



Опыт использования препарата Уро-Ваксом при осложненных инфекциях мочевых путей у детей

С.Н. Зоркин, В.Г. Пинелис, Е.Н. Арсеньева, Д.С. Шахновский

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Зоркин, zorkin@nczd.ru

Сегодня альтернативным подходом к лечению инфекций мочевых путей (ИМП) считается стимуляция собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной флоры, с помощью иммунотерапевтических препаратов. Одним из таких препаратов является Уро-Ваксом. Авторы провели собственное исследование клинической эффективности препарата и влияния его иммуностимулирующего (иммуномодуляторного) действия на уровень провоспалительных цитокинов. Было установлено, что Уро-Ваксом действительно обладает иммуномодулирующим эффектом и высокой эффективностью. Его можно применять в комплексной терапии ИМП, особенно непрерывно-рецидивирующего течения, и в качестве составной части комплексной терапии ИМП у детей.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, пиелонефрит, обструктивные уropатии, Уро-Ваксом

Распространенность инфекции мочевых путей (ИМП) в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения. По данным мировой литературы, это заболевание диагностируется у 3% девочек и у 1% мальчиков препубертатного возраста, отмечается очень высокий процент рецидивов. При дебюте ИМП у детей в возрасте до одного года ее рецидивы возникают у 35% мальчиков и у 32% девочек. У 50% девочек отмечается рецидив инфекции в течение года после дебюта заболе-

вания, у 75% – в течение двух лет. У мальчиков рецидивы инфекции имеют место преимущественно на первом году жизни (15–20%), после года наблюдаются реже [1]. В детской урологии наибольшую проблему представляет осложненное течение ИМП. Под этой формой инфекции понимается инфицирование мочевых путей на фоне нарушения уродинамики, как правило обусловленной аномалиями их развития (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная

дисфункция мочевого пузыря), развитие инфекции верхних мочевых путей – пиелонефрита. ИМП на фоне урологических аномалий могут приводить к таким осложнениям, как артериальная гипертензия, нефросклероз, и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [2]. Последняя в 43% случаев развивается именно на фоне обструктивных уropатий. По данным мировой литературы, наиболее частым возбудителем инфекции мочевыводящей системы у детей во всех возрастных группах является *Escherichia coli*. Она обнаруживается в среднем в 80% случаев. Гораздо реже выявляются другие уropатогены – *Proteus mirabilis* (преимущественно у мальчиков – около 30%), *Klebsiella* spp. (у детей раннего возраста), *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. (менее чем в 2% случаев) [3].

Как показывают результаты исследований, проведенных в нашей клинике в 2008–2013 гг., у амбулаторных больных острой инфекцией мочевой системы в 49% случаев вызывает *E. coli*, в 10,6% – *Proteus* spp., в 10,6% – *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. (рис. 1). Антибактериальную терапию таких больных можно проводить эмпирически исходя из их клинического статуса и данных антибиотикочувствительности основных



уропатогенов, циркулирующих в конкретном регионе в период наблюдения.

Необходимо помнить, что в ряде случаев у детей, находящихся в урологическом стационаре, развиваются инфекционные осложнения, обусловленные непосредственно хирургическим или диагностическим вмешательством. Поэтому бактериальный спектр возбудителей инфекций мочевой системы у урологических больных стационара отличается от такового у острых амбулаторных больных ввиду длительности инфекционного процесса, частых госпитализаций в стационары и локальных особенностей микрофлоры стационара.

У урологических больных этиологическая значимость *E. coli* снижается до 26% за счет увеличения и/или присоединения проблемных возбудителей, таких как *Pseudomonas* spp. (23%), *Enterococcus* spp. (12%), неферментирующие грамотрицательные бактерии (11%) (рис. 2). Чувствительность этих возбудителей к антибактериальным препаратам зачастую непредсказуема, поскольку зависит от ряда факторов, в частности от особенностей внутрибольничных штаммов микроорганизмов. Кроме того, эти штаммы часто заменяют собственную микрофлору макроорганизма, инфицируя мочевыводящую систему в результате диагностических и лечебных манипуляций.

