

Инфекции мочевыводящих путей: как повысить эффективность лечения?



Вардхман Хелскейр
Уважні до комплексного здоров'я

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — одна из наиболее частых проблем в амбулаторной и госпитальной практике. В структуре инфекционной заболеваемости они занимают 2-е место после респираторных инфекций. ИМП представляют собой воспалительный

процесс, преимущественно бактериального происхождения, который может развиваться в различных анатомических областях, начиная с околопочечной фасции и заканчивая наружным отверстием уретры. Женщины молодого возраста болеют в 30–50 раз чаще, чем мужчины. По оценкам, минимум 1/3 женщин уже до достижения возраста 24 лет сталкиваются хотя бы с одним эпизодом острой ИМП, при этом у значительного числа пациенток уже в течение ближайшего года развивается рецидив заболевания (Foxman B., 2000a).

Распространенность и этиопатогенез

Воспалительные заболевания мочевыводящих путей неспецифического генеза, как правило, включают заболевания, не передающиеся половым путем. Стерильность мочевых путей в нормальных условиях во многом определяется поддержанием определенных физиологических параметров уродинамики и созданием условий для однонаправленного движения мочи за счет нормального функционирования сфинктеров: пузырно-мочеточникового и уретрального, а также регулярного и полного опорожнения мочевого пузыря. Важное значение для сохранения антибактериальных свойств имеет поддержание кислой pH мочи. Нарушение функционирования какого-либо из этих механизмов может способствовать развитию инфекционного процесса в мочевых путях и его распространению с риском развития грозных септических осложнений (особенно высок этот риск у пациентов пожилого возраста с ИМП) (Bacheller C.D., Bernstein J.M., 1997).

Особое внимание в этом отношении требуют пациенты группы риска, у которых минимальные субклинические изменения физиологических параметров мочевого выделительной системы способны вызвать ИМП. Чаще всего это касается женщин. Развитию цистита у них часто предшествует половой акт (так называемый цистит медового месяца) (Moreira J.R.E.D. et al., 2006). Особенно подвержены развитию ИМП женщины группы риска: применяющие вагинальные диафрагмы, спермициды, антибиотики; часто меняющие полового партнера; с задержкой мочеиспускания после полового акта, с нерегулярным мочеиспусканием, имеющие рецидивы ИМП в анамнезе или родственниц первой степени родства с ИМП в анамнезе, с впервые развившейся ИМП в раннем возрасте, не соблюдающие правила личной гигиены. Использование презервативов со спермицидным покрытием также повышает риск ИМП у женщин, по-видимому, вызывая изменения микрофлоры влагалища и обуславливая чрезмерный рост *Escherichia coli* (*E. coli*).

Рецидивы ИМП — одна из наиболее актуальных клинических проблем в урологической практике. Их развитие обусловлено снижением факторов иммунного ответа и персистирующей уроинфекцией после первичного эпизода инфицирования. Дефицит факторов защиты приводит к снижению барьерной функции уроэпителия мочевыводящих путей, повышая адгезивность *E. coli* к поверхности мочевого выделительного тракта (Jhang J.F., Kuo H.C., 2017).

Недержание кала у женщин пожилого возраста с загрязнением промежности также повышает риск развития ИМП (Nickel J.C., 1990).

У мужчин инфицирование мочевого пузыря бактериями обычно возникает вследствие восходящей инфекции из уретры или предстательной железы либо инструментальных урологических манипуляций. Наиболее частой причиной рецидивирующего цистита у мужчин является хронический бактериальный простатит.

Распространенность ИМП среди детей составляет 20–22 случая на 1000 детей и в возрасте старше 1 года у девочек отмечается в десятки раз чаще, чем у мальчиков (Naber K. et al., 2010).

Факторы риска развития ИМП — анатомические, структурные и функциональные аномалии. Частым следствием анатомических аномалий является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), отмечаемый у 30–45% детей младшего возраста с манифестными ИМП. Обычно ПМР вызывается врожденным дефектом, который приводит к несостоятельности мочеточниково-пузырного сфинктера. ПМР также может быть приобретенным у лиц с атонией мочевого пузыря вследствие повреждения спинного мозга или после операций на мочевых путях. Другие анатомические аномалии, предрасполагающие к развитию ИМП, включают поражение клапанов уретры — врожденную обструктивную аномалию, поздней формирование шейки мочевого пузыря, дивертикулы мочевого пузыря, удвоение уретры.

