

УДК 615.37-616.034-616.61.62

**Т.В. Стоєва, М.В. Федін**

## Профілактика рецидивної інфекції сечової системи у дітей із застосуванням імуномодуляторів мікробного походження

Одеський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):56-60; doi 10.15574/SP.2019.99.56

Рецидивний перебіг інфекцій сечової системи (ИСС) є важливою проблемою у зв'язку з високою частою виникнення у дітей, зниженням ефективності антибактеріальної терапії у результаті селекції мультирезистентних уропатогенів. Очевидна необхідність пошуку нових способів профілактики ИСС для стимуляції власних імунних механізмів.

**Мета:** оцінити ефективність застосування комплексу ліофілізованих мікроорганізмів — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* для профілактики рецидивів ИСС у дітей.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 36 дітей віком від 7 до 15 років з неускладненим перебігом ИСС і частотою три і більше рецидивів на рік. У 25 дітей діагностовано пієлонефрит, у 11 — цистит.

**Результати.** Встановлено, що найчастіше збудниками неускладненої ИСС у дітей були *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Оцінка ефективності пероральної вакцинації через 6 міс. показала зниження частоти ИСС (до вакцинації — 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), після — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а також зменшення ознак сечового синдрому. Побічних ефектів не зареєстровано.

**Висновки.** Багатокомпонентна вакцина може бути безпечною та ефективною альтернативою у профілактиці ИСС у дітей.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи, діти, антибіотикорезистентність, імунопрофілактика.

### Prevention of recurrent urinary tract infections in children using immunomodulators of microbial origin

**T.V. Stoieva, M.V. Fedin**

Odessa National Medical University, Ukraine

The relapsing course of urinary tract infections (UTI) is an important issue. Repeated courses of antibiotics contribute to selection of multi-resistant microorganisms. Obviously, a new way of prevention, such as vaccination, has to be introduced.

**Objective.** The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a complex of frozen lyophilized microorganisms — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, for the prevention of recurrent UTI in children.

**Materials and methods.** The study involved 36 children aged 5 to 15 years with an uncomplicated course of UTI and a frequency of 3 or more episodes per year. Pyelonephritis was diagnosed in 25 children, cystitis in 11 children.

**Results.** The study found that pathogens of uncomplicated UTI were *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Evaluation of the oral vaccination effectiveness after 6 months showed a decrease of frequency of UTI (before vaccination: 2.94 (95% ДІ 1.89–3.99); after: 0.55 (95% ДІ 0.35–0.75)) and also reduction of urinary syndrome signs (bacteriuria and leukocyturia). Side effects were not registered.

**Conclusions.** Thus, a multi-component vaccine can be a safe effective alternative in prevention of UTI in children.

**Key words:** urinary tract infections, children, antibiotic resistance, immunoprophylaxis.

### Профилактика рецидивирующей инфекции мочевой системы у детей с применением иммуномодуляторов микробного происхождения

**Т.В. Стоєва, М.В. Федін**

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Рецидивирующее течение инфекций мочевой системы (ИМС) является важной проблемой в связи с высокой частой встречаемости у детей, снижением эффективности антибактериальной терапии в результате селекции мультирезистентных уропатогенов. Очевидна необходимость поиска новых способов профилактики ИМС для стимуляции собственных иммунных механизмов.

**Цель:** оценить эффективность применения комплекса лиофилизированных микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* для профилактики рецидивов ИМП у детей.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 36 детей в возрасте от 7 до 15 лет с неосложненным течением ИМС и частотой три и более эпизодов в год. У 25 детей диагностирован пиелонефрит, у 11 — цистит.

**Результаты.** Установлено, что наиболее часто возбудителями неосложненной ИМС у детей были *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*. Оценка эффективности пероральной вакцинации через шесть месяцев показала снижение частоты ИМС (до вакцинации — 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), после — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а также уменьшение признаков мочевого синдрома. Побочные эффекты не зарегистрированы.

