

Г.И. Мавров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Иммунотерапия и иммунопрофилактика неспецифических инфекций мочевыводящих путей

Цель работы — метаанализ литературных источников по механизму действия и клиническому эффекту иммуномодулятора ОМ-89 для лечения и профилактики неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Осуществлен поиск литературы через порталы PubMed/MEDLINE, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, «Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU» и «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)». Метаанализ проведен с помощью программы R Development Core Team, 2008.

Результаты и обсуждение. ОМ-89 активизирует иммунокомпетентные клетки для уничтожения бактерий на 30–40 %, увеличивая продукцию TNF- α , IL-2 β , IL-6 и IFN- γ в 1,5–3 раза. Препарат повышает уровень секреторного IgA, но не оказывает влияния на уровни сывороточных IgG, IgM, IgA и иммунные комплексы, что показывает отсутствие индукции патологической активности иммунной системы. ОМ-89 сокращает частоту возникновения рецидивирующих инфекций мочевых путей по сравнению с плацебо или с показателями больных до лечения (в 2–3 раза), а также ускоряет разрешение бактериурии и лейкоцитурии при антибиотикотерапии в 1,5–2 раза. Кроме того, ОМ-89 снижает необходимость использования антибиотиков при профилактике рецидивов в 3–5 раз. Профилактическое воздействие длится не менее 3 мес. Препарат хорошо переносится, а случаи незначительных побочных эффектов достаточно редки (2–8 %).

Выводы. ОМ-89 повышает естественную защиту организма против инфекций нижних мочевых путей. Препарат рекомендован для комплексного лечения вместе с антимикробной терапией при острых инфекциях мочевыводящих путей, а также в качестве иммунотерапии для профилактики рецидивов.

Ключевые слова

Инфекции мочевыводящих путей, ОМ-89, иммунотерапия, иммунопрофилактика.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП), вызванные невенерическими (неспецифическими) возбудителями, представляют проблему не только для урологов, но и для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов. Это довольно распространенное заболевание, которое является одной из наиболее частых бактериальных инфекций в клинической медицине. Существует два типа ИМП: неосложненная и осложненная. Среди взрослых людей с неосложненным типом ИМП примерно 80–90 % составляют женщины. Это объясняется тем, что у женщин мочеиспускательный канал на 80 % короче, чем у мужчин, что способствует проникновению бактерий в мочевой пузырь. Так, у 50 % взрослых женщин имеется риск развития ИМП в течение жизни.

Около 15 % всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике в США связаны с ИМП [15]. В исследовании СОНАР (2005–2006) проанализированы данные о распространенности неосложненной ИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане и Кыргызстане. В возрасте 18–20 лет около 20 % женщин имели в анамнезе как минимум один эпизод ИМП [3]. Установлено, что наиболее распространенной нозологической формой ИМП является острый неосложненный цистит (ОНЦ). Так, по данным США, ОНЦ — ежегодная причина около 2 млн визитов к врачу. В России распространенность ОНЦ составляет от 26 до 36 млн случаев в год [1]. Как правило, ОНЦ развивается у женщин репродуктивного воз-

раста. Симптомы этого заболевания могут сохраняться 6–7 дней [18]. Выраженность клинических проявлений зависит от типа уропатогенов, их вирулентности и резистентности к антимикробным препаратам, а также от общего состояния организма. Многообразие факторов, в том числе особенности взаимодействия между организмом пациента и внедрившимися микроорганизмами, определяет прогресс заболевания. Основным уропатогеном является *Escherichia coli*, далее следуют *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. К другим микроорганизмам, провоцирующим ИМП, относятся *Morganella*, *Providencia*, *Enterobacter* и *Pseudomonas*, а также энтерококки [2, 23]. Рост резистентности уропатогенов ко многим антимикробным препаратам, высокая склонность к рецидивам постоянно вызывают дискуссию о выборе эффективного метода лечения ИМП [13].

Больные неосложненным циститом хорошо отвечают на лечение цефиксимом [2, 19]. Однако после первого эпизода ИМП примерно у 30 % пациентов наблюдается рецидив в течение года. Повторное лечение одним и тем же антибиотиком при каждом рецидиве может привести к появлению резистентных штаммов [14, 37]. Тем не менее больным часто назначают длительное лечение антибиотиками в низких дозах для профилактики рецидивов. К таким пациентам относятся женщины, у которых инфекция возникает чаще двух раз в течение полугодия, и мужчины с хроническим простатитом [16, 19]. Одним из возможных вариантов является применение иммуностимулирующих препаратов. Снижение эффективности иммунного ответа из-за злоупотребления антибиотиками приводит к рецидиву и хронизации инфекции [10].

