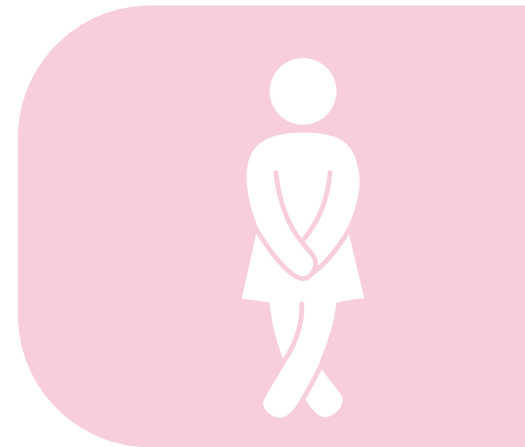


UROMUNE®

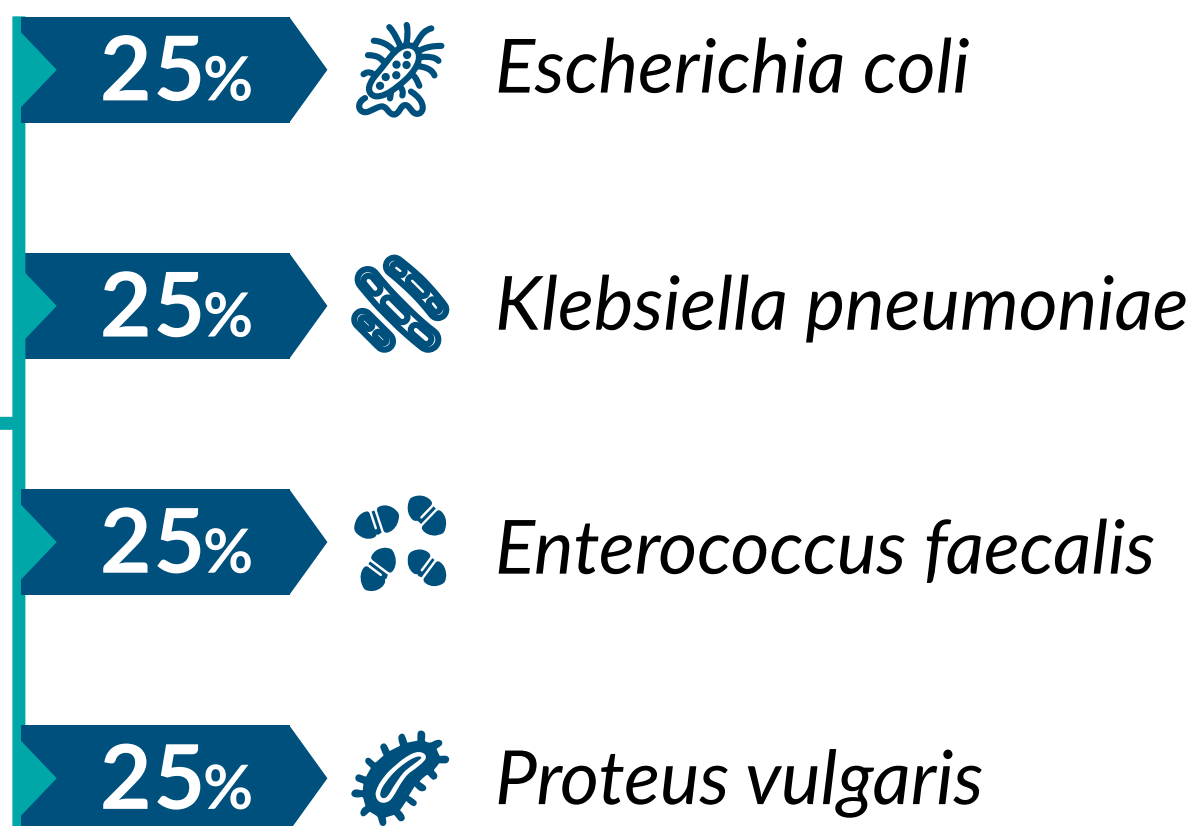
PERLINGUAL SPRAY

УРОМУНЕ-МВ 140

Показаний для профілактики рецидивуючих бактеріальних інфекцій сечовивідних шляхів