**Выводы.** Многокомпонентная вакцина может быть безопасной и эффективной альтернативой в профилактике ИМС у детей.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыделительной системы, дети, антибиотикорезистентность, иммунопрофилактика.

### Вступ

Мікробно-запальні процеси сечової системи посідають важливе місце у структурі захворюваності у дітей, що робить цю проблему дуже актуальною. Схильність мікробного запалення до рецидивного перебігу, а також висока ймовірність розвитку

ускладнень, що призводять до інвалідизації хворого, визначають постійний інтерес у пошуку ефективних підходів у лікуванні й профілактиці рецидивів інфекції сечової системи (ИСС) у дітей [2,3,7,11].

Незважаючи на досягнуті успіхи у веденні пацієнтів з рецидивною ИСС, деякі питання

досі залишаються не вирішеними. Так, сучасні антибактеріальні препарати дозволяють досить ефективно усувати клінічну симптоматику та прояви сечового синдрому, однак не завжди швидка санація сечі свідчить про повну елімінацію ренального запалення [4].

У випадках рецидивного перебігу ІСС існує необхідність застосування довгострокових курсів антимікробної терапії, яка, з одного боку, покликана санувати сечовивідні шляхи, а з другого — здатна спричинювати порушення мікробного гомеостазу. Крім того, повторні курси антибіотиків призводять до селекції мультирезистентних мікроорганізмів, що, в свою чергу, модифікує клінічний перебіг захворювання та характеристики сечового синдрому (з відсутністю бактеріурії) [6,14,18]. Водночас припинення прийому антимікробних препаратів часто закінчується поверненням симптомів сечової інфекції.

Слід зазначити, що в публікаціях останніх років простежується тенденція до перегляду існуючих підходів до профілактики рецидивів ІСС. Так, у мікробіологічному журналі США (2016) опубліковані дані про те, що хоча застосування антибіотикотерапії демонструє високу її ефективність у лікуванні ІСС, однак не є достатньо ефективним для профілактики повторних епізодів [17].

Дослідження, проведене у спеціалізованій нефрологічній клініці Детройта, показало, що використання протимікробної профілактики у дітей не пролонгувало період між ініціальною ІСС та її першим рецидивом, при цьому ймовірність появи резистентного збудника, що викликає рецидив, збільшувалася у 7,5 разу [12].

Крім того, існують докази щодо розвитку резистентності до протимікробних препаратів при їх тривалому низькодозовому застосуванні [5], що свідчить про необхідність вивчення альтернатив, не пов'язаних з антибіотиками, для профілактики ІСС. Зокрема обговорюється можливість застосування цілого ряду препаратів різної дії [5,15,17], а також імунотерапії.

З приводу імунпрофілактики слід зазначити, що ефективність її застосування при ІСС вивчається із середини минулого століття, коли експериментальні дослідження з імунізації тварин кишковою паличкою показали високу ефективність, що сягала 75%.

Сучасні дані щодо клінічного застосування імунотерапії при ІСС демонструють обнадійливі результати [13,16]. У спільній роботі вчених Великої Британії та Арабських Еміратів

відносно оцінки можливостей неантибактеріальної профілактики рецидивної ІСС у дітей показано, що колонізація сечового тракту за допомогою *Escherichia coli* (*E. coli* — 83972) сприяла зниженню кількості епізодів ІСС, які потребують лікування, та мала позитивну суб'єктивну оцінку [10].

Існує думка, що реакція організму на введення ослаблених патогенів подібна до процесів, які відбуваються під час безсимптомної бактеріурії, коли персистування бактерій не має клінічних проявів і водночас запобігає маніфестації ІСС.

За умов асимптоматичної бактеріурії зниження вірулентних властивостей мікроорганізмів внаслідок слабкості адгезивних факторів (фімбрії, токсини, залізовв'язувальні білки, імунні інгібітори) або відсутності їх експресії дозволяє ослабленим патогенам колонізувати біотоп за рахунок толерантності TLR4. Крім того, колонізація авірулентними штамми може попереджати суперінфекції, викликані більш агресивною мікрофлорою. Саме у зв'язку з цим у пацієнтів з нелікованою безсимптомною бактеріурією спостерігається менша частота рецидивів ІСС і пролонгується ремісія.

