

УДК 616.61/.62-036.65-053.2-08

**Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,  
И.В. Самохин, А.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько**

## **Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей**

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):33-40; doi 10.15574/SP.2019.102.33

For citation: Ovcharenko LS, Verthehel AA, Andrienko TG, Samokhin IV et al. (2019). Immunotropic activity of Furamag in the treatment of recurrent urogenital tract infection in children. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 33-40. doi 10.15574/SP.2019.102.33

**Цель:** повышение эффективности терапии повторных эпизодов инфекции уrogenитального тракта у детей за счет использования иммунотропных свойств препарата «Фурамаг».

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет в периоде обострения рекуррентных инфекций уrogenитального тракта. Сформированы две группы наблюдения по 30 детей в каждой. Дети первой группы получали Фурамаг на протяжении 7 дней; дети 2-й группы получали цефиксим на протяжении 7 дней.

**Результаты.** Иммунотропная активность Фурамага проявилась уменьшением количества детей с низкими показателями: фагоцитарного индекса и числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного НСТ-теста, стимулированного стафилококком НСТ-теста и его индекса, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, низкой активностью миелопероксидазы нейтрофилов, пониженным сыровоточным содержанием IgG и IgA, секреторного sIgA в моче.

**Выводы.** Динамика показателей врожденного и приобретенного иммунитета показала иммунотропную активность 7-дневного применения Фурамага, что улучшает эффективность терапии повторных эпизодов инфекции уrogenитального тракта у детей.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, мочевыделительная система, иммунитет, фурагин растворимый.

### **Immunotropic activity of Furamag in the treatment of recurrent urogenital tract infection in children**

**L.S. Ovcharenko, A.A. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, A.V. Kryazhev, D.N. Sheludko**

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhya, Ukraine

**The aim:** to increase the therapy effectiveness for recurrent urogenital tract infection in children through the use of the Furamag immunotropic properties.

**Materials and methods.** Under observation were 60 children aged 2 to 6 years in the period of exacerbation of recurrent urogenital tract infections. Two observation groups of 30 children each were formed. Children of the 1<sup>st</sup> group received Furamag for 7 days; group 2 children received cefixime also for 7 days.

**Results.** The immunotropic activity of Furamag was manifested by a decrease in the number of children with low indicators: phagocytic index and number, phagocytosis completion index, spontaneous NST-test index, stimulated with staphylococcus NST-test and its index, natural killer CD3-CD16+CD56+, low neutrophil myeloperoxidase activity, decreased serum IgG and IgA, urine secretory sIgA.

**Conclusion.** The dynamics of the innate and acquired immunity indicators showed the immunotropic activity of the 7-day of Furamag use, which improves the effectiveness of the treatment of recurrent urogenital tract infection in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of a participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, urinary system, immunity, soluble furagin.

### **Імунотропна активність препарату «Фурамаг» у процесі терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей**

**Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, І.В. Самохін, А.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько**

ГЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

**Мета:** підвищення ефективності терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей за рахунок використання імунотропних властивостей препарату «Фурамаг».

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилися 60 дітей віком від 2 до 6 років у періоді загострення рекурентних інфекцій уrogenитального тракту. Сформовано дві групи спостереження по 30 дітей у кожній. Діти першої групи отримували Фурамаг протягом 7 днів; діти другої групи отримували цефіксим протягом 7 днів.

**Результати.** Імунотропна активність Фурамагу проявилася зменшенням кількості дітей з низькими показниками: фагоцитарного індексу і числа, індексу завершеності фагоцитозу, індексу спонтанного НСТ-тесту, стимульованого стафілококом НСТ-тесту і його індексу, натуральних кілерів CD3-CD16+CD56+, низькою активністю мієлопероксидази нейтрофілів, зниженням сироватковим вмістом IgG і IgA, секреторного sIgA у сечі.

**Висновки.** Динаміка показників вродженого і набутого імунітету показала імунотропну активність 7-денного застосування Фурамагу, що покращує ефективність терапії повторних епізодів інфекції уrogenитального тракту у дітей.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, сечовидільна система, імунітет, фурагін розчинний.