Давно установлено, что иммунитет пациента играет важную роль в инфекционном процессе, и лечебное воздействие на этом уровне является возможностью для лечения и профилактики [5, 32]. В частности, иммуностимуляция с применением бактериальных экстрактов может использоваться для лечения ИМП [21, 33, 34]. Иммуномодулятор ОМ-89 содержит фракции из 18 основных урогенных серотипов *E. coli*. Лечение этим препаратом обеспечивает общую стимуляцию иммунитета слизистых оболочек, обеспечивая защиту от широкого спектра патогенных бактерий, а не только от *E. Coli* [6, 35, 36]. ОМ-89 является пероральным иммуномодулирующим препаратом, который включает механизм иммунной защиты через активацию лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT), которая состоит из лимфоидной ткани кишечни-

ка (GALT) и лимфоидной ткани мочевого канала (UALT) [24]. Клиническим эффектом этого является естественная защита от ИМП, вызванных различными микроорганизмами. По данным литературы, ОМ-89 сокращает количество рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (ИНМП), а также уменьшает выраженность сопутствующих симптомов [4, 21].

Цель работы — проанализировать литературные источники по механизму действия и клиническому эффекту иммуномодулятора ОМ-89 («Уро-Ваксом») для лечения и профилактики неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей.

Материалы и методы

Осуществлен поиск литературы с 1985 по 2013 г. через порталы PubMed/MEDLINE, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, «Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU» и «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)». В результате поиска отмечены 38 публикаций. Были проанализированы все рефераты статей, в значительной части случаев удалось получить полнотекстовые статьи. Использованы такие критерии оценки, как пол пациентов, количество обследованных, актуальность диагностических тестов. Для обработки данных проведен метаанализ изученных публикаций. При этом использована доступная программа R Development Core Team, 2008.

Экспериментальные исследования

Чтобы понять, каким образом ОМ-89 стимулирует иммунную систему, был проведен ряд исследований *in vitro* на клеточных линиях и *in vivo* на животных и добровольцах. Отмечено, что препарат вызывает выраженную дозозависимую пролиферацию лимфоцитов, полученных из селезенок мышей [25]. Также наблюдалось усиление окислительного метаболизма в макрофагах, выделенных из костного мозга, что установлено с помощью мониторинга активности гексоэно-монофосфатного шунта. Кроме того, ОМ-89 усиливает образование активных кислородных радикалов, таких как супероксидный анион (O_2^-) и пероксид водорода (H_2O_2). Эта реакция, известная как «респираторный взрыв», провоцирует появление токсичных свободных радикалов, которые вызывают деструкцию внедрившихся патогенов. Также изучалось воздействие этого препарата на цитотоксичность перитонеальных макрофагов у мышей против бактериальных агентов (*Staphylococcus aureus*) и грибов (*Candida albicans*) [17]. Отмечено, что

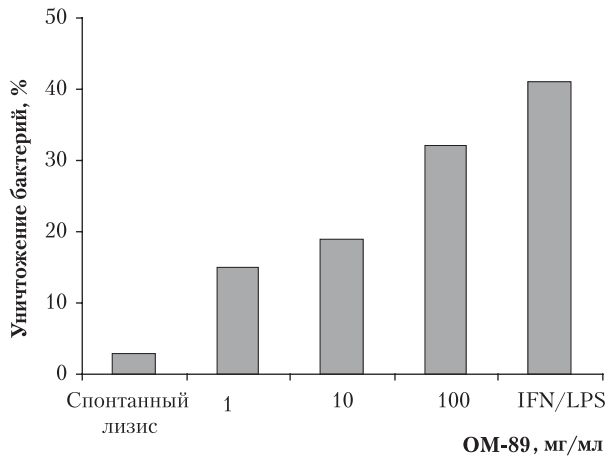


Рис. 1. Цитотоксичность перитонеальных макрофагов против *S. aureus* после обработки OM-89

Для сравнения показаны спонтанный лизис и стандартная активация интерфероном (IFN) и липополисахаридом (LPS) (17).

OM-89 активизирует макрофаги для уничтожения бактерий и грибов в дозозависимом режиме (рис. 1).

Также изучалось воздействие OM-89 на выработку цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови человека [38]. Препарат достоверно усиливает продукцию IL-1, но только в определенных концентрациях и только в присутствии липополисахарида (LPS) — митогена В-клеток, который индуцирует IL-1. Выработка IL-2, TNF- α и IFN- γ также изучалась при наличии и отсутствии митогена Т-клеток, фитогемагглютинина (РНА). Как показано в табл. 1, OM-89 существенно повышает продукцию TNF- α и IL-2 независимо от РНА, но IFN- γ вырабатывается только при наличии фитогемагглютинина. Более того, OM-89 повышает активность естественных клеток-киллеров примерно на 40 %.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований *in vitro* показали, что OM-89 положительно влияет на иммунную систему, хотя механизмы этого воздействия еще до конца не изучены, стимулирует пролиферацию лимфоцитов [25]. Одновременно стимулирует и ингибирует метаболическую активность различных иммунокомпетентных клеток [10, 11]. Также препарат стимулирует выработку цитокинов, TNF- α , IL-6 и IL-2, что повышает естественную способность организма к уничтожению внутриклеточных паразитов, бактерий и грибов рода *Candida*.