Наразі при оцінці безпеки та імуногенності біокон'югантної вакцини, яка містить O-антигени чотирьох серотипів *E. coli* (ExPEC4V), було показано, що вакцинація викликала істотні IgG-відповіді для всіх серотипів до 30-го дня спостереження, при цьому імунні реакції зберігалися до 270 днів [9].

Роль IgG як модулятора імунного захисту також було підтверджено експериментальним дослідженням ефективності мультисубодиночної вакцини (IreA, Hma, IutA і FyuA), під час застосування якої вміст антигенспецифічного сироваткового IgG зворотно корелював із рівнем мікробних колонієутворювальних одиниць (КУО) [8].

Очевидно, патоген-асоційовані молекулярні патерни, що знаходяться у складі вакцинальних препаратів, здатні активувати фактори імунного захисту і шляхом запуску сигнальних трансмембранних рецепторів (TLR-2 і TLR-4) стимулювати антигенпрезентуючі клітини у пєєрових бляшках з подальшим запуском макрофагальної ланки та виробленням цитокінів, а також ініціювати реакції адаптивного імунітету із залученням Т- і В-лімфоцитів та наступною продукцією секреторного імуноглобуліну [1].

Інформація щодо імунних реакцій у лімфоїдних елементах клубової кишки, завдяки наяв-

ності в організмі єдиної системи лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT — mucosal-associated lymphoid tissue), передається з кишечника на рецептори імунологічного захисту сечових шляхів, що забезпечує їх адекватну реактивність.

Отже, пероральне використання бактеріальних імуномодуляторів забезпечує контакт антигенів з ефекторами MALT-системи шлунковокишкового тракту з наступною міграцією комітованих В-лімфоцитів до лімфоїдних утворень сечової системи, де й відбувається секреція специфічних імуноглобулінів для розвитку ефективного місцевого імунного захисту.

Наведені дані ініціювали проведення власного дослідження, метою якого була оцінка ефективності застосування комплексного препарату, що містить інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм — *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, для профілактики рецидивів ІСС у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Відповідно до дизайну, у дослідженні взяли участь 36 дітей віком від 7 до 15 років з неускладненим перебігом ІСС і задокументованою частотою епізодів ІСС три і більше разів на рік.

Для профілактики ІСС призначали препарат Уривак, що містить комбінацію очищених лізатів із шести оригінальних запатентованих високоочищених інактивованих бактеріальних штамів, які є типовими збудниками інфекції сечовивідних шляхів. Одна капсула (250 мг) препарату Уривак включає активні інгредієнти:

- *Enterococcus faecalis* lysatum cryodessicatum (CCM 7591) — 0,67 мг;
- *Escherichia coli* lysatum cryodessicatum (CCM 7593) — 0,67 мг;
- *Klebsiella pneumoniae* lysatum cryodessicatum (CCM 7589) — 0,67 мг;
- *Propionibacterium acnes* lysatum cryodessicatum (CCM 7083) — 1,66 мг;
- *Proteus mirabilis* lysatum cryodessicatum (CCM 7592) — 0,67 мг;
- *Pseudomonas aeruginosa* lysatum cryodessicatum (CCM 7590) — 0,67 мг.

CCM — Catalog of Cultures of Microorganisms (Каталог культур мікроорганізмів).

Препарат призначався відповідно до інструкції: прийом протягом 10 днів по 1 капсулі на добу, з наступною перервою на 20 днів — триразово.

Ефективність оцінювали через шість місяців від початку вакцинації на підставі аналізу частоти рецидивів ІСС та особливостей сечового синдрому.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений з Локальним етичним комітетом (ЛЕК) Дитячої міської лікарні №2 імені Б.Я. Резніка для всіх дітей, яких було обстежено. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів та їхніх батьків.