### Введение

Заболевания органов мочевыделительной системы (МВС) являются распространенными патологическими состояниями детского возраста и составляют около 18 случаев на 1000 детского населения [2]. К экзо- и эндогенным условиям, способствующим данной статистике, относятся: факторы, ослабляющие иммунобиологические барьеры и приводящие к инфицированию органов урогенитального тракта; факторы, способствующие фиксации патогенов в инфицированных органах и тканях и облегчающие их колонизацию; факторы, благоприятствующие возникновению в органах и тканях инфекционно-воспалительного процесса; факторы, обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов и создающие условия для персистенции в них патогенов.

Важное значение для развития эндогенных инфекций МВС (ИМВС) у детей имеют инициирующие факторы: аномалии развития органов мочевой системы (особенно с нарушением уродинамики), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уrolитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; местные и общие иммунодефицитные состояния; нарушения лимфо- и гемодинамики почек и органов малого таза, а также моторики органов желудочно-кишечного тракта; дисбиоз кишечника; стрессовые воздействия. При этом вероятность развития эндогенных инфекций у детей возрастает, если у ребенка присутствует одновременное сочетание нескольких факторов риска [1].

Ключевыми элементами в приведенной многофакторной структуре формирования ИМВС являются те, которые объединяют этиологический фактор болезни и ее патогенетические механизмы, то есть система иммунологического контроля по предупреждению патологической микробной колонизации, адекватностью воспалительного ответа и своевременного иммунного очищения мукозальных поверхностей урогенитального тракта. Следовательно, для успешной терапии ИМВС у детей важно использование таких медикаментозных средств, которые одновременно с эффективным противомикробным действием обладали бы способностью модулировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета для быстрой локализации и выведения патогенов.

Противомикробными средствами, имеющими высокую активность в отношении уропатогенов при повторных ИМВС у детей, являются

нитрофураны. Инновационным высокоэффективным представителем данной группы является комплексное соединение фурагина растворимого и магния гидроксикарбоната в соотношении 1:1 (препарат «Фурамаг» производства «Олайнфарм») [5], которое имеет принципиально другие фармакологические свойства, чем простой фурагин. После приема препарата в кислой среде желудка не происходит превращение фурагина растворимого в плохо растворимый фурагин, поэтому биологическая доступность Фурамага в три раза выше, чем у обычного фурагина [16].

Фурамаг эффективен в отношении грамположительных кокков (стрепто- и стафилококков), грамотрицательных палочек (эшерихий коли, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, энтеробактерий), простейших (лямблий), по сравнению с другими нитрофуранами, проявляет более высокую активность к *Aerobacter aerogenes*, *Bact. citrovorum*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*. Также Фурамаг более эффективен по отношению к *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* по сравнению с другими группами антимикробных препаратов [12]. По отношению к большей части микроорганизмов бактериостатическая концентрация фурагина составляет от 1:100 000 до 1:200 000. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Бактерицидная концентрация примерно в два раза выше. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление клеточного дыхания и цикла Кребса, а также угнетение других биохимических процессов микроорганизмов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. Резистентность микроорганизмов к фурагину растворимому развивается медленно и не достигает клинически значимых показателей. Фурамаг не изменяет pH мочи и в высоких концентрациях циркулирует в почках [16].

Существенным дополнением к противомикробным эффектам нитрофуранов является их влияние на некоторые показатели иммунной системы, что, вероятно, усиливает их антиинфекционный потенциал. Так, известно, что нитрофураны повышают титр комплемента и способность лейкоцитов к фагоцитозу микроорганизмов, а непосредственно Фурамаг в терапевтических дозах стимулирует лейкопоз

[14,16], что важно при использовании у детей с частыми повторными ИМВС.

У детей с пневмонией и пиелонефритом, получавших Фурамаг, в периоде выздоровления наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, что подтвердило высокую эффективность данного противомикробного средства, которая проявлялась значительным сокращением сроков нормализации клинических показателей крови и мочи, положительными сдвигами кислотно-щелочного баланса, иммунологических показателей и стабилизации показателей почечной гемодинамики со значительным сокращением сроков лечения [10].