В исследовании на мышах изучалась иммуногенность OM-89 при повторном пероральном применении [31]. В результате многократных

внутрибрюшинных инъекций препарата вырабатывалась специфичная сыворотка, содержащая в основном IgG- и IgM-антитела. Максимальный уровень антител в сыворотке достигался после шестикратной иммунизации. Действие было дозозависимым, но даже самые низкие дозы вызывали отчетливый эффект. В следующем эксперименте было обнаружено, что антитела специфичной сыворотки OM-89, которую получали после девяти иммунизационных введений 0,05 мг препарата, связывались с каждым из бактериальных штаммов, использовавшихся для получения OM-89. Более того, эти антитела могли распознавать типичные компоненты клеточной стенки бактерий, такие как муреин-липопротеин и протеин I (у граммотрицательных бактерий) и муреин (типичный компонент стенки граммотрицательных и грамположительных бактерий). При повторном пероральном применении OM-89 в экспериментах на мышах возникал OM-89-специфичный сывороточный Ig-ответ, который сопровождался повышением уровней сывороточных IgA и IgG, специфичных против бактериальных штаммов, а также общей концентрации IgA [7].

Результаты экспериментальных исследований *in vivo* показали, что OM-89 повышает уровень секреторного IgA в интестинальном секрете и увеличивает выживаемость мышей, зараженных *E. coli* или *P. Aeruginosa*. Препарат стимулирует выработку антител к эритроцитам и лимфоцитам у здоровых мышей и у тех, чей иммунитет был ослаблен вследствие приема антибиотиков или микотоксина [9, 12]. Также OM-89 стимулирует продукцию OM-89-специфичной сыворотки после перорального введения мышам [7] и фагоцитарную активность полиморфно-ядерных нейтрофилов у кроликов [22].

OM-89 в терапевтической дозировке (6 мг/сут) тестировался на предмет иммуностимулирующих свойств и переносимости у 10 людей (здоровых добровольцев) в течение 2 нед [26]. После приема препарата количество активных Т-клеток статистически значимо увеличилось ($p < 0,05$). Лимфоциты стимулировались митогенами, затем тестировалось воздействие OM-89 на этот ответ. Препарат статистически значимо повышал стимуляцию лимфоцитов митогенами Т-клеток, конканавалином А и фитогемагглютинином (РНА) ($p < 0,05$), но не митогеном Т- и В-клеток — митогеном фитолаки (рис. 2). Более того, OM-89 не оказал никакого статистически значимого влияния на уровни IgG, IgM или IgA в сыворотке крови или на выработку антител или циркулирующих иммунных комплексов. Это показывает безопасность индукции патоло-

Таблица 1. Выработка цитокинов IL-2, TNF- α и IFN- γ при наличии или отсутствии фитогемагглютинина (РНА) (1 мг/мл) и при различных концентрациях ОМ-89 (38)

РНА	IL-2		TNF- α		IFN- γ	
	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да
ОМ-89 (0 мг/мл)	0 \pm 0	9,2 \pm 4,0	0,19 \pm 0,16	5,2 \pm 1,1	0 \pm 0	110 \pm 45
ОМ-89 (50 мг/мл)	0,71 \pm 0,50	15,0 \pm 8,5*	0,36 \pm 0,13 [•]	6,4 \pm 1,1	0 \pm 0	228 \pm 139
ОМ-89 (100 мг/мл)	0,41 \pm 0,12 [•]	15,9 \pm 8,9*	0,41 \pm 0,18 [•]	8,4 \pm 1,8 [#]	0 \pm 0	318 \pm 160 [•]

Примечание. * $p < 0,01$; [•] $p < 0,05$; [#] $p < 0,02$.

гической активности иммунной системы. Кроме того, у всех 10 добровольцев отмечена хорошая переносимость препарата.

Недавно иммуномодулирующие эффекты ОМ-89 исследовали W.G. Bessler и соавт. (2009) в мышинной модели. После однократного перорального введения препарата активация лейкоцитов *ex vivo* была продемонстрирована в крови и клетках печени с помощью хемилюминесценции анализа. Также наблюдалось увеличение производства фактора некроза опухоли альфа в супернатантах перитонеальных клеток. После повторного перорального приема ОМ-89 обнаружено увеличение содержания сывороточных IgG в сравнении с 18 штаммами *E. coli*. Кроме того, были продемонстрированы адьювантные свойства препарата при иммунизации мышей овалбумином. Также получены предварительные данные об увеличении продукции TNF- α и IL-6 после стимуляции дендритных клеток человека ОМ-89 *in vitro*. Активизация иммунных клеток, скорее всего, осуществлялась опосредованно через toll-like рецепторы (TLR-2 и TLR-4), поскольку была показана их связь с данным экстрактом [8].

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что ОМ-89 активизирует иммунокомпетентные клетки для уничтожения бактерий на 30–40 %, увеличивая продукцию TNF- α , IL-2 β , IL-6 и IFN- γ в 1,5–3 раза. Препарат повышает уровень секреторного IgA, но не оказывает влияния на уровни сывороточных IgG, IgM, IgA и иммунные комплексы, что показывает отсутствие индукции патологической активности иммунной системы.

