Иммунологические аспекты диагностики и профилактики инфекций мочевыводящих путей

Состояние иммунной системы организма играет ключевую роль в процессе развития как острых, так и рецидивирующих инфекций различной локализации. Возможностям применения иммунологических исследований и иммуноактивных препаратов в рамках диагностики, профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) была посвящена беседа нашего корреспондента с главным внештатным специалистом по специальности «Иммунология» Государственного управления делами, заведующей лабораторией клинической иммунологии Клинической больницы «Феофания», доцентом кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образовании им. П.Л. Шупика, кандидатом медицинских наук Людмилой Станиславовной Осиповой.

Л.С. Осипова

Какие микроорганизмы доминируют в структуре возбудителей неосложненных ИМП, в частности острого цистита (ОЦ)?

– В настоящее время причиной 80-90% эпизодов ОЦ является уропатогенная кишечная палочка (E. coli), что объясняется высокой вирулентностью данного микроорганизма (феномен адгезии, большая скорость размножения и др.). Структура возбудителей, вызывающих острый неосложненный бактериальный цистит, достаточно прогнозируема: в 80-90% случаев он обусловлен инфицированием E. coli, в 5-10% – Staphylococcus saprophyticus и в 5-10% случаев – другими микроорганизмами.

Верификация диагноза основывается на проведении микробиологического исследования мочи, которое позволяет выяснить природу возбудителя инфекции и, что крайне важно, определить его чувствительность к действию различных антибактериальных средств. Следует помнить о том, что риск инфицирования почек присутствует как при остром, так и при хроническом инфекционно-воспалительном процессе в мочевом пузыре. Наиболее часто это осложнение встречается при хроническом цистите, особенно у девочек.

Нужно ли измерять титр антител к E. coli и как его интерпретировать?

– По мнению специалистов Европейской конфедерации лабораторной медицины, диагностический титр первичных возбудителей ИМП, обнаруженных в собранной при естественном мочеиспускании пробе мочи, должен быть не менее 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, а других бактерий – $\geq 10^4$ КОЕ/мл и $\geq 10^3$ КОЕ/мл для женщин и мужчин соответственно. При этом клиническую значимость титра бактерий в моче рекомендуется интерпретировать не формально, а с учетом клинического состояния пациента, способа получения пробы мочи, патогенных свойств изолятов, метода определения титра бактерий.

В то же время важно помнить о ложноотрицательных результатах культурального анализа мочи, которые могут встречаться в остром периоде цистита. Истинный титр возбудителя может быть занижен из-за низкого pH мочи, полиурии, проведения исследования после начала применения антимикробных препаратов. В таких случаях возникает необходимость в более тщательном иммунологическом обследовании, направленном на выявление возможных возбудителей (вирусов, хламидий и т.д.), с последующим назначением этиотропного лечения.

Количественными критериями постановки диагноза ИМП служат:

– при изоляции монокультуры E. coli и S. saprophyticus – титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл;

– при изоляции монокультур других бактерий – титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл;

– при изоляции смешанной культуры двух бактерий – титр $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

У большинства пациентов заболевание мочевых путей вызывает один, реже два возбудителя. Ситуации, в которых из пробы мочи выделяют ≥3 микроорганизмов, чаще всего вызваны контаминацией тестированных проб или их посевов на питательные среды.

Какие показатели иммунограммы нужно исследовать у пациентов с ИМП?

– При ИМП, и особенно рецидивирующем цистите (РЦ), целесообразно провести забор анализа крови для выполнения общей иммунограммы, что позволит оценить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также проанализировать показатели, характеризующие состоятельность процесса фагоцитоза. Учитывая то, что при РЦ изменяется общее количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов, следует определять не только процентное соотношение, но и абсолютное число этих клеток. Для того чтобы рассчитать абсолютное количество лимфоцитов, их субпопуляций (CD4+ и CD8+), а также их соотношение, необходимо в тот же день провести общий анализ крови с определением общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, исходя из которого можно вычислить абсолютное количество субпопуляционных показателей. Кроме того, при РЦ могут наблюдаться дисбаланс в системе сывороточных иммуноглобулинов и снижение их концентрации в плазме различной степени выраженности – от уменьшения до нижней границы нормы до более серьезных изменений. Исследование уровня иммунологической реактивности (ИР) имеет важное значение в клинической практике, поскольку в большинстве случаев рецидивирующие воспалительные процессы возникают на фоне снижения иммунитета вследствие действия острого или хронического стресса, оперативных вмешательств различной локализации.