При сравнении иммуностропных эффектов фурагина и ципрофлоксацина было установлено, что фурагин (в отличие от ципрофлоксацина) не подавляет гуморальное звено приобретенного иммунного ответа в виде синтеза IgA, IgM, IgG и IL-8 [13].

Таким образом, по данным проведенных исследований, Фурамаг действует бактерицидно, обладает антитоксическим эффектом, стимулирует иммунитет, активируя систему комплемента и фагоцитарную активность лейкоцитов [6].

В то же время данных о клиническом значении иммуностропной активности Фурамага на эффективность терапии повторных эпизодов ИМВС у детей недостаточно. Поэтому исследование влияния препарата «Фурамаг», применяемого для терапии повторных эпизодов ИМВС у детей, на показатели врожденного и приобретенного иммунитета и их воздействия на симптоматику заболевания является актуальной задачей для усовершенствования оказания помощи пациентам с рекуррентной урологической патологией.

**Цель** исследования: повышение эффективности терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей за счет использования иммуностропных свойств препарата «Фурамаг».

#### Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет. Случайным образом были сформированы две группы наблюдения (по 30 детей в каждой группе): 1) дети в возрасте 6–16 лет с рекуррентными ИМВС, получающие Фурамаг для терапии острого периода заболевания на протяжении 7 дней; 2) дети в возрасте 6–16 лет с рекуррентными ИМВС, получающие пероральные цефалоспорины

3-го поколения для терапии острого периода заболевания. Перед началом исследования у всех детей обеих групп наблюдения путем проведения УЗИ были исключены аномалии развития почек и мочевыводящей системы.

Препарат «Фурамаг» использовался в форме твердых желатиновых капсул (в одной капсуле: фурагин растворимый — 50 мг) в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки перорально по 1 капсуле 3 раза в день после приема пищи, запивая большим количеством воды.

Дети в группах наблюдения были сопоставлены по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования. Критерии лейкоцитурии определялись по B. Utsch и G. Klaus (2014) [17]: количество лейкоцитов в мочевом осадке при микроскопии — у мальчиков в возрасте старше 3 лет — более 5 клеток в 1 мкл; у девочек в возрасте старше 3 лет — более 10 клеток в 1 мкл, диапазон 20–50 клеток в 1 мкл — подозрение на ИМВС; количество более 50 клеток в 1 мкл — наличие патологии почек и мочевыводящей системы. Чувствительность выделенных из мочи детей клинических штаммов к антибиотикам изучали диско-диффузионным методом в соответствии с приказом МЗ Украины №167 от 5 апреля 2007 года [9].

Клинические образцы для микробиологического исследования мочи доставляли в лабораторию в течение часа после забора материала и засеивали на готовые питательные среды, изготовленные в заводских условиях (BioMerieux, Франция). В пользу этиологической значимости выделенного микроорганизма свидетельствовало наличие III степени (более  $10^4$  КОЕ/мл) или IV степени роста ( $10^5$  КОЕ/мл). Определение видов грамположительных и грамотрицательных бактерий (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии и др.) проводилось на бактериологическом анализаторе VITEK 2 COMPACT (BioMerieux, Франция) с использованием программного обеспечения AES: Global CLSI-based + Phenotypic.

Кровь для исследования показателей иммунитета брали из кубитальной вены утром натощак. Обследование проводилось в городской лаборатории клинической иммунологии КНП «Міська дитяча лікарня №1» ЗГС (свидетельство об аккредитации №004313 от 21.08.2015 г.) в динамике: до и после лечения. Определение