Клинические исследования

Ряд контролируемых исследований подтвердили клиническую значимость иммунологических результатов, полученных в экспериментальных исследованиях, в частности показали эффективность и хорошую переносимость препарата ОМ-89. К настоящему времени в пяти двойных слепых и семи открытых исследованиях ОМ-89

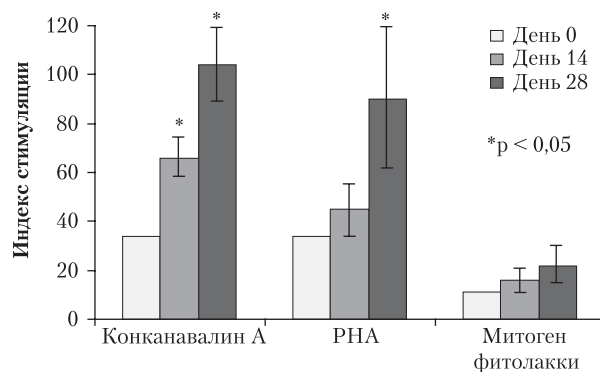


Рис. 2. Тесты стимуляции лимфоцитов митогенами после перорального назначения ОМ-89 (26)

приняли участие 1259 человек. Параметры, по которым оценивалась эффективность препарата: снижение эпизодов ИМП, более редкое применение антибиотиков, более редкое возникновение бактериурии (наличие $\geq 10^5$ бактерий/мл мочи), лейкоцитурии и дизурии.

Несколько двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований показали, что ОМ-89 оказывает защитное воздействие [14, 20, 30]. Все эти исследования имели следующий дизайн: пациенты с рецидивирующей ИМП принимали ОМ-89 (6 мг/сут) или плацебо в течение 3 мес и затем наблюдались еще 3 мес. В многоцентровом исследовании Ch. Frey и соавт. приняли участие 64 пациента. После лечения количество пациентов с ИМП (определяемой $\geq 10^4$ бактерий/мл в этом исследовании) и повышенным уровнем лейкоцитов в моче уменьшилось по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, через 3 и 6 мес. Случаи возникновения дизурии у больных, лечившихся ОМ-89, также стали реже по сравнению с пациентами, которые получали плацебо (табл. 2). Сопутствующее лечение антибиотиками в группе пациентов, которые получали этот препарат, было более редким по сравнению с группой плацебо ((2,7 \pm 5,9) и (12,1 \pm 6,9) дня, $p < 0,01$). Только у одного пациента (1,6 %) в основной группе зафиксировано

Таблица 2. Результаты лечения ОМ-89 64 пациентов с симптомами и признаками ИМП (16)

Параметр	Исходно		3–4-я неделя		3-й месяц		6-й месяц	
	Плацебо	ОМ-89	Плацебо	ОМ-89	Плацебо	ОМ-89	Плацебо	ОМ-89
≥ 10 ⁴ бактерий/мл, %	100	100	27	25	48	16*	39	19 [•]
≥ 5 лейкоцитов в поле зрения, %	94	91	32	36	38	16	39	12 [•]
Дизурия, %	84	82	14	15	15	0	24	0 [•]

Примечание. *p < 0,01; [•]p < 0,05.

Таблица 3. Частота бактериурии (≥ 10⁵ бактерий/мл), дизурии и лейкоцитурии в начале исследования, через 3 мес лечения и в конце исследования (20)

Параметр	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	Плацебо	ОМ-89	Плацебо	ОМ-89	Плацебо	ОМ-89
Бактериурия	100	96,5	55,5	10,3*	24,1	3,4 [•]
Дизурия	90,7	96,5	НД	НД	18,5	3,4 [#]

Примечание. *p < 0,0005; [•]p < 0,001; [#]p < 0,005; НД — нет данных.

одно нежелательное явление (экзантема в виде кожной сыпи) [16].

В исследовании С.С. Schulman и соавт. участвовали 160 пациентов, 82 из которых получали ОМ-89 (средний возраст (45,3 ± 2,0) года, 84 % женщин) и 78 — плацебо (средний возраст (45,0 ± 1,8) года, 83 % женщин). Общее количество случаев рецидивирующей бактериурии значительно снизилось в основной группе пациентов: 31 и 59 во время лечения (p < 0,001), 27 и 55 в течение 3 мес наблюдения после лечения (p < 0,001), 58 и 114 в целом (p < 0,001). Среднее количество случаев рецидивирующей ИМП в течение всего исследования составило 0,7 в основной группе и 1,5 в группе плацебо. Уменьшение количества случаев ИМП сопровождалось статистически значимым сокращением применения антибиотиков. Также было зафиксировано сокращение использования уросептиков (p < 0,05). Общий анализ применения всех сопутствующих лекарств показал, что в основной группе их употребление было меньше, чем в группе плацебо (p < 0,0001). Среди пациентов, принимавших ОМ-89, зарегистрировано только 2 случая нежелательных явлений: головокружение с нарушением четкости зрения и образование подкожных узелков по сравнению с 11 явлениями в группе плацебо [30].

