

Применение метиленового синего в терапии инфекций мочевыводящих путей: современный взгляд

В статье представлен обзор современных научных источников, описывающих фармакологические эффекты метиленового синего при лечении инфекций мочевыводящих путей. В частности, применение метиленового синего открывает большие возможности его влияния на патогенную микрофлору без использования традиционных антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, метиленовый синий.

Инфекции мочевыводящих путей: этиология, эпидемиология, современные проблемы терапии

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) широко распространены в мире, характеризуются высоким риском осложнений и формирования хронических воспалительных процессов. Это одна из наиболее частых причин применения антибиотиков, а также значительных финансовых затрат для системы здравоохранения. Являясь одними из самых распространенных бактериальных инфекций, ИМП способствовали формированию иммунозависимых/иммунонезависимых защитных реакций в человеческом организме. Однако и микробные патогены выработали ряд факторов вирулентности: ингибирование миграции нейтрофилов в очаг воспаления, возможность снижения иммунного ответа при реинфекции, а также выживания внутри макрофага и формирования устойчивости к антибиотикам [1].

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, 2009), терапия ИМП строго регламентирована и должна осуществляться последовательно, с применением как антибактериальных, так и препаратов других фармакологических групп. Катетер-ассоциированная бактериурия (КАБ) является одной из наиболее распространенных в мире причин формирования антибиотикорезистентности, значительных экономических затрат в учреждениях здравоохранения, а также одним из наиболее распространенных расстройств здоровья у пожилых лиц, нуждающихся в постороннем уходе [2]. Ежегодно регистрируется до 900 тыс. случаев госпитальной КАБ, что составляет до 40% в структуре внутрибольничной бактериурии [3]. Согласно общемировым данным, уретральный катетер используется у 15-25% пациентов в лечебных учреждениях общего профиля; в домах престарелых эта цифра составляет от 5 до 10%, а общее число лиц, имеющих постоянный мочевой катетер, в США составляет более 1 млн человек [4-6]. Хотя средняя длительность катетеризации мочевых путей составляет не более 2-4 дней, нередко необходимо продолжительное использование мочевого катетера [7].

Симптоматическая ИМП встречается реже, чем респираторные и кожные инфекции, а также инфекции мягких тканей [4].

Из-за формирования резистентности микрофлоры мочевых путей к антибактериальным средствам актуальным остается поиск препаратов для лечения и профилактики ИМП, которые стали бы альтернативной антибиотикам. К признанным

в настоящее время неантибактериальным методам лечения ИМП относят коррекцию привычек (регуляция актов мочеиспускания, особенностей половой жизни, пищевых привычек, питьевого режима, физических нагрузок и т.д.), использование пищевых добавок и лекарственных препаратов (фитопрепараты, неспецифические противовоспалительные средства, про- и пребиотики, препараты D-маннозы, метенамина гиппурата; местные эстрогены; внутривезикулярное введение гликозаминогликанов; иммуномодуляторы, вакцины, бактериофаги и т.д.) [8, 9].

Пациенты после урологических операций и манипуляций, лица с постоянными мочевыми катетерами, пожилые пациенты мужского пола, а также с рецидивирующим течением хронических заболеваний имеют высокий риск развития ИМП. Все бактериальные ИМП должны лечиться вне зависимости от наличия у пациента мочевого катетера. В первую очередь антимикробная терапия показана при симптоматических ИМП, однако устойчивость патогенных микроорганизмов мочевыводящей системы к распространенным антибиотикам в настоящее время является предметом активного научного поиска [11, 12].

ИМП у детей обходятся системе здравоохранения США в более чем 180 млн долл. в год и являются причиной более чем 1,5 млн визитов к врачу [13].

По мнению экспертов, одной из основных современных проблем терапии ИМП у детей является повышение устойчивости штаммов группы *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином 3-го поколения, что обуславливает необходимость применения альтернативных групп уросептиков. Любые клинические протоколы применения эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра действия требуют регулярного обновления в соответствии с локальными данными по антибиотикорезистентности [14]. Это же касается диагностики и лечения ИМП у пожилых людей, особенно при необходимости долгосрочной терапии [15].

В современной диагностике и лечении ИМП существуют следующие проблемы, связанные с антибиотикотерапией:

- широкое использование эмпирической терапии способствовало формированию антибиотикорезистентности грамотрицательных штаммов;
- сокращение вариантов лечения и повышение экономических затрат;
- постепенно в клиническую практику вводятся новые диагностические методы (тест амплификации нуклеиновых кислот, масс-спектрометрия, биосенсоры, капельная микрофлюидика) [16, 17];
- в ряде стран антибиотики широко используют как безрецептурные препараты без учета региональных особенностей

антибиотикочувствительности микрофлоры.

Успешное решение данных вопросов будет способствовать повышению эффективности лечения ИМП [18].