В норме мочевые пути на всем протяжении от почек до наружного отверстия мочеиспускательного канала стерильны и сохраняют высокую устойчивость к бактериальной колонизации, несмотря на частую контаминацию бактериями кишечной флоры. Наличие *E. coli* в моче, отмечаемое с частотой >75%, не вызывает при этом патологического воспалительного состояния в мочевыводящих путях (Nicolle L.E. et al., 2005). Большую роль в процессе устойчивости к эндогенной контаминации отводят состоянию переходного эпителия мочевого пузыря и мочеточников. Наличие на его поверхности иммунологических комплексов препятствует высокой адгезивной способности *E. coli*, значительно снижая риск развития инфекции.

Процесс инфицирования во многом определяется высокой способностью к прилипанию (адгезией) *E. coli* к поверхностям с эпителиальным покрытием. Такая способность, как установлено, определяется наличием на бактериальной клетке специфических молекулярных выростов — лектинов — особого класса белков, способных быстро, избирательно и обратимо связываться с сахарами, входящих в структуру клеточных мембран покровного эпителия хозяина (Guay D.R.P., 2008). Бактериальным лектинам посвящено много работ, особенно хорошо они изучены у *E. coli* (Tenke P. et al., 2012). Установлена их высокая и избирательная способность связываться с поверхностными гликопротеинами эпителиальных клеток, содержащими маннозу. Благодаря адгезии за счет фимбрий, содержащих лектины, бактериальные клетки способны к пленкообразованию и неспецифической адгезии с плотной поверхностью клеток, тканей и т.п. Способность *E. coli* синтезировать лектины, высокоспецифичные к определенным углеводам эпителиальных клеток хозяина, позволяет бакте-



риям колонизировать поверхность мочевых путей, создавая бактериальный пласт, — первый этап инфицирования (Justice S.S. et al., 2004; Altarac S., Papeš D., 2014).

Как упоминалось ранее, именно *E. coli* — обязательный спутник и хороший защитник кишечника от развития патологической флоры — при неблагоприятных условиях может вызывать ИМП, являясь наиболее частым их возбудителем — у >75% детей и 50% взрослых. Реже возбудителями ИМП являются грамотрицательные энтеробактерии, особенно *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также грамположительные энтерококки (стрептококки группы D) и коагулазонегативные стафилококки (например *Staphylococcus saprophyticus*). Грибы и микобактерии редко служат причиной инфекции, развиваясь в основном у пациентов со сниженным иммунитетом или дисбактериозом на фоне длительного применения антибиотиков. Еще более редкой причиной ИМП являются аденовирусы (Grabe M. et al., 2015).

Колонизирование уроэпителия *E. coli* с ее высокой способностью к адгезии и пленкообразованию, затрудняет действие антибиотиков и факторов защиты слизистой оболочки и способствует формированию антибиотикорезистентности (Эрман М.В., 2014).

Клиническая картина

ИМП имеют довольно пеструю клиническую картину, тем не менее, характерна триада признаков:

- дизурические явления;
- повышение температуры тела;
- боль в области поясницы или надлобковой области.

Изменения в моче (помутнение, окрашивание в розовый цвет за счет примесей крови, наличие осадка, повышенное содержание клеточных элементов при микроскопии) являются дополнительным подтверждением наличия ИМП. Окончательный диагноз устанавливает уролог по совокупности результатов клинического, лабораторного и инструментального обследований с последующим обязательным лечением. Определение групп риска среди угрожаемого контингента, диспансеризация после перенесенных ИМП, особенно детей с аномалиями развития мочеполовой системы, являются важной составляющей снижения заболеваемости.

Особое значение имеет наблюдение и своевременное санирование пациентов с бессимптомной бактериурией (ББ). Ее выявляют, как правило, случайно либо при целенаправленном исследовании мочи. Чаще это случается при плановых осмотрах пациентов высокого риска, а посев мочи проводится по другим причинам. При этом выявляют рост бактерий в моче при отсутствии клинической картины ИМП.