ПОЛІБАКТЕРІАЛЬНА ВАКЦИНА:
ЧОТИРИ ЦІЛЬНОКЛІТИННІ ІНАКТИВОВАНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ШТАМИ



Дізнайтесь більше
immunotek.com.ua



С.В. Кушніренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Нові можливості імунноактивної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

За матеріалами конференції

7-9 лютого у м. Яремче відбулася науково-практична конференція «Малоінвазивні технології в урології», яка об'єднала спеціалістів у галузі урології та урогінекології. У рамках заходу завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Стелла Вікторівна Кушніренко представила доповідь щодо нових можливостей лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів за допомогою сублінгвальної цільноклітинної бактеріальної вакцини Уромуне®-MV140.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, антибіотикотерапія, імунноактивна профілактика, сублінгвальна вакцина Уромуне®-MV140.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними дослідження Global Burden of Disease Study, щорічно у світі реєструється понад 400 млн випадків ІСШ. Серед найпоширеніших збудників як ускладнених, так і неускладнених ІСШ виділяють уропатогенну *Escherichia coli* (UPEC) (80% негоспітальних та 65% госпітальних ІСШ), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus spp.* (Mancuso G. et al., 2023).

У 2023 році відбулося оновлення гайдлайну EAU*, зокрема розділу, присвяченого лікуванню рецидивуючих ІСШ (рІСШ). Того ж року Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE) опублікував нові стандарти менеджменту ІСШ у дорослих. Вітчизняний стандарт урологічної допомоги також зазнав змін. Так, МОЗ України Наказом від 23.08.2023 р. № 1513 затвердило новий Стандарт «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою».

Сучасні уявлення про патогенетичні механізми ІСШ

Розвиток ІСШ починається, коли уропатогени з кишечника колонізують уретру, а згодом і сечовий міхур під дією специфічних адгезинів. Якщо запальна реакція господаря не здатна елімінувати всі бактерії, вони починають розмножуватися, виробляючи токсини та ферменти, які сприяють їх виживанню. Подальша колонізація нирок може спричинити бактеріємію, якщо збудник подолає нирковий епітеліальний бар'єр.

За ускладнених ІСШ під час катетеризації часто відбувається ураження уропатогенами сечового міхура. Дуже поширеною ситуацією є накопичення фібриногену на катетері в результаті сильної імунної відповіді. Розмноження бактерій також може відбуватися внаслідок формування біоплівки, і якщо інфекція залишається нелікованою, виникає ризик прогресування до пієлонефриту та бактеріємії.

Раніше було встановлено, що рецидив ІСШ тісно пов'язаний із антибіотикорезистентністю. Збільшення використання антибіотиків у всьому світі разом із профілактичною терапією сприяло розвитку мультирезистентних бактерій,

зокрема таких, що продукують β-лактамази широкого спектра дії, стійких до карбапенемів, а також панрезистентних штамів. Останніми роками завдяки розвитку технологій і молекулярної біології була також визначена роль мікробіоти сечового міхура, піхви та кишечника в патофізіології рІСШ.

Відомо, що у сечових шляхах підтримується рН у діапазоні 4,5-8,6, температура 36,9-39,9 °С і тиск кисню 0,47-51,5 мм рт. ст. Ці умови сприяють розмноженню бактерій, що призводить до мікробної щільності від 10³ до 10⁵ колонієутворюючих одиниць (КУО) на мілілітр сечі. Репродуктивний тракт жінки характеризується рН у діапазоні 4,2-5,0, температурою 37 °С і тиском кисню 15-35 мм рт. ст., що призводить до мікробної щільності 10⁸ КУО/мл. Тиск кисню в кожному тракті підтримує ріст і проліферацію як аеробних, так і факультативно-анаеробних бактерій. Ці характеристики відрізняють здатність конкретної мікробіоти колонізувати конкретні анатомічні ділянки (Grobeisen-Duque O. et al., 2023).