Принимая во внимание широкую лекарственную устойчивость патогенных грамотрицательных бактерий к противомикробным препаратам, а также высокий социальный запрос, Руководящая группа по проблеме резистентности к антибактериальным препаратам (ARLG) провела проспективные когортные и интервенционные исследования для улучшения результатов лечения пациентов. Фонд наблюдательных исследований CRACKLE (консорциум по устойчивости к карбапенемам – *Klebsiella pneumoniae* и других энтеробактерий) представил результаты многоцентровых исследований, описывающие факторы риска и клинические исходы при наличии у пациентов медицинских учреждений США устойчивых к карбапенемам энтеробактерий. Результаты исследований были предложены для включения в практические рекомендации по лечению инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и/или *Pseudomonas aeruginosa*, карбапенем-резистентными штаммами *Enterobacteriaceae* у больных, перенесших трансплантацию твердого органа, энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазу; научные исследования активно продолжаются [19].

Метиленовый синий: новые возможности применения

Метиленовый синий (МС) является давно известным медицинским антисептическим веществом. Его впервые синтезировал в 1876 г. Генрих Каро, работавший на крупнейший в мире химический концерн Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF), что положило начало развитию химии фенотиазинов [2]. Как продукт анилинового производства, получаемый из N,N-диметиланилина, МС может поступать в сточные воды и в больших концентрациях загрязнять водные ресурсы в регионах химической промышленности [20, 21].

На данный момент МС применяется гораздо реже, чем в начале XX века, его коммерческие препараты до недавнего времени в нашей стране отсутствовали. Согласно обзорам иностранной литературы, использование препаратов МС имеет широкие перспективы в контексте использования в случаях резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам.

МС продолжает оставаться признанным антисептиком, применяемым в промышленности и медицине, что подтверждается целым рядом современных научных исследований [22-26]. В урологической



В.В. Спиридоненко

практике использование МС традиционно заключалось в обработке им дефектов кожи в качестве антисептика, а также в введении препарата внутривенно при хромоцистоскопии, с визуальной оценкой интенсивности окраски струи мочи, выделяющейся из мочеточниковых устьев. Последний метод имеет историческое значение, поскольку его заменили более точные визуализационные технологии (эндоскопические, МРТ). Препараты МС (метиленовый синий хлорид, хромоцистон) традиционно использовали с целью детоксикации при острых отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом, метгемоглобинообразующими ядами, а также при амилоидозе и гиперпаратиреозе в качестве акцептора и донатора ионов водорода в организме. Также ранее были проведены исследования, посвященные оценке эффективности селективного окрашивания опухолей мочевого пузыря при внутривезикулярном введении 0,1% раствора МС, что способствовало улучшению их эндоскопической идентификации при отсутствии окрашивания нормального уротелия, участков воспаления и гиперплазии [28]

В настоящее время ось интересов к эффектам МС сместилась в сторону перспектив его применения у лиц с дизурией, которая часто сопровождается уропатией инфекционного и неинфекционного генеза. Под дизурией традиционно понимают чувство дискомфорта, жжения или ощущение боли во время мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей – СНМП). Даже с учетом значительного нарушения качества жизни пациентов с дизурией и высокого риска формирования осложнений, нередко проводится только патогенетическое лечение дизурии, а проявления основного заболевания остаются без должного внимания [29-36].

Коммерческие фенотиазиновые красители – МС (метиленовый синий хлорид) и толуидиновый синий (ТС) являются эффективными фотосенсибилизирующими агентами для инактивации патогенных микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и грибы [37]. Бактерицидные свойства МС используются в различных отраслях медицины, в частности при инактивации различных вирусов в процессе криоконсервации плазмы крови доноров [38, 39], в качестве антифунгицидного и антибактериального веществ [40-43]. Было установлено, что лимфоциты, которые могут содержать вирусы и вызывать заболевания при переливании крови, чувствительны к фотоинактивации диметил-метиленовым синим [44]. В существующих исследованиях сравнительного бактерицидного эффекта МС и ТС установлено, что оба красителя сопоставимы по эффектам фотоповреждения различных видов

аденовирусов [45], вирусів везикулярного стоматита і простого герпеса, пародонтопатогенних бактерій (грамположительних і грамотрицательных) і грибів *Kluyveromyces fragilis* і *Candida albicans* [46]. МС ефективний проти вірусів *Influenza* і *Helicobacter* [47]. Хоча фенотиазинові красители мають великий потенціал в ліченні бактеріальних, грибкових і вірусних захворювань, в літературі міститься не багато досліджень, присвячених даній темі, і вони розрознєні [47-50].