Важное значение в этой связи придают скринингу лиц высокого риска развития осложненных ИМП. К этой категории прежде всего относят:

- беременных с ББ (крайне высокий риск ИМП, сепсиса, гипотрофии плода, спонтанного аборта, преждевременных родов, мертворождения);
- пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом;
- пациентов в первые 6 мес после трансплантации почки;
- пациентов с постоянным мочевым катетером и высоким риском развития сепсиса (агранулоцитоз, гранулоцитопения, проведение иммуносупрессивной терапии);
- детей с ПМР;
- пациентов с частыми (>3 в год) ИМП со струвитными конкрементами, не подлежащими удалению;
- пациентов, которым предстоит инвазивная процедура на мочеполовом тракте с угрозой кровотечения (Foxman B. et al., 2000b).

Необходимо помнить, что у некоторых пациентов (женщин в постменопаузальный период, пациентов с контролируемым сахарным диабетом, с установленным в мочевых путях стентом, нефростомической трубкой, катетером) часто выявляют стойкую ББ и пиурию. Однако они имеют низкий риск развития осложненных ИМП, несмотря на бактериурию, и не нуждаются в лечении. Более того, наличие постоянных устройств в мочевых путях препятствует эффективному применению антибактериальных препаратов с высоким риском развития резистентности к антибиотикам. Формирование биологических пленок на устройствах за счет микробной адгезии значительно осложняет процесс ми-

кробной деконтаминации, что требует применения специфических продуктов для достижения положительного результата (Howell A.B. et al., 2010).

Широкое применение антибиотиков в лечении инфекций, в том числе ИМП, породило сложную медицинскую проблему. Так, у >¼ женщин всех возрастных групп после их применения статистически значимо возрастает вероятность развития ИМП (Foxman B. et al., 2000a).

Лечение

Целью лечения пациентов с ИМП является полная и быстрая элиминация возбудителя с одновременным предупреждением восходящего инфицирования. Это существенно повышает требования к применяемым антибактериальным средствам. Выявленная у многих бактерий (в том числе наиболее часто возбудителя ИМП — *E. coli*) способность биологического пленкообразования значительно усложняет эту задачу. Современные представления об антибактериальном препарате для лечения пациентов с ИМП предполагают его высокую (95%) эффективность даже при эмпирическом назначении (ACOG Practice Bulletin, 2008).

В последнее время возродился интерес к фитопрепаратам и диетическим добавкам в качестве компонентов комплексной терапии ИМП, что обусловлено прежде всего высокой частотой антибиотикорезистентности и недостаточной эффективностью лечения (Schito G.C. et al., 2009). Способность их отдельных составляющих разрушать микробную биопленку на слизистой оболочке мочевых путей позволила по-новому определить их роль в лечении пациентов с ИМП. Одним из таких комплексов является Нутранекст УРИНАКЕЙР® фармацевтической компании «Vardhman Healthcare», в состав которого входят: D-манноза (200 мг), фруктоолигосахариды (50 мг), экстракт клюквы 20% (200 мг), а также витамины А (500 мкг) и С (40 мг). Комплекс рекомендовано употреблять по 1 таблетке 2 раза в день.

Манноза — основной компонент комбинации — практически не утилизируется в организме и попадает в кровь, а оттуда — в мочу в почти неизменном виде. Ее высокая концентрация в моче создает конкурентную среду для соединения с концевым рецептором лектина фимбрий *E. coli*. Как установлено, *E. coli* прилипает к эпителию мочевого пузыря в процессе, опосредуемом фимбриями типа 1, через концевой уроплакин-1а на уротелии мочевого пузыря и уретры, что и вызывает развитие восходящей ИМП (Xie B. et al., 2006). Выявленная N-терминированная область лектина на конце фимбрий, содержащая маннозный связывающий карман, определяет высокую бактериальную адгезию к клеточным лигандам на поверхности переходного эпителия мочевого пузыря и уретры (Knight S.D., Vouckaert J., 2009). Манноза в этой ситуации выступает в качестве ловушки для уропатогенов. Повышенная концентрация моносахарида в моче создает условия для блокирования фибриллярного лектина бактериальной клетки, препятствуя адгезии патогенных бактерий к переходному эпителию мочевого пузыря и уретры. Образовавшаяся бактериальная взвесь в моче вымывается при мочеиспускании (Schaeffer A.J., 2002).