Необходимо отметить, что РЦ является достаточно распространенной проблемой у беременных. Это связано с тем, что даже при нормальном течении беременности происходит снижение ИР в основном по клеточному типу, а также формируется дисбаланс основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов с преимущественным уменьшением количества CD4+ клеток и, как следствие, определенным уменьшением концентрации сывороточных иммуноглобулинов. В то же время следует учитывать, что частое применение противомикробных препаратов в связи с рецидивами цистита также может приводить к снижению ИР. Повторные курсы антибактериальной терапии ассоциируются с изменениями микробиоценоза кишечника, играющего важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза.

Контроль каких параметров иммунограммы позволяет оценить динамику развития инфекционного процесса при ИМП? Как часто следует проводить иммунологическое исследование и бактериологическое исследование мочи?

– В процессе динамического наблюдения за пациентом необходимо контролировать уровень общей ИР, учитывая состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов и показатели фагоцитоза. Анализ ИР должен проводиться с частотой 1 раз в 2-3 мес.

Строгих рекомендаций по выполнению бактериологического анализа нет, его делают на усмотрение врача. В целом имеет смысл выполнять его только при наличии клинических проявлений заболевания или для контроля состояния пациента (через 1-2 нед после лечения).

Исследование каких иммунологических показателей может предупредить необоснованное назначение повторных курсов антибактериальной терапии?

– Лучше всего определять уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) в смывах с уретры или в моче, а также процент фагоцитоза, фагоцитарное число и функцию фагоцитоза с помощью НСТ-теста (тест восстановления нитросинего тетразолия), характеризующего кислородозависимый метаболизм фагоцитирующих клеток. Тем не менее проведение подобных исследований сопряжено с рядом трудностей. Проблема заключается в том, что вышеперечисленные показатели местного иммунитета могут быть оценены только в случае, если в моче содержится достаточное количество живых лейкоцитов, поскольку погибшие лейкоциты не принимают участие в процессе фагоцитоза. На сегодняшний день в нашей стране очень немногие лаборатории могут определять эти параметры. Следовательно, при рецидивирующих ИМП врачи чаще всего вынуждены ориентироваться на результаты анализа общей ИР. Также необходимо отметить, что в некоторых случаях повышение IgA в сыворотке крови может косвенно свидетельствовать о снижении уровня секреторного IgA.

Каким образом проводится профилактика РЦ?

– В настоящее время применение антибактериальных препаратов с целью предупреждения рецидива цистита все чаще отходит на второй план. Это связано с тем, что повторное назначение антибиотиков в качестве превентивной меры не только наносит ущерб здоровью пациента, вызывает нарушения в работе различных органов и систем организма, но и способствует формированию антибиотикорезистентности и усилению вирулентности возбудителей, а также ассоциируется со значительными расходами на лечение. В связи с этим эксперты Европейской ассоциации урологов в рамках профилактики ИМП рекомендуют использовать меры, не связанные с применением антибиотиков, и, в частности, иммуноактивный препарат Уро-Ваксом (Astellas Pharma Europe), в состав которого входит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов ведущего возбудителя ИМП – E. coli.

Удалось ли этому препарату подтвердить свою эффективность в ходе клинических исследований?

– Опубликованные результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности Уро-Ваксома в качестве средства профилактики рецидивов цистита, учитывают данные наблюдений более чем 2 тыс. пациентов. В частности, C.C. Schulman и соавт. (1993) показали, что на фоне приема Уро-Ваксома регистрировалось снижение частоты использования антибиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 6 мес исследования. Уро-Ваксом достоверно уменьшал среднюю продолжительность приема антибиотиков на 36% во время лечения (до 3 мес) и на 67% после его окончания.