Патогенетичні механізми дії метиленового синього

В дослідженні бактерицидної активності суспензії *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* в фізіологічному розчині обробляли розчинами МС і ТС. Обидва красители знищили всі досліджувані бактерії під лазерним випромінюванням. Повна фотодеструкція мікроорганізмів була досягнута при концентраціях ТС в 1,5-7 разів нижче, ніж у МС. ТС проявляє більшу бактерицидну активність, ніж МС, проти більшості бактерій в темноті і на світлі. В основному ці результати згодні з відповідними коефіцієнтами розподілу красителей [51]. Спектрофотометрично було встановлено, що між красителями і бактеріями відбулася метакрохроматична реакція, а бактерії викликали додаткову димеризацію МС і ТС. Грамотрицательні бактерії індукують димеризацію красителя більш інтенсивно, ніж грамположительні. Ці результати підтверджують важливу роль димерів красителей в бактеріальному фотоповрежденні [52].

Як ТС, так і МС утворюють метакрохроматичні комплекси з ліпополісахаридами (ЛПС). Велику фотобактерицидну ефективність ТС можна пояснити його спорідненістю до ЛПС. ЛПС в основному беруть участь в процесі фотосенсибілізації, опосередкованій ТС, в той час як білки зовнішньої мембрани, ймовірно, в більшій ступені задіяні в фотокілінгу, індукційованому МС [53].

Роль МС в фотодинамічній терапії проти класических мікробних штамів і грибів *Candida albicans* добре відома. В даний час була встановлена здатність МС ефективно інгібувати ріст *Mycobacterium tuberculosis*. Встановлено, що МС в дозі 15,62 мкг/мл здатен викликати мембранне порушення з посиленням утворення активних форм кисню і пошкодженням ДНК

у мікобактерій. В дослідженні оцінюється ефективність антимікробного дії МС на *Candida* і *Mycobacterium* [54].

Ефект протигрибкового впливу МС пов'язаний з розвитком мітохондріальної дисфункції, порушенням окислительно-відновительного і мембранного потенціалу в клітках *C. albicans* і двох видів *Candida*. Було встановлено, що МС інгібує перехід дрожжей в гіф у *C. albicans*, що є одним з основних ознак вирулентності і вказує на високу перспективність застосування його в стратегіях лікування *Candida* [56].

Перспективи застосування метиленового синього при доброкачественній гіперплазії предстатальної залози

Окремо слід розглянути перспективи застосування препаратів МС, зокрема метилтіонінію хлориду, при доброкачественній гіперплазії предстатальної залози (ДГПЖ) – поширеному захворюванні чоловічої статі, з переважним проявом у осіб після 50 років. ДГПЖ виникає у чоловіків в віці 30 років і старше (в середньому у 20% чоловіків в віці 40 років і у 90% – в віці 90 років), однак клінічні прояви в формі СНМП з'являються після 45-50 років [57]. Збільшення частоти виникнення ДГПЖ протягом останнього десятиліття є актуальною проблемою сучасної урології.

К СНМП традиційно відносять:

- вільну струю мочі;
- імперативні позиви до сечовипускання днем і вночі;
- відчуття неповного опорожнення мочевого міхура;
- виділення мочі в формі крапель в кінці акту;
- недержание при переповненні мочевого міхура;
- гостру затримку мочі. Гостра затримка мочі (частота 3,0/1000 пацієнтів в рік в віці 40-49 років і 34,7/1000 – в віці 70-79 років) є станом, що вимагає негайного втручання, на відміну від хронічної ретенції мочі [58].

Закономірним наслідком порушення захисних механізмів компенсації при пошкодженні стінки мочевого міхура на ґрунті хронічної ретенції мочі при ДГПЖ є порушення процесів репарації слизової оболонки. Воспалительно-дистрофічні процеси в слизовій при певних умовах протікають на ґрунті гіпоксії і вираженого

окислительного стресу в підслизовій оболонці, з послідовними процесами гіпертрофії, а потім атрофії детрузора. Такі умови виключають ефективний фізіологічний механізм елімінації бактерій з мочевого міхура з током мочі, формуючи умови розвитку і персистенції очагового бактеріального запалення. Хронічна ретенція мочі створює передумови для виникнення рефлюксно-мочевого міхурного рефлюксу, посилюючи його рецидивуючий запальний процес з пошкодженням захисного шару глікозаміногліканів і формуючи умови для адгезії уропатогенів з наступним утворенням біопленки [59].

Признаки ІМП при хронічній затримці мочі на ґрунті ДГПЖ спостерігаються в середньому у 29,2-36,4% пацієнтів [60], в той час як бессимптомна бактеріурия виявляється значно частіше – у 44,7-45% (частка уропатогенних штамів *E. coli* становить від 48 до 71%) [61].