поглощительной и метаболической функции фагоцитоза производилось тестом спонтанного и стимулированного (антигеном *Staphylococcus*) восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определения индекса завершено сти фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, индекса НСТ-теста (спонтанного и стимулированного антигеном *Staphylococcus*), количества натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+. Активность миелопероксидазы в лизате нейтрофилов оценивали по окислению о-дианизидина при добавлении  $H_2O_2$ . Нейтрофилы лизировали с помощью 0,1% тритона X-100; концентрацию белка в лизате определяли по методу Лоури. Результаты выражали в единицах (Ед): 1 Ед = 1 мкмоль/5 мин. Удельную активность миелопероксидазы пересчитывали на 1 г белка клеточного лизата (Ед/г). Изучение показателей адаптивного иммунитета осуществлялось методом иммунофенотипирования на цитофлуориметре BD FACSCalibur (США) и методом прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>. Количественное определение уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови, секреторного IgA в моче проводилось методом ИФА на фотометре-анализаторе Humareader SINGLE (Германия) с использованием ИФА тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Референтные показатели врожденного и адаптивного иммунитета определялись по сертифицированным нормативам лаборатории, в которой проводились исследования, и изложены в локальных протоколах по иммунодиагностике у детей КНП «Міська дитяча лікарня №1» ЗГС.

Целевыми точками исследования было достижение пациентами референтных показателей врожденного и адаптивного иммунитета после проведенной противомикробной терапии. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи углового критерия Фишера  $\phi$  для сопоставления двух выборок (группы 1 и 2 до и после терапии) по частоте встречаемости эффекта (количество детей с нормальными показателями или отклонениями от них).

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP). Протокол исследования был одобрен

Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов)

### Результаты исследования

Опыт применения препарата «Фурамаг» в терапии повторных эпизодов ИМВС у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов показал, что на пятые сутки применения Фурамага имел место статистически значимый терапевтический эффект в отношении развития дизурической симптоматики в виде ее полного купирования, существенно снижая относительный риск, по сравнению с пациентами, получавшими цефиксим. При этом использование Фурамага полностью купировало лейкоцитурию у детей на протяжении пяти дней приема препарата, уменьшало количество детей с количеством плоских эпителиоцитов в моче более 20 в поле зрения. Полученные результаты демонстрируют статистически значимую разницу в количестве эпизодов лейкоцитурии на 5 и 7 день наблюдения, что требовало у двоих пациентов пролонгации применения цефиксима до 10 суток [7]. Данные, полученные в результате микробиологического мониторинга мочи, продемонстрировали, что применение Фурамага приводило к статистически значимому уменьшению выделения колоний грамположительной и грамотрицательной уропатогенной микрофлоры у детей и снижению риска бактериурии по сравнению с цефиксимом [7].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что препарат «Фурамаг» является эффективным средством терапии острых и рекуррентных ИМВС у детей в возрасте 6–16 лет. Однако, учитывая тот факт, что в процессе формирования повторных эпизодов ИМВС непосредственное участие принимает дисфункция врожденных и/или приобретенных механизмов иммунной системы слизистых оболочек, то исследование иммунотропной активности противомикробной терапии у детей с данной патологией приобретает решающее значение. В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование параметров функционирования иммунной системы у детей с рекуррентными ИМВС.

Результаты исследования врожденного иммунитета у детей групп наблюдения на 1-е и 7-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлены в таблице 1.

