурии у пациентов при завершении исследования

	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

тивность 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 антимикробного 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: 1a; степень рекомендованности: B) [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-Johansen 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. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003; 349: 259–66.
4. Boyko EJ, Fihn 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, Gennesin Y, Wasser J et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Clin Infect Dis 2000; 30: 152–6.
6. Ishitoya 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 placebocontrolled 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, Rothe 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. Sheehan 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)

Современные представления о проблеме эпидидимита

К.И.Забиров
Городская клиническая урологическая больница №47, Москва

Этиологическая структура эпидидимита

В течение длительного времени основным этиологическим фактором эпидидимита считался рефлюкс фиксированного тока мочи через закрытый наружный сфинктер уретры в семявыносящий проток. В результате дальнейших исследований установлено, что острый эпидидимит, как правило, обусловлен инфекционными агентами, нередко передаваемыми половым путем (ИППП). Так, в исследовании R.Berger и соавт. (1979 г.) у 16 (47%) из 34 больных эпидидимитом в возрасте моложе 35 лет были выявлены *Chlamydia trachomatis*, у 7 – *Neisseria gonorrhoeae*. У пациентов старше 35 лет в 12 наблюдениях обнаружены микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и лишь у 1 – *C. trachomatis* [1].

В другом исследовании из 27 больных эпидидимитом в возрасте менее 35 лет у 13 (48%) диагностирован хламидийный, у 2 (7%) – гонококковый уретрит. В подгруппе пациентов 35 лет и выше у 2 (15%) идентифицированы *C. trachomatis*, у 3 (23%) – *N. gonorrhoeae*, у остальных – *Escherichia coli*, либо этиология воспалительного процесса не была установлена. Данные исследования позволяют продемонстрировать четкую возрастную закономерность этиологии эпидидимита: в возрасте моложе 35 лет доминирует хламидийная инфекция (ХИ), старше 35 лет – представители семейства *Enterobacteriaceae*. Аналогичные результаты получены в других исследованиях и характерны как для развитых, так и для развивающихся стран [2, 3].

Некоторые авторы отмечают наличие корреляции клинических симптомов эпидидимита и инфицирования *C. trachomatis*. Так, D.Hawrins и соавт. (1986 г.) наблюдали 13 пациентов с тяжелой формой эпидидимита с последующим нарушением физиологических функций. В 62% наблюдений авторами обнаружены *C. trachomatis*, в 15% – *N. gonorrhoeae* [2]. По данным S.Hori, Y.Tsutsumi (1995 г.), гистологическая картина эпидидимита хламидийной этиологии характеризуется перидуктальным и внутриэпителиальным воспалением, в то время как *E. coli* приводит к развитию деструктивного эпидидимита с тенденцией к формированию абсцессов и ксантогранулем [4].

Для развивающихся стран *N. gonorrhoeae* занимает 1-е место в этиологической структуре заболеваемости эпидидимитами. Известно, что в Южной Африке гонококковая инфекция – основная причина (57%) развития воспалительного процесса в придатке яичка [3].

В настоящее время клиническое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии эпидидимита остается неопределенным. Одно наблюдение, в котором *U. urealyticum* явилась единственным микроорганизмом в материале, аспирированном из эпидидимуса, было описано N.Jalil и соавт. в 1988 г. у мужчины, поступившем в госпиталь с острой болью в яичке и отеком придатка [5]. Другие микроорганизмы не были выделены, также отсутствовали антитела к *C. trachomatis*, однако методом иммунофлюоресценции в сыворотке крови в титре 1/16 были обнаружены антитела иммуноглобулина – IgG – к *U. urealyticum*. При остром эпидидимите у пациентов в возрасте моложе 40 лет *U. urealyticum* обнаруживается в 15% наблюдений, однако клиническое значение данного микроорганизма в настоящее время остается неопределенным, так как *U. urealyticum* выявляются у здоровых лиц в значительном числе наблюдений. Отсутствуют доказательства роли *Mycoplasma genitalium* в развитии эпидидимита. Клиническое значение *Trichomonas vaginalis* также остается неясным: как правило, *T. vaginalis* обнаруживаются в ассоциации с *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis* [3].

В возрастной группе старше 35 лет наиболее частым этиологическим агентом острого эпидидимита являются инфекции мочевых путей (ИМП) (как правило – *E. coli*). Так, при обследовании мужчин старше 40 лет с острым эпидидимитом в 32% наблюдений обнаруживают *E. coli*, в редких наблюдениях выделяют *Klebsiella* и