Бессимптомна бактеріурия як фактор ризику розвитку ІМП викликає великий інтерес, оскільки може впливати на перебіг і прогноз захворювання у хворих ДГПЖ. Необхідність профілактичної саніації мочевого міхура перед виконанням трансуретральної резекції простати або трансуретральної простатектомії відображена в рекомендаціях Європейської [58], так і Американської асоціації урологів. Слід зазначити, що тактика ведення пацієнтів з бессимптомною бактеріуриєю перед оперативним втручанням продовжує обговорюватися, і застосування метилтіонінію хлориду можна розглядати як інструмент підготовки ДГПЖ до хірургічного втручання.

Метилтіонінію хлорид має всі необхідні властивості в даній клінічній ситуації, а саме:

- здатен проникати в товщу уретри і біопленки завдяки малій молекулярній масі;
- має уросептичний бактерицидний ефект по відношенню до грамотрицательних мікроорганізмів (група *Enterobacteriaceae* з домінуючим штамом *E. coli*);
- сприяє екстерналізації, а також елімінації мікробного агента (усунення збудителя, що знаходиться в глибоких шарах уретри на межі з підслизовою оболонкою) (рис. 1), що особливо важливо для запобігання рецидивів ІМП.

Застосування МС в випадках ІМП відкриває великі можливості впливу на патогенну мікрофлору без застосування традиційних антибактеріальних препаратів. В даний час в Україні єдиним засобом, що містить метилтіонінію хлорид, є Пембіна-Блю (компанія *Сгео Pharm*). Механізм фармакологічного дії Пембіна-Блю полягає в здатності при контакті з мікробною кліткою викликати енергозалежне мембранне порушення її структури з посиленням утворення активних форм кисню і пошкодженням її ДНК. Утворення вказаних малорастворимих комплексів з мукополісахаридами і білками бактеріальної клітки в верхніх і нижніх мочевиводячих шляхах сприяє гибелі або різкому зниженню життєздатності різних патогенних мікроорганізмів, а рослинні компоненти (шалфей) здатні потенціювати уросептичний ефект МС.

Список літератури знаходиться в редакції.

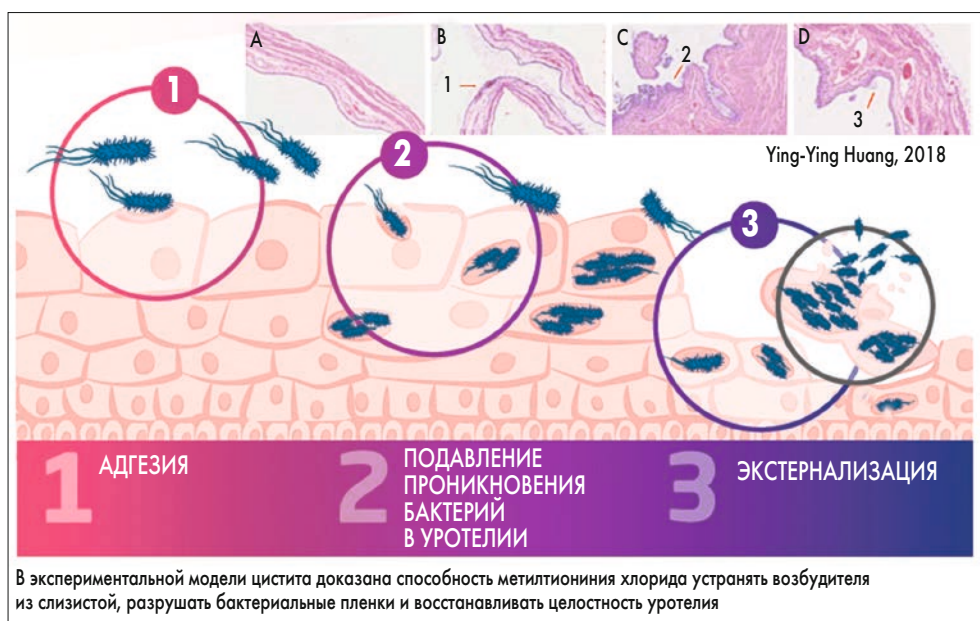


Рис. Противомикробное действие метилтиониния хлорида при экспериментальном цистите (адапт. по Huang Y., Wintner A., Seed P.C. et al. *Sci Rep* 8, 7257 (2018))

Пембіна-Блю

Комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду і рослинних екстрактів

- ІННОВАТИВНИЙ УРОСЕПТИК НА ОСНОВІ МЕТИЛТІОНІНІЮ ХЛОРИДУ
- КОНТРОЛЬ ОСНОВНИХ СИМПТОМІВ ЦИСТИТУ ПЕЧІННЯ, БОЛЮ ПІД ЧАС СЕЧОВИПУСКАННЯ
- ЗАПОБІГАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ

Склад:
• *Vaccinium macrocarpon*
• *Salvia officinalis*
• Метиленовий синій