Динамика показателей врожденного имму-



Таблиця 1

**Показатели врожденного иммунитета у детей групп наблюдения на 1-е и 7-е сутки применения Фурамага или цефиксима**

Диапазон величины показателя	Количество детей			
	1-е сутки		7-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
<b>Фагоцитарный индекс</b>				
Выше нормы ( $\geq 81\%$ )	0	0	0	0
Норма (60–80%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	28 (93,3%)	22 (73,3%)
Ниже нормы ( $\leq 59\%$ )	10 (33,3%)	9 (30,0%)	2 <sup>*Δ</sup> (6,7%)	8 (26,7%)
<b>Фагоцитарное число</b>				
Выше нормы ( $\geq 11\%$ )	0	0	0	0
Норма (5–10%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	29 (96,7%)	23 (76,7%)
Ниже нормы ( $\leq 4\%$ )	10 (33,3%)	9 (30,0%)	1 <sup>*Δ</sup> (3,3%)	7 (23,3%)
<b>Индекс завершенности фагоцитоза</b>				
Норма ( $>1$ )	19 (63,3%)	20 (66,7%)	29 (96,7%)	22 (73,3%)
Ниже нормы ( $<1$ )	11 (36,7%)	10 (33,3%)	1 <sup>*Δ</sup> (3,3%)	8 (26,7%)
<b>НСТ-тест (спонтанный)</b>				
Выше нормы ( $\geq 27\%$ )	20 (66,7%)	21 (70,0%)	10 <sup>*Δ</sup> (33,3%)	27 (90,0%)
Норма (12–26%)	9 (53,4%)	9 (53,4%)	20 (66,7%)	3 (10,0%)
Ниже нормы ( $\leq 11\%$ )	1 (3,3%)	0	0	0
<b>НСТ-тест (стимулированный стафилококком)</b>				
Выше нормы ( $\geq 51\%$ )	2 (6,7%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	10? (33,3%)
Норма (40–50%)	18 (60,0%)	20 (66,7%)	21 (70,0%)	12 (40,0%)
Ниже нормы ( $\leq 39\%$ )	10 (33,3%)	9 (30,0%)	3 <sup>*Δ</sup> (10,0%)	8 (26,7%)
<b>Активность миелопероксидазы нейтрофилов</b>				
Выше нормы ( $\geq 150,0$ Ед/г)	12 (40,0%)	13 (43,3%)	13 (43,3%)	15 (50,0%)
Норма (49,0–149,0 Ед/г)	8 (26,7%)	9 (30,0%)	17 (56,7%)	7 (23,3%)
Ниже нормы ( $\leq 50,0$ Ед/г)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0 <sup>*Δ</sup>	8 (26,7%)
<b>CD3-CD16+CD56+</b>				
Выше нормы ( $\geq 0,45 \times 10^9/\text{л}$ )	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0
Норма (0,14–0,44 $\times 10^9/\text{л}$ )	25 (83,4%)	27 (90,0%)	23 (76,7%)	26 (86,7%)
Ниже нормы ( $\leq 0,13 \times 10^9/\text{л}$ )	4 (13,3%)	3 (10,0%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)

Примечание: \* — достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ( $p < 0,05$ ); <sup>Δ</sup> — достоверность различий по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

нитета показала, что на седьмые сутки использования Фурамага, по сравнению с исходными данными, уменьшается количество детей с низкими показателями фагоцитарного индекса (на 26,6%,  $p < 0,05$ ), фагоцитарного числа (на 30,0%,  $p < 0,05$ ), индекса завершенности фагоцитоза (на 33,4%,  $p < 0,05$ ), стимулированного стафилококком НСТ-теста (на 16,7%,  $p < 0,05$ ), активности миелопероксидазы нейтрофилов (на 33,3%,  $p < 0,05$ ). Также установлено уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 33,4%,  $p < 0,05$ ).

Сравнение показателей врожденного иммунитета на седьмые сутки использования Фурамага с данными детей 2-й группы, получавшими цефиксим, продемонстрировало, что в 1-й группе регистрировалось уменьшение количества детей с низкими показателями фагоцитарного индекса (на 20,0%,  $p < 0,05$ ), фагоцитарного числа (на 20,0%,  $p < 0,05$ ), индекса завершенности фагоцитоза (на 23,3%,  $p < 0,05$ ), стимулированного стафилококком

НСТ-теста (на 23,3%,  $p < 0,05$ ), активности миелопероксидазы нейтрофилов (на 26,7%,  $p < 0,05$ ). Также установлено уменьшение количества детей 1-й группы по сравнению со 2-й с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 56,7%,  $p < 0,05$ ).

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлено в таблице 2.

Данные исследования продемонстрировали, что количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета статистически значимо не изменялось на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима.

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима представлено в таблице 3.

