

## Совет экспертов «Иммунитет мочевых путей в контексте хронических инфекций». Как повысить эффективность лечения?

О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкар, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Зайцев, М.Р. Хаитов

### РЕЗЮМЕ

15 апреля 2021 г. в Москве прошел междисциплинарный совет экспертов, посвященный проблеме лечения инфекций мочевых путей (ИМП) и возможностям применения иммуномодуляторов при лечении хронических инфекций в урологии. В докладах были рассмотрены: вопросы распространенности ИМП; проблемы неэффективности лечения, в т. ч. связанные с антибиотикорезистентностью, обусловленной несоблюдением режима лечения и отсутствием врачебного контроля; основные причины нарушений иммунитета, которые приводят к хронизации инфекций; место иммуномодуляторов в терапии пациентов с ИМП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфекции мочевых путей, условно-патогенная микрофлора, антибиотикорезистентность, иммуномодуляторы, пидотимод.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю., Аль-Шукри С.Х. и др. Совет экспертов «Иммунитет мочевых путей в контексте хронических инфекций». Как повысить эффективность лечения? РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(3):134–136.

## Expert Council "Urinary tract immunity in the scope of chronic infections". How to improve the treatment efficacy?

O.B. Loran, D.Yu. Pushkar, S.Kh. Al-Shukri, A.V. Zaytsev, M.R. Khaifov

### ABSTRACT

On April 15, 2021, an interdisciplinary expert council dedicated to the treatment of urinary tract infections (UTIs) and the possibilities of using immunomodulators in the treatment of chronic urological infections was held in Moscow. The following issues were considered: UTIs prevalence; problems of treatment inefficacy, including those related to antibiotic resistance due to non-compliance with the treatment regimen and lack of medical supervision; the main causes of immune disorders leading to chronic infections; the place of immunomodulators in the treatment of patients with UTIs.

**KEYWORDS:** urinary tract infections, opportunistic pathogenic microflora, antibiotic resistance, immunomodulators, pidotimod.

**FOR CITATION:** Loran O.B., Pushkar D.Yu., Al-Shukri S.Kh. et al. Expert Council "Urinary tract immunity in the scope of chronic infections". How to improve the treatment efficacy? Russian Medical Inquiry. 2021;5(3):134–136.

В настоящее время прослеживается тенденция к увеличению доли инфекций мочевых путей (ИМП), вызываемых условно-патогенными (оппортунистическими) микроорганизмами, характеризующимися резистентностью к традиционным антибиотикам. Как правило, такие заболевания отличаются вялым, рецидивирующим течением. Они трудно поддаются лечению антибиотиками и другими химиотерапевтическими препаратами.

15 апреля 2021 г. в Москве прошел междисциплинарный совет экспертов, посвященный проблеме лечения ИМП и возможностям применения иммуномодуляторов при лечении хронических инфекций в урологии. Заседание транслировалось в регионы РФ с онлайн-подключением около 50 ведущих специалистов-урологов. Совет экспертов прошел под председательством академика РАН, профессора Пушкар Д.Ю. В совете также приняли участие: профессор Аль-Шукри С.Х., профессор Зайцев А.В., академик РАН, профессор Лоран О.Б., а также член-корреспондент РАН, профессор Хаитов М.Р.

В своем докладе «Международные данные о распространенности инфекций мочевых путей. Проблема неэффективности лечения» профессор Зайцев А.В. отме-

тил высокую частоту рецидивов ИМП. Среди возможных причин обострения хронических инфекций были указаны несоблюдение режима приема лекарственных средств, в частности антибиотиков, растущая антибиотикорезистентность, а также высокая частота смешанных инфекций уrogenитального тракта у женщин с ИМП.

Далее в выступлении на тему «Хронические инфекции мочевых путей. Данные по РФ и СЗФО» главный уролог Минздрава по Северо-Западному федеральному округу РФ профессор Аль-Шукри С.Х. представил анализ заболеваемости ИМП в РФ. Озвученные в сообщении данные подтверждают высокую распространенность как внебольничных, так и нозокомиальных ИМП. Так, по абсолютному числу случаев и показателю заболеваемости нозокомиальными ИМП на первом месте был г. Санкт-Петербург, в котором зарегистрировано 1916 случаев ИМП, или 1,5 случая на 1000 госпитализированных, что в 37 раз превышало средний показатель заболеваемости по другим субъектам Российской Федерации. Было отмечено, что, к сожалению, на настоящий момент имеется значительный недоучет случаев заболеваемости по регионам РФ с полным отсутствием информации по ряду регионов.