Олигосахариды в составе комплекса представляют собой полимерные углеводы, содержащие небольшое количество моносахаридов в виде цепочки. Они способны играть важную роль в поддержании здоровой микрофлоры кишечника, обладая пребиотическим эффектом. Введение их в пищевой рацион позволяет восстановить микрофлору кишечника в ответ на пагубное воздействие антибиотиков, применяемых при ИМП (Кочетков Н.К. и соавт., 1967).

Моносахарид манноза в указанной комбинации усиливает антиадгезивный эффект проантоцианидинов **экстракта клюквы** — одного из наиболее распространенных растительных продуктов, издавна применяемого при ИМП (Genovese C. et al., 2017). Ранее ее целебные свойства объясняли способностью поддерживать в моче кислую среду, тем самым препятствуя развитию восходящей ИМП, но в исследованиях недавнего времени главную роль в ее антимикробном действии отводят высокому содержанию проантоцианидинов. Выявлена высокая способность последних блокировать лектины фимбрий I и P *E. coli*, что, как установлено, способствует резкому снижению адгезивных

свойств уропатогенов (Foo L.Y. et al., 2000). Это приводит к замедлению восходящего инфицирования и колонизации мочевых путей и препятствует образованию биологических пленок, затрудняющих поступление антибиотиков и факторов защиты. Немаловажен и тот факт, что бактерии не имеют защитных механизмов против такого действия (Эрман М.В., 2014).

Кроме того, экстракт клюквы обладает мягким мочегонным действием, за счет чего добавка оказывает плавный продолжительный диуретический эффект без нарушения электролитного баланса и не вызывает резкой гиповолемии. Выведение лишней жидкости из организма и растворенных токсинов способствует детоксикации, а повышенный диурез — вымыванию бактерий из мочевыводящих путей. Клюква также обладает выраженным спазмолитическим и противовоспалительным действием — незаменимыми свойствами при цистите и уретрите. Ее употребление усиливает действие основных препаратов и позволяет достичь быстрого улучшения общего состояния пациенток, нормализации лабораторных показателей, микроциркуляции слизистой оболочки мочевого пузыря и стабилизации уродинамики нижних мочевых путей, а также снизить частоту рецидива ИМП на 35–40% (Неймарк А.И. и соавт., 2017).

Экстракт клюквы как дополнительный и безопасный компонент также показал свое влияние относительно профилактики развития и повышения эффективности лечения гестоза у беременных (Пасечников С.П. и соавт., 2012).

Как показали результаты Кокрановского обзора, доказательная база располагает некоторыми свидетельствами пользы клюквенного сока в отношении снижения частоты ИМП, особенно у женщин с рецидивами заболевания (Jepson R.G., Craig J.C., 2008), однако обновленный обзор с включением большего количества исследований не дал четких рекомендаций относительно такого приема (Jepson R.G. et al., 2012). Тем не менее клюква — как в чистом виде, так и в составе различных комплексов — продолжает широко использоваться в народной и официальной медицине. Имеется ряд исследований, подтверждающих эффективность такого дополнения к лечению, что позволяет рекомендовать употребление клюквы в качестве добавки к рациону питания в дозе, эквивалентной 36 мг проантоцианидина А, для снижения риска рецидивов инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин (Kontikari T. et al., 2001).

Наличие в указанной композиции витаминов компенсирует их недостаток при неблагоприятных условиях у пациентов. **Витамин С** оказывает иммуностимулирующий эффект, помогает вывести из организма токсичные вещества и продукты распада, снижая интоксикацию. Витамин С способствует уменьшению выраженности симптомов ИМП и может приостановить развитие инфекции на ранних стадиях развития. Повышая кислотный баланс мочи, витамин С также повышает бактерицидность мочи. Кроме того, наличие в составе комплекса биофлавоноидов клюквы позволяет снизить разрушение аскорбиновой кислоты и повысить ее биосушение. **Витамин А** в составе комплекса способствует стабилизации метаболизма в пораженных эпителиальных клетках мочевыводящих путей (Montorsi F. et al., 2016).