Оновлені рекомендації щодо запобігання розвитку рецидивів ІСШ та їх ускладнень

Новий стандарт медичної допомоги, затверджений NICE, передбачає покращення методів діагностики ІСШ із метою зменшення кількості випадків нерационального призначення антибіотикотерапії, що може підвищити антимікробну стійкість.

Згідно з визначенням EAU, рІСШ – це рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ із частотою не менше трьох епізодів на рік або двох – протягом останніх 6 місяців.

Серед найчастіших факторів ризику ускладнень ІСШ виділяють:

- вагітність;
- наявність ІСШ у жінки віком >65 років;
- цукровий діабет та прийом інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;
- інструментальні втручання на органах сечової системи;
- хронічна хвороба нирок;
- імуносупресія;
- нейрогенні розлади сечовипускання;
- вроджені вади розвитку нирок і сечової системи;
- САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) – одночасне порушення ембріогенезу нирок і сечовивідного тракту;
- чоловіча стать.

Спікер звернула увагу на те, що часті ІСШ є провідним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок і ниркової недостатності.

Новий стандарт медичної допомоги пацієнтам із ІСШ, затверджений NICE у 2023 році (попередній був опублікований 2015 р.), містить наступні пункти:

- Жінкам віком <65 років діагностують ІСШ за наявності у них ≥2 ключових сечових симптомів і за відсутності інших причин, що виключають захворювання, або попереджувальних ознак.

- Дорослі з постійними сечовими катетерами не потребують проведення тестування ІСШ за допомогою тест-смужки, оскільки катетери швидко колонізуються бактеріями й дають позитивний результат. Замість цього для підтвердження діагнозу та вибору лікувальної тактики слід використовувати оцінку ознак і симптомів разом із посівом сечі та тестом на чутливість до антимікробних препаратів.

- Чоловікам і невагітним жінкам не слід призначати антибіотики для лікування безсимптомної бактеріурії.

- Невагітним жінкам із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів (ІНСШ) рекомендовано проводити 3-денний курс антибіотикотерапії, натомість вагітні та чоловіки потребують 7-денного курсу лікування.

- Пацієнти із рецидивуючими ІНСШ, причина яких невідома, або з рецидивуючими інфекціями верхніх сечових шляхів повинні бути направлені на консультацію до спеціаліста.

Агентство охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) визначило три ключові сечові симптоми, які можуть вказувати на наявність ІСШ:

- дизурія (пекучий біль при сечовипусканні);
- ніктурія (сечовипускання вночі більш часте, ніж зазвичай);
- каламутна сеча (видима незброєним оком).

Відповідно до рекомендацій EAU (2023), точний діагноз неускладненого циститу у жінок, у яких немає інших факторів ризику ускладнених ІСШ, може бути встановлений на підставі сфокусованого збору анамнезу симптомів нижніх сечових шляхів (дизурія, частота, ургентність) і відсутності виділень із піхви або подразнення (рівень доказовості – 2b). Посів сечі слід проводити за підозри на гострий пієлонефрит, за наявності симптомів, які не зникають або рецидивують протягом 4 тижнів після проведеного лікування, у вагітних і жінок з атипичними симптомами.



С.В. Кушніренко

Настанова EAU (2023) передбачає наступні режими антибактеріальної терапії при неускладненому циститі:

- 1 доба: фосфоміцин – 3 г;
- 5 діб: нітрофурантоїн макрокристал – 50-100 мг 4 р./добу (уникати застосування в III триместрі вагітності);
- 5 діб: нітрофурантоїн моногідрат/макрокристал – 100 мг 2 р./добу;
- 5 діб: нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії – 100 мг 2 р./добу;
- 3-5 діб: півмециліам – 400 мг 3 р./добу.