В исследовании Р. Magasi и соавт. приняли участие 112 пациентов: 58 — получали ОМ-89 (83 % женщин) и 54 — плацебо (87 % женщин). В основной группе количество рецидивирующих эпизодов ИМП в течение 6 мес исследова-

ния было меньше, чем в группе плацебо (13,8 и 79,6 %; p < 0,0005). Более того, у большего количества пациентов, которых лечили ОМ-89, не возникали эпизоды рецидивов в течение 6 мес исследования (67,2 и 22,2 %; p < 0,0005). Количество эпизодов бактериурии, дизурии и лейкоцитурии было также меньше в основной группе на разных стадиях лечения (табл. 3). Препарат больные переносили хорошо, не зафиксировано ни одного побочного эффекта [20].

В большом открытом многоцентровом исследовании Н. Tammen и Ch. Frey 521 пациенту (81 % женщин) с рецидивирующей ИМП в качестве лечения был назначен ОМ-89. Пациенты 3 мес принимали препарат, а затем в течение 3 мес наблюдались еще. 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). Более половины пациентов (53 %) не жаловались на повторное возникновение инфекции во время исследования. Общий показатель бактериурии значимо (p < 0,001) снизился через 3 нед, 3 мес и 6 мес по сравнению с первоначальным показателем. Кроме того, показатели дизурии и поллакиурии были ниже (p < 0,01) на каждой стадии лечения (рис. 3). К тому же сопутствующее применение антибиотиков и других препаратов было значительно более редким в течение всего исследования [36].

В похожем исследовании, проведенном М. Ruckdeschel и J.E. Altwein, участвовали 62 женщи-

ны. Количество рецидивов до и после 6-месячного исследования отображено на рис. 4. Результаты исследования ясно говорят о том, что до лечения ОМ-89 у большинства пациентов возникали рецидивирующие инфекции 2–3 раза в течение 6 мес, в то время как во время исследования это случалось 0–1 раз. Более того, частота возникновения и выраженность симптомов в период исследования существенно снизились. ОМ-89 пациенты переносили хорошо: только в пяти случаях (8 %) наблюдались нежелательные явления: тошнота (n = 2), температура (n = 2) и диарея (n = 1) [27].

В нескольких исследованиях оценивалось воздействие ОМ-89 при использовании в режиме иммуноактивной профилактики. В открытом исследовании H.J. Schneider изучал данное воздействие ОМ-89 у 116 женщин (средний возраст 35,6 года) с неосложненным циститом. Примерно 25 % пациенток были отобраны к участию в исследовании в период, когда у них не было инфекции. Через 3 мес лечения ОМ-89 и через 3 мес после периода наблюдения они проходили профилактический курс приема препарата первые 10 дней каждого месяца в течение полугода. Средний показатель частоты ИМП снизился с 3,4 до начала исследования до 1,2 в период исследования. И только некоторые пациентки отмечали нежелательные явления: незначительные нарушения пищеварения или тошноту [29]. В другом открытом исследовании также изучалось воздействие ОМ-89 в режиме иммуноактивной профилактики у женщин с ИМП [28]. При этом 89 пациенток (средний возраст 37,5 года) принимали препарат в течение 3 мес и наблюдались после лечения полгода. Этот период наблюдения был увеличен на дополнительные 6 и 18 мес у 77 и 14 пациенток соответственно. 18 женщин проходили профилактический курс с назначением ОМ-89 через 3 мес после прекращения первичного курса лечения — первые 10 дней каждого месяца 3 мес подряд.

На рис. 5 показано, что частота рецидива ИМП (n = 15) снизилась с отметки на момент начала исследования, затем оставалась неизменной до его окончания. У пациенток с ИМП (n = 74), которые не принимали ОМ-89 для иммуноактивной профилактики (n = 56), показатель рецидивов был ниже в течение 0–12 мес по сравнению с началом исследования и затем постепенно увеличивался с 13-го по 24-й месяц, но был ниже, чем этот же показатель до лечения. Однако у пациенток с ИМП, которые принимали ОМ-89 в режиме иммуноактивной профилактики (n = 18), количество рецидивов оставалось более низким весь период исследования.