Предметом острых дискуссий остается вопрос о принципах противорецидивной терапии и ее эффективности у детей с ИМП. Несмотря на огромный выбор антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, позволяющих быстро и эффективно справляться с ИМП, а также уменьшать частоту рецидивов путем назначения на длительный период препаратов в низких профилактических дозах, лечение рецидивов ИМП остается достаточно проблематичным [4]. Во-первых, возрастает резистентность микроорганизмов, вызывающих инфекцию, особенно при повторных курсах, возникают побочные эффекты – аллергиче-

ские реакции, диспепсические расстройства. Антибиотики вызывают иммуносупрессию. Во-вторых, длительные курсы приема препарата значительно снижают приверженность пациентов терапии. Препараты нитрофуранового ряда в урологической практике применяются с середины прошлого века, тем не менее они не утратили своей актуальности и сегодня. По-прежнему практический интерес представляют самые первые нитрофураны – нитрофурантоин (Фурадонин), фуразолидон и фуразидин (Фурагин) [5]. Нельзя сказать, что опыт применения препаратов данной группы полностью удовлетворяет практикующих врачей. Существуют определенные проблемы, связанные с их недостаточной эффективностью, особенно в противорецидивной терапии.

При изучении патогенеза ИМП получены новые данные, которые показывают, что без нарушения защитных факторов макроорганизма трудно представить возможность развития инфекции, основным проявлением которой считается микробно-воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани, то есть пиелонефрит [6]. Поэтому альтернативным подходом к лечению инфекций мочевых путей сегодня считается стимуляция с помощью иммуно-терапевтических препаратов собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной флоры. Один из таких препаратов – Уро-Ваксом – лиофилизированный белковый экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата ряда штаммов *E. coli*.

Механизм действия Уро-Ваксома следующий:

- ✓ активизирует возможности макрофагов в уничтожении бактерий в дозозависимом режиме;
- ✓ обеспечивает эффективную защиту против инфекций, вызываемых *E. coli* и *Pseudomonas* spp.;
- ✓ принимает непосредственное участие в развитии иммунной реакции Th₁-типа;
- ✓ позволяет повысить функциональную активность полиморфоядерных клеток.

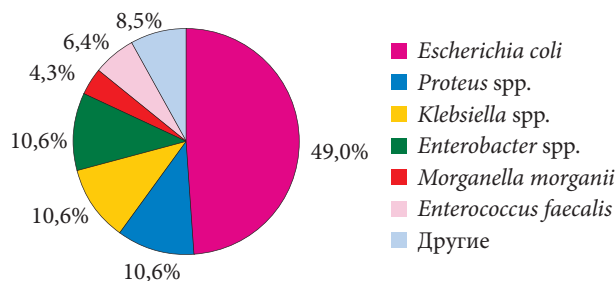


Рис. 1. Этиологическая структура возбудителей ИМП у амбулаторных больных

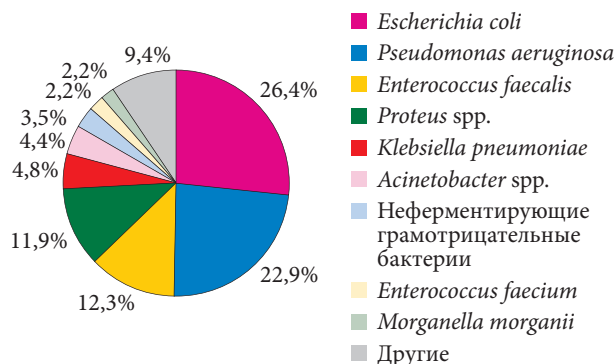
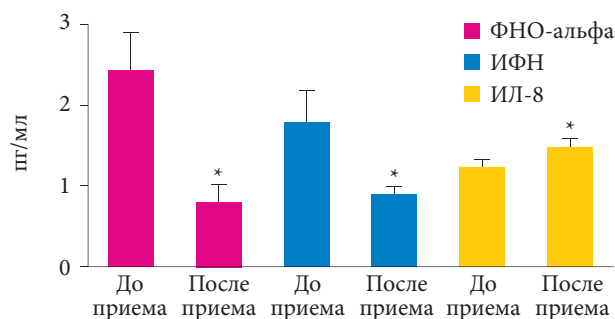


Рис. 2. Этиологическая структура возбудителей ИМП у стационарных больных

Проведенные экспериментальные исследования у животных выявили способность Уро-Ваксома оказывать стимулирующее действие на макрофаги, иммунокомпетентные клетки в Пейеровских бляшках и на В-лимфоцитах, увеличивать содержание иммуноглобулина (Ig) класса А, в том числе в моче.