Якщо місцева резистентність *E. coli* становить <20%:

- 5 діб: триметоприм – 200 мг 2 р./добу (не призначати у I триместрі вагітності);
- 3 доби: триметоприм/сульфаметоксазол – 160/800 мг 2 р./добу (не призначати в останньому триместрі вагітності);
- 7 діб: триметоприм/сульфаметоксазол – 160/800 мг 2 р./добу (чоловікам).

Важливим етапом діагностики неускладнених рІСШ у жінок є ретельна оцінка симптомів нижніх сечових шляхів: дизурія, ніктурія, нетримання сечі, гематурія, пневматурія, а також визначення частоти та ургентності симптомів. Слід обов'язково з'ясувати історію виникнення ІСШ, зокрема частоту епізодів інфекцій, застосування протимікробних препаратів і документування позитивних культур. Для виявлення структурних або функціональних порушень доцільним є детальне обстеження черевної порожнини і органів малого таза (AUA/EAU/SUFU Guideline, 2022).

Червоними прапорцями для раннього скерування жінок із рІСШ та симптомами циститу до уролога для подальшого обстеження можуть бути такі стани (McKertich K. et al., 2022):

- невідповідність між симптомами та результатами посіву сечі;
- стійка гематурія або стерильна піурія;
- постійний біль;
- стійка бактеріурія, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію;
- конкремент у сечовому міхурі або нирках при візуалізаційному дослідженні;
- злоякісна пухлина органів черевної порожнини або малого таза в анамнезі;
- погане спорожнення сечового міхура на УЗД (об'єм залишкової сечі >150 мл);

Продовження. на стор. 4.

* European Association of Urology, Європейська асоціація урологів.

Нові можливості імуноактивної профілактики рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів

Продовження. Початок на стор. 3.

• аномалії сечовивідного тракту, які можуть сприяти рецидиву інфекції (міхурово-сечовідний рефлюкс, цистоцеле, обструкція вихідного отвору сечового міхура).

Імуноактивна профілактика: актуальний сценарій та майбутні перспективи

Рекомендації щодо діагностичної оцінки та лікування рІСШ зазнали чималих змін у 2023 році. Зокрема, ці зміни стосувалися імуноактивної профілактики, ефективність якої, за даними рандомізованих клінічних досліджень, перевищила плацебо у пацієнтів із рІСШ (рівень доказовості – 1a).

М. Kwok et al. (2022) порівняли опубліковані настанови щодо лікування рІСШ та визначили області консенсусу. Настанови, включені до перегляду, зокрема EAU, NICE, Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) та Швейцарії (SSGO), а також Американської та Канадської урологічних асоціацій (AUA, CUA), підтвердили доцільність проведення імуноактивної профілактики для запобігання рецидивам ІСШ.

Сублінгвальний мукозальний препарат Уромуне®-MV140 показаний для профілактики бактеріальних рІСШ. Препарат містить чотири цільноклітинні інактивовані бактеріальні штами в однаковій пропорції (25%): *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* та *Proteus vulgaris*. Цілі інактивовані бактеріальні штами входять до

складу препарату в більш природній для імунної системи формі, максимізуючи її імуногенний потенціал (Lorenzo-Gómez et al., 2013).

Епізодичні ІСШ, викликані уропатогеном, який потрапляє у сечовивідні шляхи, спричиняють розвиток гострої інфекції із запаленням, яке зазвичай зникає після антибіотикотерапії. У деяких випадках ураження епітелію призводить до посилення відповіді Т-хелпера 2-го типу (Th2), що знижує резистентність як до екзогенних бактерій (ззовні сечовивідних шляхів), так і до ендогенних патогенів

(тих, що складають мікробіом уринарного тракту), викликаючи сценарій рецидиву ІСШ.

MV140 збільшує кількість Th1 і Th17, які пригнічують аномальну реакцію Th2 та сприяють або опосередковують клітинні імунні відповіді, знижуючи тим самим ризик рІСШ як від зовнішніх збудників, так і від патогенів, що містяться у сечовому міхурі (рисунок).