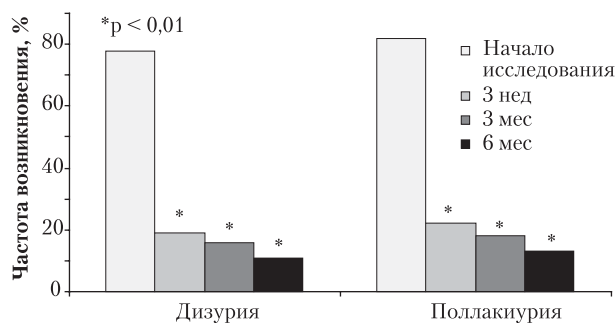


Рис. 3. Эпизоды возникновения дизурии и поллакиурии до, во время и после лечения ОМ-89 (36)

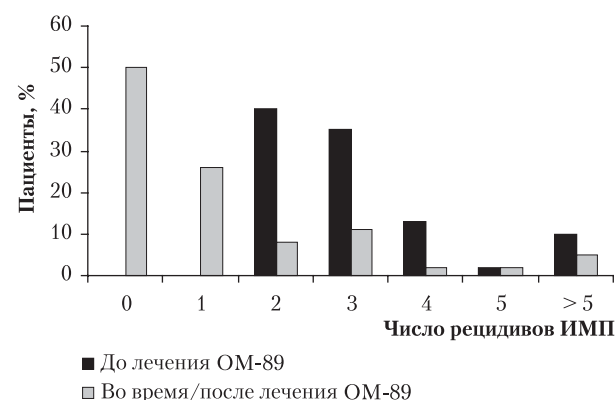


Рис. 4. Возникновение рецидивов ИМП в период 6 мес до лечения и в период 6 мес исследования (3 мес лечения ОМ-89 и 3 мес — последующее наблюдение) (27)

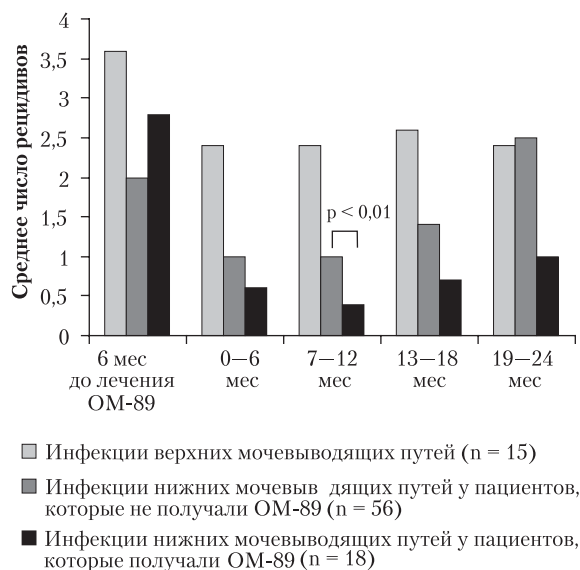


Рис. 5. Частота возникновения рецидивирующих инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей в течение 6 мес до лечения ОМ-89 и 2 лет наблюдения (28)

Профилактический курс назначался с 7-го месяца, и разница в показателях частоты рецидивов между пациентками с ИНМП, которые принимали препарат для профилактики, и теми, кто его не принимал, была статистически значимой ($p < 0,01$). Такая же ситуация в отношении частоты возникновения рецидивов наблюдалась по показателям бактериурии и применения антибиотиков. Только у 2,3 % (2 из 89) пациентов отмечались незначительные побочные эффекты со стороны пищеварительной системы [28].

Таким образом, клинические исследования, проведенные с соблюдением требований доказательной медицины, показали, что ОМ-89 снижает частоту возникновения рецидивирующих ИМП по сравнению с показателями плацебо или до лечения (в 2–3 раза). Препарат также ускоряет разрешение бактериурии и лейкоцитурии при антибиотикотерапии в 1,5–2 раза. Кроме

того, он снижает необходимость использования антибиотиков для профилактики рецидивов в 3–5 раз. Профилактическое воздействие длится не менее 3 мес, а случаи незначительных побочных эффектов довольно редки (2–8 %).

Выводы

ОМ-89 специфически воздействует на гуморальный и клеточный иммунный ответ, что повышает естественную защиту организма против инфекций нижних мочевыводящих путей.

ОМ-89 рекомендован в качестве дополнительного лечения антимикробной терапии при острых ИМП. В сочетании с антибиотиками он снижает выраженность симптомов и признаков ИМП, что улучшает качество жизни пациентов.

ОМ-89 может использоваться в качестве иммунотерапии для профилактики рецидивов ИНМП у пациентов с повторной инфекцией.