В сообщении академика РАН, профессора Лорана О.Б. «Хронические инфекции мочевых путей. Данные по антибиотикорезистентности» было отмечено увеличение за последние 10 лет применения антибиотиков при лечении ИМП на фоне несоблюдения режима применения препаратов и отсутствия контроля лечения врачами. В первую очередь это происходит вследствие низкой обращаемости пациентов в период обострения заболевания. Эти факторы обуславливают растущую антибиотикорезистентность, которая, согласно прогнозам специалистов, к 2050 г. станет причиной смертности 10 млн человек в мире ежегодно.

Таким образом, распространенность ИМП, высокая частота рецидивов, растущая резистентность уропатогенов к антибиотикам требуют развития альтернативных подходов к лечению, о которых шла речь в совместном докладе уролога и иммунолога, профессора Зайцева А.В. и профессора Шульженко А.Е., «Иммунологические аспекты хронизации болезней мочеполовой системы. Критерии выбора пациента для назначения иммуномодулирующей терапии».

В своей части выступления профессор Зайцев А.В. отметил, что высокая частота рецидивов ИМП указывает на то, что пациенты не могут выработать эффективный адаптивный иммунный ответ, предотвращающий повторное инфицирование. Одна из возможных причин кроется в том, что уропатогены могут маскироваться, скрываясь от иммунной системы, и/или напрямую подавлять ее. ИМП сопровождаются нарушением механизмов местного и системного иммунитета, механизмы иммунной толерантности препятствуют подключению адаптивного иммунного ответа для борьбы с инфекцией. Неполноценная иммунная защита, например, при сахарном диабете, недоедании, приеме лекарств (химиотерапевтических препаратов, стероидов), генетических мутациях, может обуславливать повышенную склонность к колонизации. Ссылаясь на последние исследования, профессор Зайцев А.В. отметил, что, с одной стороны, изоляты одного вида уропатогенов сильно различаются по своему генетическому и эпигенетическому составу и представлены множеством разнообразных серотипов и профилей факторов вирулентности, а с другой — генетические характеристики хозяина, определяющие степень и характер иммунного ответа слизистой оболочки мочевого пузыря на инфекцию, также имеют высокую вариабельность. В результате два человека могут быть инфицированы одним и тем же штаммом, но иметь очень разные реакции на инфекцию — от бессимптомной бактериурии до тяжелого цистита и пиелонефрита.

Профессор Шульженко А.Е. в своей части доклада упомянул основные причины нарушений иммунитета, которые приводят к хронизации инфекций. В первую очередь это токсические факторы инфекционных агентов, которые подавляют фагоцитарную активность лейкоцитов, что приводит к незавершенному фагоцитозу, формированию хронического воспаления и вторичного иммунодефицита. Таким образом, в основе хронического воспаления лежит неспособность иммунной системы завершить патологический процесс, что связано уже не столько с чужеродным агентом, сколько с нарушениями в самой иммунной системе. По этой причине врач, назначая иммуномодулятор, должен учитывать механизм действия препарата на нарушенные звенья иммунного ответа.

Свойствам иммуномодуляторов, которые будут эффективны при хронической ИМП, был посвящен доклад профессора Касяна Г.Р. «Иммуномодуляторы в урологии — что

обеспечит эффект? Клинические исследования». Автор отметил, что для клинициста при лечении хронических инфекций важны следующие эффекты иммуномодуляторов: повышение эффективности этиотропной терапии, увеличение длительности ремиссии, предупреждение осложнений при вторичной иммунной недостаточности и нормализация иммунного статуса. Данные эффекты обеспечивает синтетический пептидный иммуномодулятор пидотимод (Имунорикс). Препарат обладает высокой биодоступностью (43–45% независимо от дозы) при пероральном использовании, пик его концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема. В отличие от распространенной в настоящее время группы бактериальных лизатов, которые работают при нарушенных звеньях врожденного иммунитета, пидотимод обеспечивает нормализацию факторов иммунной защиты на всех этапах иммунного ответа, что подтверждено обширной клинической базой — с 1995 г. проведено более 60 международных клинических исследований, которые позволили включить пидотимод в официальный список иммуномодуляторов ВОЗ.