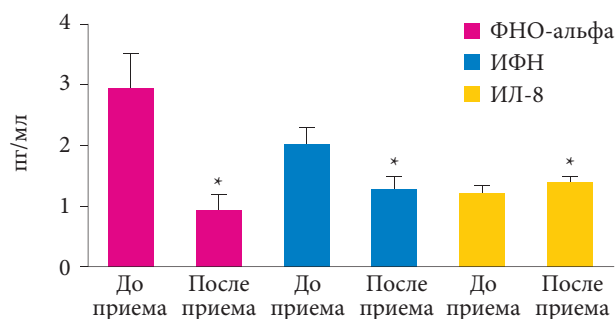
Результаты иммунофармакологических исследований у людей показали, что Уро-Ваксом способен стимулировать Т-лимфоциты, индуцировать образование эндогенного интерферона, увеличивать содержание IgA, в том числе в моче.

При исследованиях *in vitro* показана возможность стимуляции метаболической и функциональной активности макрофагов и способности высвобождения различных лимфокинов (интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)) [7]. Ранее нами были проведены клинические исследования влияния Уро-Ваксома на иммунологические показатели больных, полу-



* $p < 0,05$.

Рис. 3. Показатели ФНО-альфа, ИФН и ИЛ-8 на фоне применения Уро-Ваксома у больных с ИМП в стадии ремиссии



* $p < 0,05$.

Рис. 4. Показатели ФНО-альфа, ИФН и ИЛ-8 на фоне применения Уро-Ваксома у больных с активной стадией ИМП

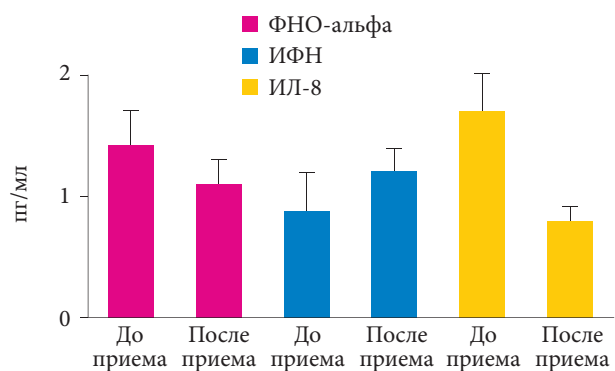


Рис. 5. Показатели ФНО-альфа, ИФН и ИЛ-8 на фоне применения плацебо у больных с ИМП

чавших данный препарат на основании изучения цитокинового статуса. Определялись ФНО-альфа, ИЛ-8, гамма-интерферон (ИФН). Изучение данных показателей основывалось на том, что острое и хроническое воспаление приводит к выделению провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и ИЛ-6. Эти медиаторы воспаления активируют каскад локальных (внутриклеточных) и системных ответов, в частности появление вторичных цитокинов, например ИЛ-8. В каскаде иммуномодулирующих ответов на воспаление важная роль отводится гамма-ИФН. Последний является принципиальным активатором функции макрофагов, взаимодействует с цитокинами – обладает синергическим эффектом с ФНО-альфа и подавляет продукцию антагонистических цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8).

Проведенный анализ данных литературы показал, что при развитии острых и хронических воспалений содержание провоспалительных цитокинов, ИФН может увеличиваться. Что касается ИЛ-8, данные отличаются определенной противоречивостью.

Учитывая, что одним из механизмов действия Уро-Ваксома является его иммуностимулирующее (иммуномодуляторное) действие, мы изучили влияние этого фактора на уровень провоспалительных цитокинов, тем более что в литературе подобные данные отсутствуют.

В исследовании участвовали дети, у которых микробным возбудителем инфекции мочевых путей была *E. coli*, титр которой был значимым (свыше 100 000 микробных тел), что служило неоспоримым

доказательством наличия микробно-воспалительного процесса в мочевой системе. Кроме того, были обследованы дети с частыми обострениями ИМП – до двух-трех раз в год.

Участники исследования были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали уросептик (Фурагин) в сочетании с плацебо, во второй в комплексе с уросептиком (Фурагин) назначали Уро-Ваксом однократно в сутки. Полный курс составил три месяца.

Иммунологические показатели изучали в динамике – до лечения, на 7–10-е сутки и через три месяца после терапии.

У обследованных больных, а также у тех, кто получал плацебо, до применения препарата и через 7–10 дней после приема натощак брали венозную кровь. В сыворотке определяли содержание ФНО-альфа, гамма-ИФН и ИЛ-8 с помощью иммуноферментных наборов. Результаты исследований у детей в активной стадии микробно-воспалительного процесса, в стадии ремиссии и у больных, принимавших плацебо, представлены на рис. 3–5.