Список литературы

1. Галкин В.В., Довгань Е.В., Козлов С.Н., Рафальский В.В. Цефиксим в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*— 2012.— Т. 14, № 1.— С. 59–66.
2. Мавров Г.И. Пиньковская Л.И. Лечение гонореи и неспецифических инфекций мочевыводящих путей цефиксимом (обзор литературы и собственные исследования) // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— № 4 (55).— 2014.— С. 66–72.
3. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Современные пероральные цефалоспорины в лечении инфекций мочевыводящих путей // *Вестн. практ. врача.*— 2012.— № 1 (спец. выпуск).— С. 2–7.
4. Уро-Ваксом®— пероральный иммуностимулирующий препарат: монография.— WELLS MEDICAL, 2010.— 51 с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // *Иммунология.*— 2000.— № 1.— С. 61–64.
6. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность // *Урология.*— 2013.— № 2.— С. 98–102.
7. Baier W., Sedelmeier E.A., Bessler W.G. Studies on the immunogenicity of an *Escherichia coli* extract after oral application in mice // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1997.— Vol. 47.— P. 980–985.
8. Bessler W.G., Puce K., vor dem Esche U. et al. Immunomodulating effects of ОМ-89, a bacterial extract from *Escherichia coli*, in murine and human leukocytes // *Arzneimittelforschung.*— 2009.— Vol. 59.— N 11.— P. 571–577.
9. Bosch A., Benedi V.J., Pares R., Jofre J. Enhancement of the humoral immune response and resistance to bacterial infection in mice by the oral administration of a bacterial immunomodulator (ОМ-89) // *Immunopharm. Immunotoxic.*— 1988.— Vol. 10.— P. 333–343.
10. Bottex C., Boyer G., Fontanges R. Efficacy of an immunomodulator in compensating antibiotic-induced immunosuppression // *Int. J. Immunopath. Pharmacol.*— 1989.— Vol. 2.— P. 41–48.
11. Bottex C., Cristau B., Corazza J.L. et al. Effects of two bacterial extracts, ОМ-89 and Broncho-Vaxom, on IL-1 release and metabolic activity of a murine macrophage cell-line // *Int. J. Immunotherapy.*— 1988.— Vol. 4.— P. 203–212.
12. Bottex C., Martin A., Fontanges R. Action of a mycotoxin (diacetoxyscirpenol) on the immune response of the mouse— interaction with an immunomodulator (ОМ-89) // *Immunopharm. Immunotoxic.*— 1990.— Vol. 12.— P. 311–325.
13. Carlson K.J., Mulley A.G. Management of acute dysuria. A decision-analysis model of alternative strategies // *Ann. Intern. Med.*— 1985.— Vol. 102.— P. 244–249.
14. Ferry S., Burman L.G., Holm S.E. Clinical and bacteriological effects of therapy of urinary tract infection in primary health care: relation to in vitro sensitivity testing // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1988.— Vol. 20.— P. 535–544.
15. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // *Am. J. Med.*— 2002.— Vol. 113 (suppl. 1A).— P. 5S–13S.
16. Frey Ch., Obolensky W., Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier // *Urol. Int.*— 1986.— Vol. 41.— P. 444–446.
17. Hockertz S. Immunomodulatory effects of immunoactive fractions of selected *Escherichia coli* strains on the macrophage // *Arzneim. Forsch. Drug Res.*— 1990.— Vol. 40.— P. 1068–1072.
18. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North. Am.*— 1997.— Vol. 11.— P. 551–581.
19. Johnson J.R., Stamm W.E. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment // *Ann. Intern. Med.*— 1989.— Vol. 111.— P. 906–917.
20. 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.— Vol. 26.— P. 137–140.
21. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agent.*— 2009.— Vol. 33, N 2.— P. 111–119.
22. Nauck M., Matthys H., Emmons L.R., Perruchoud A. et al. The immunomodulators broncho-vaxom and uro-vaxom stimulate the bacterial killing and oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes by the activation of phosphatidylinositol turnover // *Int. J. Exp. Clin. Chemother.*— 1991.— Vol. 4.— P. 1–11.
23. Ochiai S., Sekiguchi S., Hayashi A. et al. Decreased affinity of mosaic-structure recombinant penicillin-binding protein 2 for oral cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2007.— Vol. 60, N 1.— P. 54–60.
24. Owen R.L., Ermak T.H. Structural specializations for antigen

- uptake and processing in the digestive tract // Springer Semin. Immunopathol.— 1990.— Vol. 12.— P. 139–152.
25. Pham T.V., Kreis B., Corradin-Betz S. et al. Metabolic and functional stimulation of lymphocytes and macrophages by an *Escherichia coli* extract (OM-89): *in vitro* studies // J. Biol. Response. Mod.— 1990.— Vol. 9.— P. 231–240.
 26. Rosenthal M. Effect of a bacterial extract on cellular and humoral immune responses in humans // J. Immunopharmac.— 1986.— Vol. 8.— P. 315–325.
 27. Ruckdeschel M., Altwein J.E. Rezidivprophylaxe des weiblichen Harnwegsinfektes Ergebnis einer Phase-IV-Studie mit Uro-Vaxom® // Z. Allg. Med.— 1992.— Vol. 68.— P. 832–836.
 28. Rugendorff E.W. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fractions in women // Int. Urogynecol. J.— 1992.— Vol. 3.— P. 179–184.
 29. 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.— Vol. 12.— P. 626–633.
 30. Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H., Taenzer H.J. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo controlled multicenter study // J. Urol.— 1993.— Vol. 150.— P. 917–921.
 31. Sedelmeier E.A., Bessler W.G. Biological activity of bacterial cell wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89 // Immunopharmacology.— 1995.— Vol. 29.— P. 29–36.
 32. Service R.F. Triggering the first line of defense // Science.— 1994.— Vol. 265.— P. 1522–1524.
 33. Staats H.F., Jackson R.J., Marinaro M. et al. Mucosal immunity to infection with implications for vaccine development // Curr. Opin. Immunol.— 1994.— Vol. 6.— P. 572–583.
 34. Stamm W.E. Urinary tract infections and pyelonephritis / Principles of Internal Medicine, 14th edition. Harrison T.R. et al. / Eds. New York USA: McGraw-Hill, 1998.— P. 817–822.
 35. Tammen H. and the German urinary tract infection study group. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection // Br. J. Urol.— 1990.— Vol. 65.— P. 6–9.
 36. Tammen H., Frey Ch. Treatment of recurrent urinary tract infections with Uro-Vaxom®. Open multicenter study with 521 patients. Urologe.— 1988.— Vol. 28.— P. 294–296.
 37. Tenover F.C., Hughes J.M. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial the oral administration of a bacterial immunomodulator (OM-89) // Immunopharm. Immunotoxic.— 1988.— Vol. 10.— P. 333–343.
 38. Wybran J., Libin M., Schandene L. Enhancement of cytokine production and natural killer activity by an *Escherichia coli* extract // Onkologie.— 1989.— Vol. 12 (suppl.).— P. 22–25.