Таким образом, несмотря на успехи в создании новых антибактериальных препаратов, лечение пациентов с ИМП, особенно осложненной и рецидивирующей форм, остается актуальной задачей, часто требующей назначения комбинации препаратов или их последовательной смены, применения длительных противорецидивных курсов. Это неизбежно приводит к повышению частоты развития нежелательных лекарственных реакций, а также формирует порочный круг, поскольку частое и длительное применение антибиотиков приводит к росту популяции резистентной к ним микрофлоры. **Нутранекст УРИНАКЕЙ® может стать удачным дополнением для повышения эффективности лечения пациентов с ИМП. В составе комплексной терапии он может повысить уровень иммунного ответа и проделать «ходы» в микробной биопленке для доступа антибиотиков. Высокая противoadгезивная активность по отношению к уропатогенам, мягкий мочегонный эффект при минимальном риске побочных эффектов позволяют применять его длительно. А наличие в композиции таких добавок, как витамины С и А, повысит их концентрацию в пищевом рационе и будет способствовать повышению иммунного ответа.**

Список использованной литературы

- Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А. и др. (1967) Химия углеводов. Химия, Москва, 674 с.
- Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. и др. (2017) Эффективность Uroprofit у женщин с хроническим циститом. *Urologia*, 5: 52–57.
- Пасечников С.П., Венцовская И.Б., Никитин О.Д., Загородняя А.С. (2012) Современные подходы к лечению инфекций мочевых путей у беременных. *Медицинские аспекты здоровья женщины*, 2(53): 13–18.
- Эрман М.В. (2014) Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Эффект. фармакотер.*, 2(16): 18–22.
- ACOG Practice Bulletin (2008) Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 91 (<https://www.acog.org>).
- Altarc S., Papeš D. (2014) Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.*, 113(1): 9–10.
- Bacheller C.D., Bernstein J.M. (1997) Urinary tract infections. *Med. Clin. North Am.*, 81: 719–730.
- Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B. et al. (2000) The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochem.*, 54: 173–181.
- Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. (2000a) Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs. *Ann. Epidemiol.*, 10(8): 509–515.
- Foxman B., Gillespie B., Koopman J. et al. (2000b) Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am. J. Epidemiol.*, 151(12): 1194–1205.
- Genovese C., Davinelli S., Mangano K. et al. (2017) Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *J. Chemother.*, Oct. 27: 1–8.
- Grabe M., Bartoletti R., Bjerkund Johansen T.E. et al.; European Association of Urology (2015) Guidelines on Urological Infections (https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf).
- Guay D.R.P. (2008) Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs*, 68: 1169–1205.
- Howell A.B., Botto H., Combescure C. et al. (2010) Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect. Dis.*, 10: 94.
- Jepson R.G., Craig J.C. (2008) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD001321.
- Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. (2012) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD001321.
- Jhang J.F., Kuo H.C. (2017) Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 29(3): 131–137.
- Justice S.S., Hung C., Theriot J.A. et al. (2004) Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(5): 1333–1338.
- Knight S.D., Bouckaert J. (2009) Structure, function, and assembly of type 1 fimbriae. *Top. Curr. Chem.*, 288: 67–107.
- Kontikari T., Sungvist K., Nuutinen M. et al. (2001) Randomised trial of cranberrylingaberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*, 322(7302): 1571.
- Montorsi F., Gandaglia G., Salonia A. et al. (2016) Effectiveness of a Combination of Cranberries, Lactobacillus rhamnosus, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *Eur. Urol.*, 70(6): 912–915.
- Moreira J.R.E.D., Siqueira I.C.D., Alcántara A.P. et al. (2006) Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains causing community-acquired urinary tract infections among insured and uninsured populations in a large urban center. *J. Chemother.*, 18: 255–260.
- Naber K., Schaeffer A.J., Heyns Ch.F. et al. (2010) Urogenital infections. *Internation consultation on urogenital infections 2010. European Association of Urology*, 1800 p.
- Nickel J.C. (1990) The battle of the bladder: The pathogenesis and treatment of uncomplicated cystitis. *Int. Urogynecol. J.*, 1(4): 218–222.
- Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. (2005) Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 40: 643–654.
- Schaeffer A.J. (2002) New concepts in the pathogenesis of urinary tract infections. *Urol. Clin. North Am.*, 29(1): 241–250.
- Shito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. (2009) The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 34: 407–413.
- Tenke P., Koves B., Nagy K. et al. (2012) Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J. Urol.*, 30(1): 51–57.
- Xie B., Zhou G., Chan S.Y. et al. (2006) Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J. Biol. Chem.*, 281(21): 14644–14653.

Более детальная информация о компании «Vardman Healthcare» и ее продуктах — на сайте vhcare.com.ua