Доведено, що імунна відповідь, викликана сумішшю бактерій, є вищою, ніж відповідь, викликана окремими штамми. Суміш бактерій, які містяться

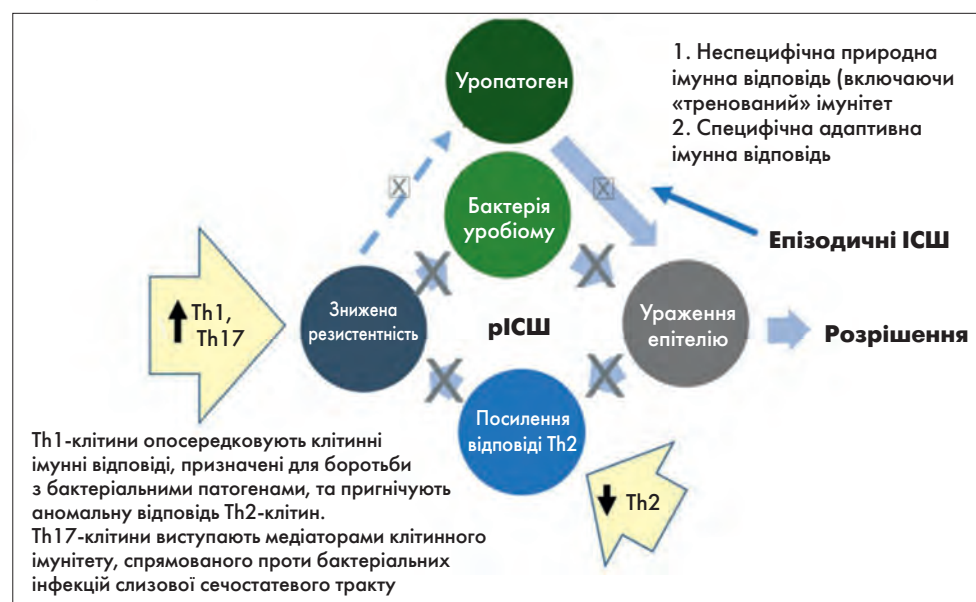


Рис. Механізм дії сублінгвальної вакцини

у MV140, охоплює 80-90% причин розвитку ІСШ. Сублінгвальна імунізація захищає бактерії від розпаду у шлунково-кишковому тракту та індукує інтенсивну й довготривалу відповідь у слизовій оболонці сечостатевого тракту.

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 240 жінок із рІСШ продемонстрували зниження частоти рІСШ на 55,7% і 58% протягом 3 і 6 міс застосування Уромуне® відповідно (Lorenzo-Gómez M.F. et al., 2022). Крім того, препарат сприяв статистично значущому і стійкому покращенню якості життя пацієнок із рІСШ.

Уромуне® має доведений високий профіль безпеки: так, небажані ефекти спостерігалися у 1,7% випадках, більшість із яких були місцевими та легкими. Безпека препарату клінічно доведена, у тому числі, у пацієнтів з ослабленим імунітетом, людей похилого віку та осіб із аутоімунними захворюваннями. За висновками Р. Carrión-López et al. (2022), сублінгвальна бактеріальна вакцинація препаратом Уромуне® скоротила використання ресурсів охорони здоров'я та пов'язані із цим витрати у жінок із рІСШ.

Отже, результати низки клінічних досліджень продемонстрували високі профілі ефективності та безпеки сублінгвальної цільноклітинної бактеріальної вакцини Уромуне®-MV140, що дозволяє використовувати цей препарат як новітню оптимальну стратегію зниження частоти, тривалості й тяжкості рІСШ, а також зменшення асоційованого з ними економічного тягаря.

Підготувала Дарина Чернікова

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Гепотидацин для лікування інфекції сечових шляхів показує хороші результати порівняно з нітрофурантоїном

Команда медичних дослідників, пов'язаних із британською багатонаціональною фармацевтичною та біотехнологічною компанією GlaxoSmithKline (GSK), виявила, що новий антибіотик, розроблений для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, показує хороші результати порівняно з нітрофурантоїном у двох клінічних випробуваннях. У своїй статті, опублікованій у журналі The Lancet, група вчених описує результати III фази двох клінічних досліджень, проведених для перевірки ефективності та безпеки препарату гепотидацин.