Г.І. Мавров

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Імуноterapia та імунопрофілактика неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів

Мета роботи — метааналіз літературних джерел за механізмом дії та клінічним ефектом імуномодулятора OM-89 для лікування і профілактики неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів.

Матеріали та методи. Проведено пошук літератури через портали PubMed/MEDLINE, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, «Наукова електронна бібліотека eLIBRARY.RU» і «Російський індекс наукового цитування (РІНЦ)». Метааналіз проведено за допомогою програми R Development Core Team, 2008.

Результати та обговорення. OM-89 активізує імунокомпетентні клітини для знищення бактерій на 30–40 %, підвищуючи продукцію TNF- α , IL-2 β , IL-6, IFN- γ в 1,5–3 рази. Препарат підвищує рівень секреторного IgA, але не впливає на сироваткові рівні IgG, IgM, IgA та імунні комплекси, що свідчить про відсутність індукції патологічної активності імунної системи. OM-89 зменшує частоту рецидивів інфекцій нижніх сечовивідних шляхів порівняно з плацебо або з показниками хворих до лікування (у 2–3 рази), а також прискорює зникнення бактеріурії та лейкоцитурії при антибіотикотерапії в 1,5–2 рази. Крім того, OM-89 знижує необхідність використання антибіотиків для профілактики рецидивів у 3–5 разів. Профілактична дія триває не менше ніж 3 міс. Препарат добре переноситься, а випадки незначних побічних ефектів доволі рідкісні (2–8 %).

Висновки. OM-89 підвищує природний захист організму проти інфекцій нижніх сечових шляхів. Препарат рекомендований для комплексного лікування разом з антимікробною терапією при гострих інфекціях сечовивідних шляхів, а також як імуноterapia для профілактики рецидивів.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, OM-89, імуноterapia, імунопрофілактика.

G.I. Mavrov

SI «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education the Ministry of Health Care of Ukraine

Immunotherapy and immune prophylaxis of nonspecific infections of urinary tract

Objective — meta-analysis of the literature on mechanism of action and clinical effect of immunomodulator OM-89 for treatment and prevention of uncomplicated infections of the lower urinary tract.

Materials and methods. Literature search was carried out through the following portals: PubMed/MEDLINE, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, Scientific electronic library eLIBRARY.RU and

the Russian science citation index (RSCI). The meta-analysis was carried out using the computer program R Development Core Team, 2008.

Results and discussion. OM-89 activates immune cells to destroy bacteria by 30–40 %, increasing the production of TNF- α , IL-2 β , IL-6, IFN- γ by 1.5–3 times. OM-89 increases the level of specific secretory IgA, but produces no effect on serum levels of IgG, IgM, IgA and immune complexes, indicating absence of induction of pathological activity of the immune system. OM-89 reduces (by 2–3 times) the frequency of relapses of the lower urinary tract infections compared to placebo or compared to the indices before treatment. It also speeds up the disappearance of bacteriuria and leukocyturia in antibiotic therapy by 1.5–2 times. In addition, OM-89 reduces the need of using antibiotics for prevention of relapses by 3–5 times. Preventive effect lasts for at least 3 months. OM-89 is well tolerated, and minor side effects are quite rare (2–8 %).

Conclusions. Uro-Vaxom increases the body's natural defense against infections of the lower urinary tract. OM-89 in combination with antimicrobial therapy is recommended for comprehensive treatment of acute urinary tract infections, as well as immunotherapy for the prevention of relapses.

Key words: urinary tract infections, OM-89, immunotherapy, immune prophylaxis.

Дані про автора:

Мавров Геннадій Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділення ППСШ/ВІЛ, ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології та ВІЛ/СНІДу Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України
61057, м. Харків, вул. Чернишевського, 7/9
Тел. (057) 706-32-00. E-mail: uniidiv@gmail.com