Таблиця 2

Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей клеточного звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима

Диапазон величин показателя	Количество детей			
	1-е сутки		14-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
CD3				
Выше нормы ( $\geq 2,14 \times 10^9/\text{л}$ )	13 (43,3%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)	10 (33,3%)
Норма ( $1,05-2,13 \times 10^9/\text{л}$ )	16 (53,4%)	17 (56,7%)	17 (56,7%)	18 (60,0%)
Ниже нормы ( $\leq 1,04 \times 10^9/\text{л}$ )	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	2 (6,7%)
CD4				
Выше нормы ( $\geq 1,16 \times 10^9/\text{л}$ )	15 (50,0%)	16 (53,4%)	17 (56,7%)	18 (60,0%)
Норма ( $0,52-1,15 \times 10^9/\text{л}$ )	15 (50,0%)	14 (46,4%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)
Ниже нормы ( $\leq 0,51 \times 10^9/\text{л}$ )	0	0	0	0
CD8				
Выше нормы ( $\geq 0,99 \times 10^9/\text{л}$ )	20 (66,4%)	21 (70,0%)	22 (73,3%)	22 (73,3%)
Норма ( $0,43-0,98 \times 10^9/\text{л}$ )	10 (33,3%)	9 (30,0%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)
Ниже нормы ( $\leq 0,42 \times 10^9/\text{л}$ )	0	0	0	0
CD19				
Выше нормы ( $\geq 0,62 \times 10^9/\text{л}$ )	22 (73,3%)	24 (80,0%)	25 (83,3%)	23 (76,6%)
Норма ( $0,19-0,61 \times 10^9/\text{л}$ )	8 (26,7%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	7 (23,4%)
Ниже нормы ( $\leq 0,18 \times 10^9/\text{л}$ )	0	0	0	0
CD25				
Выше нормы ( $\geq 0,45 \times 10^9/\text{л}$ )	25 (83,3%)	24 (80,0%)	27 (90,0%)	26 (86,6%)
Норма ( $0,16-0,44 \times 10^9/\text{л}$ )	5 (16,7%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)	4 (13,4%)
Ниже нормы ( $\leq 0,15 \times 10^9/\text{л}$ )	0	0	0	0

Результаты исследования показателей гуморального звена адаптивного иммунитета показали, что в 1-й группе через семь дней после окончания терапии Фурамагом (14 дней от начала наблюдения) по сравнению с исходными данными статистически значимо уменьшается количество пациентов со снижением сывороточного содержания IgG (на 23,3%,  $p < 0,05$ ), увеличением IgM (на 23,3%,  $p < 0,05$ ) и увеличивается — с высоким содержанием сывороточного IgA (на 30,0%,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Залогом успеха лечения рекуррентных бактериальных поражений урогенитального тракта у детей является рациональная антимикробная терапия [4]. Однако даже в этом случае эффект будет во многом зависеть от состояния механизмов иммунного очищения и исключения слизистых оболочек мочевых путей, которые создают оптимальные условия для функционирования всех элементов мукозальной колонизационной резистентности [8]. Без учета этих переменных воспалительный процесс в мочевыделительной системе приобретает стойкий характер, требующий частого использования антибактериальных препаратов с риском формирования хронической патологии [3]. В данном случае будет требоваться не только усиление защитных характеристик

иммунного ответа, но и сдерживание его излишней активности для предотвращения возможной альтерации тканей шокового органа.

В подобных ситуациях следует учитывать, что сами по себе противомикробные препараты прямо или косвенно могут быть иммуноактивными, влияя на про- или противовоспалительный потенциал протекающих в очаге иммунных реакций [18]. Следовательно, знание этих особенностей антибиотиков позволяет не только выбирать наиболее предпочтительные в каждом конкретном случае, но и управлять патологическим воспалительным процессом по мере необходимости.

Учитывая высокую эффективность и широкое использование препарата «Фурамаг» для терапии бактериальных заболеваний урогенитального тракта, в том числе рекуррентных, было изучено его системное действие на компоненты врожденной и адаптивной защиты.