Положительные результаты также были получены в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению Уро-Ваксома у 453 взрослых женщин с РЦ. Пациенток включали в исследование после манифестации симптомов ОЦ и сразу же назначали им Уро-Ваксом по 1 капсуле в сутки в течение 3 мес, а затем на протяжении 10 дней на 7, 8 и 9-м месяце. Согласно полученным данным частота рецидивов цистита в группе Уро-Ваксома была на 34% меньше по сравнению с группой плацебо (H.W. Bauer et al., 2005).

Кроме того, очень интересная информация была получена в ходе исследования G. Popa и соавт. (2000), посвященного сравнению эффективности оральной иммунотерапии в предупреждении рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе и у более молодых пациенток. В исследовании приняли участие 58 женщин (средний возраст 66,3 года) с рецидивирующими ИМП, которым был назначен Уро-Ваксом (1 капсула в сутки в течение 3 мес). После 3-месячного перерыва больные были переведены на прерывистый режим терапии – 3 курса Уро-Ваксома в течение 10 дней с интервалами по 20 дней каждый.

Следует отметить, что у женщин в периоде постменопаузы, не имеющих органической патологии, повышенная склонность к развитию ИМП связана с атрофическими изменениями слизистой уретры вследствие недостатка эстрогенов, который может быть восполнен путем заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для того чтобы исследовать ее влияние на изучаемые параметры, пациентки были разделены на две группы: получающих и не получающих ЗГТ. Неожиданным оказалось то, что никаких различий между группами обнаружено не было: выраженность эффекта оральной иммунотерапии была одинаковой у всех женщин, что позволило рассматривать ее как эффективный метод предупреждения рецидивов неосложненных ИМП, в том числе у пациенток в периоде постменопаузы. Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании не ставилась цель противопоставить положительное действие оральной иммунотерапии в отношении профилактики рецидивирующих ИМП эффективности ЗГТ. Тем не менее очевидно, что локальный иммунодефицит слизистой оболочки уретры у женщин в постменопаузе с рецидивирующими ИМП, сохраняющийся, несмотря на ЗГТ, требует к себе внимания. Полученные результаты доказывают, что в этой группе женщин проведение иммунотерапии также является необходимым и оказывается эффективным даже при условии уже назначенной ЗГТ.

Наиболее полное представление об эффективности Уро-Ваксома было составлено после опубликования результатов метаанализа K.G. Naber и соавт. (2009), включавшего 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1000) длительностью 6-12 мес. Согласно полученным данным Уро-Ваксом превосходил плацебо в отношении уменьшения количества рецидивов ИМП в среднем на 40%, снижения частоты дизурии на 52%, лейкоцитурии на 47% и бактериурии на 33% через 6 мес лечения. При этом переносимость Уро-Ваксома и плацебо была сопоставимой. Учитывая результаты проведенных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что Уро-Ваксом является эффективным и долгожданным для Украины средством профилактики рецидивов ИМП, обеспечивающим надежную защиту мочевыводящих путей от реинфицирования на протяжении 3-12 мес.

Существуют ли особенности использования Уро-Ваксома в период обострения цистита? Как часто можно повторять курсы лечения Уро-Ваксомом при РЦ?

– Как и все иммуномодуляторы, в период обострения Уро-Ваксом должен применяться на фоне противомикробной терапии с частотой 1 капсула в сутки, но не менее чем 10 дней.

В рамках профилактики рецидива ОЦ Уро-Ваксом можно применять в режиме монотерапии (1 капсула в сутки натощак на протяжении 3 мес). Клинические испытания показали позитивный эффект при продолжении лечения после 3-месячного перерыва еще на 3 мес (10 дней каждого месяца).

Необходимо учитывать, что при сахарном диабете, хронических персистирующих вирусных инфекциях, после абортов, оперативных вмешательств, при хроническом стрессе, приеме кортикостероидов для лечения сопутствующих заболеваний терапия Уро-Ваксомом должна быть более длительной, поскольку вышеперечисленные процессы существенно снижают ИР организма.

Подготовил ***Антон Пройдак***