Інфекції сечовивідних шляхів – найпоширеніші бактеріальні інфекції у людей у всьому світі, саме тому вони є мішенню антибактеріальної терапії. Попередні дослідження показали, що жінки набагато частіше страждають на ці інфекції й що у понад половини жінок у всьому світі за життя спостерігався хоча б один епізод інфекції сечовивідних шляхів. Проте бактерії стають стійкими, і вчені шукають нові ліки для безпечного лікування таких пацієнтів. У рамках нової роботи команда GSK розробила препарат під назвою гепотидацин, який на сьогодні виявився ефективним у ліванні пацієнтів із невеликою кількістю негативних побічних ефектів. На останньому етапі розроблення науковці провели III фазу одразу двох клінічних досліджень свого нового препарату, готуючись до його комерційного використання.

Два клінічних випробування отримали назву EAGLE-2 і EAGLE-3. У дослідженні EAGLE-2 акцент зроблено на тому, щоб дізнатися більше про відмінності в ефективності та безпеці залежно від віку, а в EAGLE-3 – на расових відмінностях у ліванні препаратом. Дослідники виявили, що гепотидацин добре переносився жінками будь-якого віку та раси, а найпоширенішим негативним побічним ефектом була легка діарея. Гепотидацин не поступався за ефективністю нітрофурантоїну в обох дослідженнях і навіть зарекомендував себе краще в EAGLE-3. Цей препарат також був ефективним проти поширених резистентних уропатогенів, таких як *P. mirabilis*, *E. coli* та *E. faecalis*. Науковці дійшли висновку, що гепотидацин є потенційним новим пероральним засобом лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у жінок.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02196-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02196-7/abstract)

Як глюкагон впливає на здоров'я нирок

Глюкагон – гормон, найбільш відомий тим, що регулює рівні глюкози в крові, а також відіграє важливу роль у підтримці здоров'я нирок. Коли дослідники Південно-західного медичного центру Техаського університету видалили рецептори гормону з нирок мишей, у тварин розвинулися симптоми, схожі на хронічну хворобу нирок (ХХН). Ці висновки, опубліковані в Cell Metabolism, проливають світло на фізіологічні функції глюкагону та дають нове уявлення про ХХН, хворобу, яка вражає мільйони людей у всьому світі.

Майже 100 років тому дослідники виявили, що клітини підшлункової залози виробляють глюкагон, коли рівень цукру в крові падає нижче певного порога. Цей гормон мігрує через кровотік до рецепторів на поверхні клітин печінки, спонукаючи орган виробляти глюкозу, яка живить клітини всього тіла. Останні дослідження показали, що нирки також мають рецептори глюкагону, але, окрім стимулювання вироблення незначної кількості глюкози, їхня роль досі залишалася нез'ясованою.

Аби краще зрозуміти функцію ниркових рецепторів глюкагону, учені використовували генетичні методи для усунення рецепторів у мишей і порівнювали їх зі звичайними тваринами та іншими гризунами з видаленими рецепторами глюкагону в печінці. На відміну від двох інших груп, у мишей, у яких були видалені рецептори глюкагону в нирках, розвинулася безліч специфічних патологій. Це включало запалення, рубці та надлишок ліпідних відкладень, а також високий кров'яний тиск і пов'язане з ним пошкодження нирок, зміни в активності генів вироблення енергії та ознаки високого оксидативного стресу.

Миші без ниркових рецепторів глюкагону також мали низку дефіцитів, що зумовлені дисфункцією нирок, наприклад порушення регуляції азоту, проблеми з підтримкою водно-електролітного балансу та із серцем. Люди із ХХН мають менше рецепторів глюкагону в нирках, хоча незрозуміло, що було первинним – патологія нирок, яка сприяла зменшенню кількості рецепторів, чи стан, який виник унаслідок недостатньої кількості рецепторів. Це питання є темою для майбутніх досліджень.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413123004758?via%3Dihub>