В результате обсуждения была принята резолюция совета экспертов.

1. Имеющиеся в настоящее время данные указывают на высокую распространенность как внебольничных, так и нозокомиальных ИМП. Неравномерность полученных данных по регионам РФ связана, по всей видимости, с недостаточным качеством сбора информации. Необходимо составить план проведения регулярных эпидемиологических исследований распространенности ИМП в РФ.
2. Анализ причин неэффективности лечения рецидивирующих ИМП, в частности антибиотикорезистентности, неэффективности лечения смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин и низкой частоты обращаемости к врачу, позволил заключить, что при назначении эмпирической антибактериальной терапии инфекций урогенитального тракта необходимо соблюдать рекомендации профессиональных сообществ, учитывать инструкции по применению лекарственного препарата, чувствительность возбудителей инфекционно-воспалительного процесса и отдавать предпочтение антимикробным препаратам с медленным развитием резистентности к ним и благоприятным влиянием их на микробиоту. С учетом проведенного анализа необходимо подготовить проект дополнений в актуальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических ИМП, учитывая наличие смешанных инфекций. Особое внимание следует обратить на нифурател (Макмирор) как антимикробный препарат из группы нитрофуранов, оказывающий антимикробное действие на основные уропатогены и возбудителей вагинальных инфекций и не влияющий на нормальную микрофлору.
3. Необходимо продолжить изучение особенностей иммунного ответа у пациентов с хроническими ИМП. Полученные знания важны для разработки эффективных стратегий профилактики, лечения и контроля ИМП.
4. В качестве средств терапии острых и рецидивирующих ИМП могут быть рассмотрены иммуностимулирующие препараты. К ожидаемым эффектам от применения препаратов этой группы относятся:

- ♦ повышение эффективности этиотропной противомикробной терапии;
  - ♦ увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций);
  - ♦ предупреждение развития инфекционных осложнений у лиц из группы риска развития вторичной иммунной недостаточности;
  - ♦ нормализация нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга. Известно, что изменение иммунологического статуса у пациентов с хроническими ИМП характеризуется подавлением и/или ослаблением фагоцитарной активности лейкоцитов, уменьшением числа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и увеличением количества СВ8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, снижением уровня всех классов иммуноглобулинов (А, G, М) и цитокинов. Снижение продукции  $\gamma$ -интерферона как основного регулятора функций NK-клеток обуславливает иммунную недостаточность этих клеток. То есть при выборе препарата надо опираться на доказанную эффективность в отношении именно этих звеньев иммунного ответа.
5. При выборе иммунотропных лекарственных средств следует отдавать предпочтение иммуномодуляторам, нормализующим активность иммунной системы, способным корректировать основные ее механизмы в зависимости от исходных значений, не проявляя при этом избыточного стимулирующего или супрессорного воздействия на иммунитет.
  6. Одним из перспективных препаратов в лечении ИМП является пидотимод (Имунорикс) — синтетический пептидный иммуномодулятор. Пидотимод — высо-

коочищенная субстанция, воздействующая одновременно на несколько звеньев иммунного ответа, т. е. обладающая мультинаправленным действием. Препарат входит в официальный список иммуномодуляторов ВОЗ. К настоящему моменту проведено более 60 международных клинических исследований пидотимода, с 2008 г. накоплен значительный отечественный опыт использования препарата. Исследования подтверждают, что Имунорикс активирует три вида иммунитета — против вирусов, грибов и бактерий. Препарат может использоваться в качестве адъюванта при антибиотикотерапии, снижает риск развития антибиотикорезистентности. Доказано увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений, а также развития инфекционных осложнений при нормализации нарушенных параметров иммунного статуса у пациентов, получавших пидотимод. При лечении ИМП пидотимод приводил к снижению частоты рецидивов инфекций на 69%.

7. Необходимо дополнить клинические данные по иммуномодулятору пидотимоду российскими доклиническими и клиническими исследованиями клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия препарата с клетками иммунной системы человека, а также его потенциала в лечении и профилактике острых и хронических ИМП с оценкой изменений клинических параметров заболевания, частоты рецидивов и длительности антибиотикотерапии.

*Мероприятие проходило при поддержке компании Си Эс Си.*