Результати оброблені із застосуванням методів медичної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Неускладнені ІСС у обстежених дітей діагностували на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторного дослідження сечі, УЗД нирок та органів сечовидільної системи.

Більшість обстежених пацієнтів перебували у молодшій віковій групі (від 7 до 10 років), у якій кількість дітей з ІСС зменшувалася зі збільшенням віку. У старшій групі (від 11 до 15 років) спостерігався приблизно однаковий, рівномірний розподіл дітей за віком. Гендерні особливості пацієнтів з ІСС відповідали загальноприйнятими характеристикам — із традиційним переважанням дівчат.

У структурі патології у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, діагностовано пієлонефрит (n=25) і цистит (n=11).

У ході роботи проаналізовано спектр виділених уропатогенів. Найчастіше у дітей з неускладненою ІСС висівалася кишкова паличка (66,7%). Наступними за частотою визначені *Enterococcus spp* (13,8%) і *Proteus* (11,8%). Отже, мікробіологічні результати відбивали існуючі тенденції щодо найбільш поширених збудників ІСС. Зокрема у роботі з вивчення закономірностей антибіотикорезистентності уропатогенів при ІСС у дітей найбільш поширеними патогенами були *Escherichia coli* (51,5%), а *Enterococcus spp.* виявлено у 9,9% випадків [18]. Незначні відхилення в спектрі уропатогенної мікрофлори, на наш погляд, зумовлені характером перебігу ІСС і залежать від факторів її виникнення.

Окремо було проаналізовано ступені бактеріурії. У обстежених дітей кількісний вміст *E. coli* відповідав мікробному числу  $10^5$  КУО/мл<sup>3</sup> у 25,0% випадків,  $10^{6-8}$  КУО/мл<sup>3</sup> — у 41,6% та  $10^{3-4}$  КУО/мл<sup>3</sup> — у 33,3% випадків. Мікробне

число *Enterococcus* становило  $10^{5-6}$  КУО/мл<sup>3</sup>, а для *Proteus* — не перевищувало  $10^3$  КУО/мл<sup>3</sup>.

Слід зазначити, що виділення при бактеріологічному аналізі одного збудника спостерігалося у 86,1% пацієнтів з ІСС, а в решті випадків виділялася поліфлора (найбільш часта комбінація *E. coli* та *Enterococcus*). При цьому наявність полівалентної мікрофлори асоціювалася з частотою загострень ІСС ( $\chi^2=3,84$ ;  $p<0,05$ ) та рефрактерністю до антимікробної терапії.

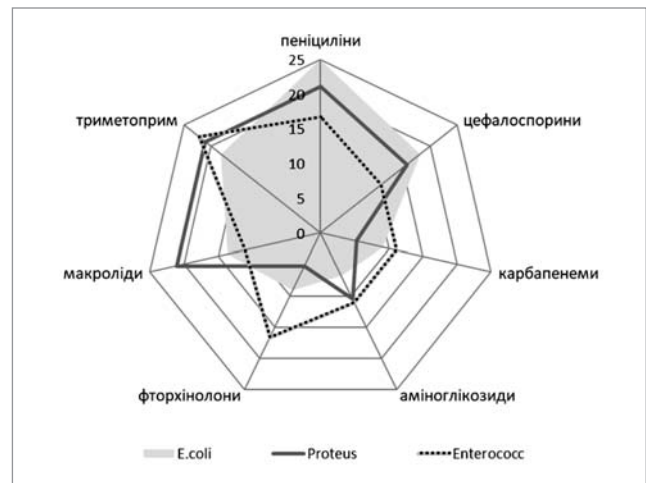
За результатами антибіограми, чутливість уропатогенів зберігалася до антибактеріальних препаратів групи аміноглікозидів, фторхінолонів, цефалоспоринів та карбапенемів.