В процессе применения «Фурамага» у пациентов 1-й группы было установлено уменьшение количества детей с низкими показателями функционирования компонентов врожденного иммунитета — поглотительной и метаболической активности фагоцитоза, неспецифической антителонезависимой киллерной способности, активности миелопероксидазы. Это позволяло ускорить процесс выздоровления на фоне проводимого лечения, в том числе за счет дополни-

Таблиця 3

**Количество детей групп наблюдения с отклонениями показателей гуморального звена адаптивного иммунитета на 1-е и 14-е сутки применения Фурамага или цефиксима**

Диапазон величины показателя	Количество детей			
	1-е сутки		14-е сутки	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
IgG				
Выше нормы ( $\geq 9,51$ г/л)	3 (10,0%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)
Норма (7,50–9,50 г/л)	17 (56,7%)	16 (53,3%)	22 (73,3%)	10 (33,3%)
Ниже нормы ( $\leq 7,49$ г/л)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	3* <sup>Δ</sup> (10,0%)	10 (33,3%)
IgA				
Выше нормы ( $\geq 0,45$ г/л)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	15* <sup>Δ</sup> (50,0%)	4 (13,3%)
Норма (0,85–1,45 г/л)	18 (60,0%)	19 (63,3%)	15 (50,0%)	17 (56,7%)
Ниже нормы ( $\leq 0,15$ г/л)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0* <sup>Δ</sup>	9 (30,0%)
sIgA				
Выше нормы ( $\geq 2,01$ г/л)	0	0	0	0
Норма (1,00–2,00 г/л)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)
Ниже нормы ( $\leq 0,99$ г/л)	25 (83,3%)	26 (86,7%)	20* <sup>Δ</sup> (66,7%)	26 (86,7%)
IgM				
Выше нормы ( $\geq 1,71$ г/л)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	8* (26,7%)	15? (50,0%)
Норма (0,73–1,70 г/л)	21 (70,0%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)
Ниже нормы ( $\leq 0,72$ г/л)	0	0	0	0

Примечания: \* — достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы ( $p < 0,05$ ); <sup>Δ</sup> — достоверность различий по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

тельного действия биохимического элемента иммунного исключения — бактерицидного фермента нейтрофильных гранулоцитов миелопероксидазы [15] с эффектом подавления микробного роста [11], что является принципиально важным при рекуррентном характере бактериального воспалительного процесса.

В отношении динамики показателей приобретенного иммунитета у пациентов, получавших «Фурамаг», следует отметить уменьшение числа детей с низким содержанием в плазме крови IgG и IgA, секреторного sIgA в моче. Учитывая 7-дневные сроки применения Фурамага, данный результат связан не с влиянием на синтез данных иммунных белков, а с их уменьшенным расходом в инфекционном процессе за счет двойной эффективности (противомикробной и неспецифической иммуномодулирующей) препарата, чего не наблюдалось у детей 2-й группы.

Таким образом, резюмируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что динамика показателей врожденного и приобретенного иммунитета показала иммуномодулирующую эффективность 7-дневного применения Фурамага для терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей, что проявилось уменьшением количества детей с низкими показателями: фагоцитарного индекса,

фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного НСТ-теста, стимулированного стафилококком НСТ-теста и его индекса, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, низкой активности миелопероксидазы нейтрофилов, пониженным сыровоточным содержанием IgG и IgA, секреторного sIgA в моче, что приводило к повышению эффективности противомикробного эффекта препарата.

### Выводы

Данные сравнительного иммунологического исследования применения препарата «Фурамаг» для терапии инфекций урогенитального тракта у детей продемонстрировало его высокую эффективность, основанную на комплексном механизме действия — противомикробном и модулирующем реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что способствует быстрой локализации и выведению патогенов и обосновывает применения Фурамага как препарата выбора при терапии повторных (рекуррентных) эпизодов урогенитальной инфекционной патологии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Материал подготовлен при содействии компании АО «Олайнфарм» (Латвия).*

## REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Vyalkova AA, Gritsenko VA. (2017). Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 62;1: 99–108 [Вялкова АА, Гриценко ВА. (2017). Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 62;1: 99–108].
2. Elkina TN, Likhonova MG, Voropay LA, Loginova SA (2018). «Furamag» in the treatment of obstructive chronic pyelonephritis in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 63;4: 217 [Елкина ТН, Лиханова МГ, Воропай ЛА, Логинава СА. (2018). «Фурамаг» в комплексной терапии обструктивного хронического пиелонефрита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 63(4): 217].
3. Zaytseva OV. (2015). Infection and immunity: current issues in pediatric practice. Children infections. 14;1: 36–43 [Зайцева ОВ. (2015). Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра. Детские инфекции. 1: 36–43].
4. Kirillov VI, Bogdanova NA. (2016). Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 61;6: 32–37 [Кириллов ВИ, Богданова НА. (2016). Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 61;6: 32–38].
5. Kuryata OV, Frolova YO, Yashenko TD. (2019). Clinical efficacy and safety Furamag in the combined antibacterial therapy of chronic pyelonephritis. The sensitivity profile of UTIs to antibacterial drugs of different classes. Urology. 23;1(88): 66–71 [Курята ОВ, Фролова ЮО, Ященко ТД. (2019). Клінічна ефективність та безпека препарату Фурамаг у комбінованій антибактеріальній терапії хронічного пієлонефриту. Профіль чутливості збудників ІСС до антибактеріальних препаратів різних класів. Урологія. 23; 1(88): 66–71].
6. Mametova Sh. (2012). Modern aspects of diagnosis and treatment of cystitis of children. Vestnik Kaz NMU. 1: 255–257 [Маметова ШШ. (2012). Современные аспекты диагностики и лечения циститов у детей. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 1: 255–257].
7. Ovcharenko LS, Vertegel AA, Andrienko TG et al. (2017). Therapy of recurrent urinary tract infection in children with assessment of the uropathogens sensitivity profile. Sovremennaya Peditriya. 2: 111–116 [Овчаренко ЛС, Вертегел АА, Андриенко ТГ и др. (2017). Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыделительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. Современная педиатрия. 2: 111–116].
8. Perepanova TS, Volkova EM. (2015). Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. Experimental and Clinical Urology. 3: 100–105 [Перепанова ТС, Волкова ЕМ. (2015). К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология. 3: 100–105].
9. On approval of methodological guidelines for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 of April 5, 2007. <http://www.moz.gov.ua> [Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. <http://www.moz.gov.ua>].
10. Takhirova RN, Pirnazarova GZ. (2018). Corrective therapy of pneumonia in children with combined nephritis. Academy. 28;1: 82–84 [Тахирова РН, Пирназарова ГЗ. (2018). Корректирующая терапия пневмонии у детей с сочетанным нефритом. Academy. 1(28): 82–84].
11. Aratani Y. (2018). Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. Archives of biochemistry and biophysics. 640: 47–52.
12. Budnik TV, Mordovets YM. (2016). The Results of the Study of Microbiologic Pattern of the Urinary Tract Infection in Children from Kyiv and Kyiv Region. Kidneys. 2;16: 21–25.
13. Dubowski B, Jablonska O, Radziszewski P et al. (2007). Efficacy Of Acute Cystitis Treatment Measured With Immune Parameters. European Urology Supplements. 6;2: 25.
14. Foxman B. (2002, Jul 8). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic const. Am J Med. 113;1A: 5S–13S
15. Lazarevic-Pasti T, Leskovic A, Vasic V. (2015). Myeloperoxidase inhibitors as potential drugs. Current drug metabolism. 16;3: 168–190.
16. Strazdins V, Cerneviskis H. (2018). Soluble Nitrofurans in Recurrent Urinary Tract Infections: Unexpected Findings from 2014 Latvian Study. J. Nephrol. Ther. 8(2): 309. DOI: 10.4172/2161-0959.1000309
17. Utsch B, Klaus G. (2014). Urinalysis in children and adolescents. Dtsch. Arztebl. Int. 111: 617–626.
18. Yang JH, Bhargava P, McCloskey D et al. (2017). Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. Cell host & microbe. 22;6: 757–765.

## Відомості про авторів:

**Овчаренко Леонід Сергійович** — д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, зав. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

**Вертегел Андрій Олександрович** — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

**Самохін Ігор Володимирович** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

**Андриенко Тетяна Германівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

**Кряжев Олександр Володимирович** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

**Шелудько Денис Миколайович** — асистент каф. педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Комарова, 12.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2019 р., прийнята до друку 18.10.2019 р.