Данные исследований показали, что у больных, находившихся на антибактериальной терапии, но не получавших Уро-Ваксом, уровень провоспалительных цитокинов в динамике оказался повышенным и не менялся в течение 7 дней, кроме ИЛ-8, уровень которого был снижен. В то же время применение Уро-Ваксома привело к достоверному уменьшению содержания ФНО-альфа и гамма-ИФН. Уровень ИЛ-8, наоборот, несколько поднялся. Анализируя эти данные, можно сделать вывод, что Уро-Ваксом действительно

Таблица. Клиническая эффективность применения Уро-Ваксома

Группы	Сроки нормализации анализов мочи, мес			Продолжительность ремиссии пиелонефрита, мес			Частота рецидивов пиелонефрита, раз/год			Без обострений в течение года
	1	3	6	1	3	6	1	2–3	≥ 3	
На фоне традиционной терапии	17	20	63	46	24	30	18	17	11	54
	17%	20%	63%	46%	24%	30%	18%	17%	11%	54%
На фоне приема Уро-Ваксома	91	13	8	0	9	103	10	0	0	102
	81,3%	11,6%	7,1%		8%	92%	8,9%			91,11%



обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и ИФН. С уверенностью можно сказать, что повышение продукции ИЛ-8 – своеобразная компенсация в ответ на прием препарата. Тем не менее окончательные выводы преждевременны. Требуются дополнительные исследования. Наряду с изучением влияния препарата Уро-Ваксом на иммунологический статус мы исследовали его клиническую эффективность на основании лабораторных и микробиологических показателей – сроков нормализации анализов мочи, времени элиминации микробного возбудителя, частоты рецидивов и длительности ремиссии инфекционного процесса. Применение Уро-Ваксома привело к более быстрой и длительной ремиссии в течении ИМП по срав-

нению с традиционной терапией (см. таблицу).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Уро-Ваксом как составной части комплексной терапии ИМП у детей. В 80% случаев была достигнута элиминация микробного возбудителя *E. coli* в течение первых пяти дней терапии. У детей, получавших изолированную антибиотикотерапию, как правило, санация наступала несколько позже – на 7–9-е сутки. Количество рецидивов заболевания было значительно снижено. За шестимесячный период наблюдения за детьми, у которых была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания, у 17 из 20 детей не отмечалось изменений в анализах мочи. Стерильными оставались и контрольные посевы мочи. У детей второй группы более чем в 90% случа-

ев сохранялась стойкая ремиссия заболевания.

Таким образом, результаты наших исследований продемонстрировали высокую эффективность препарата Уро-Ваксом, который может быть использован в комплексной терапии ИМП, особенно непрерывно-рецидивирующего течения. Мы считаем целесообразным дальнейшее изучение клинической эффективности данного препарата с определением оптимальных доз при бактериальных инфекциях в урологической практике в монотерапии и комбинированной терапии с учетом имеющихся данных (в том числе при лечении пиелонефрита) и с целью профилактики инфекции при урологических операциях, эндоскопических вмешательствах (цистоскопии, эндооперации) и катетеризации мочевых путей. ♦

Литература

1. Стречунский Л.С. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума. М., 1999.
2. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Инфекции и антимикробная терапия. 1999. Т. 1. № 2. С. 57–58.
3. Набер К.Г., Бергман Б., Бишоп М.К. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 4. С. 347–363.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Стречунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 4. С. 337–346.
5. Переверзев А.С., Россихин В.В., Адаменко А.Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике // Здоровье мужчины. 2002. № 3. С. 1–3.
6. Hardman J.C., Limbird L.E. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, London, Madrid, 2001.
7. Пак Л.Г., Лурье Л.А. Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 8. С. 541–547.

Experience of using Uro-Vaxom under complicated infections of urinary system in children

S.N. Zorkin, V.G. Pinelis, E.N. Arsenyeva, D.S. Shakhnovsky

Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Sergey Nikolayevich Zorkin, zorkin@nczd.ru

Stimulation of intrinsic immune mechanisms in patient's body that struggle against pathogenic pathogens is considered an alternative approach to treat infections of urinary tract (IUT). Uro-Vaxom is among such drugs. Here the authors provide with results of the study on clinical efficacy of Uro-Vaxom and its immunostimulating (immunomodulatory) effect on level of proinflammatory cytokines. There was found that Uro-Vaxom indeed has an immunomodulatory effect and high efficacy. It may be applied as a part of a combination therapy of IUT, especially in case of continuously relapsing course of disease as well as a part of a combination therapy of IUT in children.

Key words: infections of urinary system, pyelonephritis, obstructive uropathies, Uro-Vaxom

недуга