З урахуванням рецидивного перебігу ІСС, особливу увагу приділяли вивченню антибіотикорезистентності виділених уропатогенів. Рівень резистентності уропатогенів мікрофлори до основних груп антибіотиків представлено на діаграмі (рис. 1).

Аналіз резистентності *E. coli* показав, що в обстежених дітей з неускладненою ІСС спостерігається зростання резистентності не лише до триметоприму, але й до цефалоспоринів. Зростання резистентності також було визначено для фторхінолонів та аміноглікозидів. Характерно, що висока антибіотикорезистентність спостерігалась у дітей, які отримували попередні повторні курси антибіотикотерапії. За даними анамнезу, найчастіше для лікування ІСС використовувались цефалоспорини III генерації. Саме зниження ефективності цефалоспоринів пов'язують з виробництвом бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL), зокрема для *E. coli* на рівні 69,2% [10].

Вочевидь, рецидивний характер ІСС, відсутність бажаного ефекту від етіотропної терапії обумовлені не тільки вірулентними властивостями мікрофлори, але й складними імунопатогенетичними механізмами. Тому альтернативним підходом у лікуванні дітей з ІСС є стимуляція власних імунних механізмів, спрямованих проти патогенної флори, за допомогою орального призначення імунomodуляторів мікробного походження.

У закордонних клінічних дослідженнях була показана ефективність імунoproфілактики ІСС у дорослих при застосуванні комбінованої оральної вакцини, що містить лізати основних уропатогенів. Автори з п'яти медичних урологічних центрів Праги довели у своєму дослідженні, що вакцинотерапія стимулює активність макрофагів, збільшує популяцію CD4, підвищує концентрацію секреторного IgA, активує утворення захисних молекул [13].

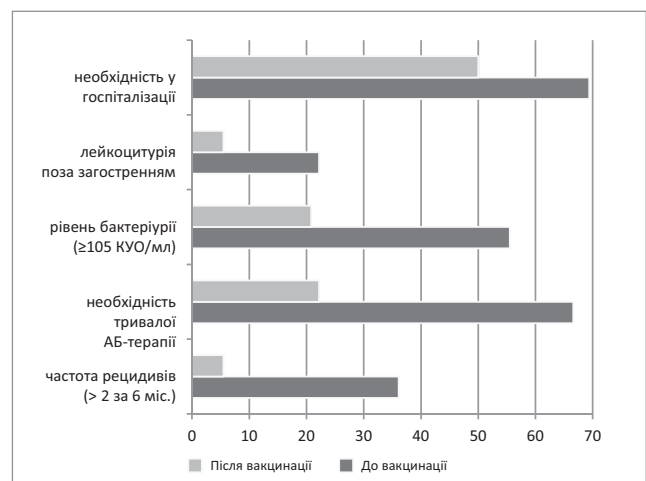


**Рис. 1.** Рівні резистентності (за показниками питомої ваги) основних уропатогенів в умовах неускладненої інфекції сечової системи у дітей

Тому ми вважали за доцільне оцінити ефективність проведення імунoproфілактики із застосуванням бактеріальних лізатів при ІСС у дитячому віці.

На тлі застосування комплексного препарату Уривак, який розроблений з урахуванням сучасних характеристик уропатогеної мікрофлори і містить у своєму складі інактивовані бактеріальні штами найбільш поширених збудників ІСС, спостерігалася позитивна клініко-лабораторна динаміка (рис. 2).

Оцінка ефективності через шість місяців від початку вакцинації демонструвала зниження частоти рецидивів ІСС (середня частота рецидивів до застосування вакцини 2,94 (95% ДІ 1,89–3,99), після вакцинації — 0,55 (95% ДІ 0,35–0,75)), а також зменшення проявів сечового синдрому у вигляді бактеріурії і лейкоцитурії.



**Рис.2.** Динаміка клініко-лабораторних показників у результаті застосування комплексного бактеріального лізату при інфекції сечової системи у дітей



Слід наголосити, що проведення імунопрофілактики дозволило істотно скоротити застосування антибактеріальних препаратів та уросептиків у дітей з ІСС.

Також важливо зазначити, що побічних ефектів під час вакцинації не зареєстровано, а при суб'єктивній оцінці 2/3 хворих відзначили поліпшення стану здоров'я та якості життя.

### Висновки

Отримані дані дозволили зробити висновок, що комплексний препарат Уривак, який містить комбінацію очищених лізатів бактеріальних штамів типових уропатогенів, сприяє ефектив-

ній ерадикації уропатогенів із сечових шляхів, знижує частоту повторних епізодів і може бути безпечною та ефективною альтернативою у профілактиці рецидивної ІСС у дітей.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені особливості антибіотикорезистентності та зниження чутливості позакишкової уропатогенної ентерофлори до найбільш часто застосовуваних антибактеріальних препаратів доводять необхідність подальшого пошуку ефективних неантибактеріальних засобів для лікування і профілактики ІСС у дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

- Ахматова НК, Егорова НБ, Курбатова ЕА, Ахматов ЭА. (2015). Мукозальный иммунитет: активация агонистами toll-подобных рецепторов. Российский иммунологический журнал. 18;1: 71—82.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Мачнева ЕБ, Мумладзе ЭБ. (2017). Лечение и профилактика инфекций мочевых путей у детей: обзор ведущих рекомендаций европейских экспертов. Педиатрия. 1: 10—16.
- Зорин ИВ, Вялкова АА, Гунькова ЕВ, Куценко ЛВ. (2019). Профилактика формирования хронической болезни почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Лечащий врач. 1: 40—42.
- Кириллов ВИ, Богданова НА, Морозов СЛ. (2018). Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 63(1): 106—112.
- Barclay J, Veeratterapillay R, Harding C. (2017). Non-antibiotic options for recurrent urinary tract infections in women. BMJ: 359.
- Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. (2014). Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. Pediatr Nephrol. 29(6): 1053—8.
- Brandstrom P, Hansson S. (2015). Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. Pediatr Nephrol. 30(3): 425—32.
- Harry LT Mobley, Christopher J Alteri. (2016). Development of a Vaccine against Escherichia coli. Urinary Tract Infections. Pathogens. 5(1): 1.
- Huttner A, Hatz C, van den Dobbelaars G. (2017). Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. Lancet Infect Dis. 17(5): 528—537.
- Kishor Tewary, Hassib Narchi. (2015). Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. World J Methodol. 26; 5(2): 13—19.
- Louis M Bell. (2018, Jul). Risks of Prophylaxis to Prevent Recurrent UTIs in Children with Vesicoureteral Reflux. Nejm journal watch pediatrics and adolescent medicine. 142: e20180119.
- Mattoo TK. (2009). Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? Curr Opin Pediatr. 21(2): 203—6.
- Miroslav Hanus, Michaela Matouskova, Vlasta Kralova et al. (2015). Immunostimulation with polybacterial lysate (urivac®) in preventing recurrent lower urinary tract infections. Ces Urol. 19(1): 33—43.
- Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M et al. (2017). The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. Medicine (Baltimore). 96(37): e7834.
- Rebecca Forbes, Ased Ali, Alaa Abouhajar et al. (2018). Alternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. Trials. 19: 616.
- Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. (2016). Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. Actas Urol Esp. 40(4): 203—8.
- Valerie P O'Brien, Thomas J Hannan, Hailyn V Nielsen, Scott J Hultgren. (2016). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. Microbiology Spectrum. 4(1): 1.
- Yunus Yilmaz, Zuhai Tekkanat Tazegun, Emsal Aydin, Mahmut Dulger. (2016). Bacterial uropathogens causing urinary tract infection and their resistance patterns among children in Turkey. Iran Red Crescent Med J. 18(6): e26610.

### Сведения об авторах:

**Стоева Татьяна Викторовна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Ольгиивская, 4.  
**Федин Максим Владимирович** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, ул. Ольгиивская, 4.  
 Статья поступила в редакцию 23.01.2019 г.; принята в печать 02.04.2019 г.