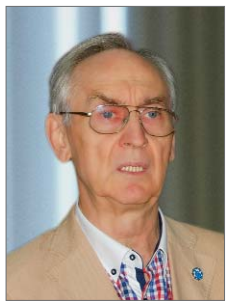


# Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей с позиций доказательной медицины

Несмотря на успехи в области лечения инфекционных заболеваний различной локализации с помощью антибактериальных препаратов, вопрос профилактики рецидивов инфекций остается открытым. Об иммунологических аспектах патогенеза и профилактики инфекций мочевых путей (ИМП) нашему корреспонденту рассказал директор Украинского центра клинической иммунологии, заведующий лабораторией иммунологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца **Георгий Николаевич Дранник**.

**?** Как часто в настоящее время врачи сталкиваются с ИМП и каковы последствия этих заболеваний?



— Можно с уверенностью говорить о том, что ИМП — это серьезная медико-социальная и экономическая проблема, являющаяся одной из ведущих причин снижения качества жизни, что обуславливает необходимость совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики данных состояний. Подсчитано, что в США ежегодно совершается более 7 млн визитов к врачу по поводу ИМП, при этом более 2 млн из них связаны с циститом. Кроме того,

примерно у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет отмечается как минимум 1 эпизод ИМП в год. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что на сегодняшний день около 15% антибиотиков в амбулаторной практике в США назначаются для лечения ИМП, а затраты на лечение внебольничных ИМП в этой стране, по оценочным данным, превышают 1,6 млрд долларов в год.

**?** Какие причины лежат в основе возникновения острого цистита?

— В норме слизистая оболочка мочевого пузыря (МП) достаточно надежно защищена от колонизации разнообразными патогенами. В частности, естественным барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов в МП, является его регулярное, достаточно интенсивное опорожнение (гидродинамическая защита). При нарушениях мочеиспускания наблюдается недостаточное «вымывание» микробов из МП, что может привести к развитию цистита. Помимо гидродинамической защиты, возникновению инфекционного процесса в МП препятствуют такие факторы, как ночное концентрирование мочи, антиадгезивное действие мукополисахаридного слоя уротелия, выработка периуретральными железами слизи с бактерицидными свойствами, высокая осмолярность мочи, слушительные эпителиальные клетки, антибактериальная активность некоторых ингредиентов мочи.

**?** Как происходит инфицирование МП и какие микроорганизмы доминируют в структуре возбудителей ИМП?

— Чаще всего острый цистит развивается вследствие попадания и размножения на слизистой оболочке МП микрофлоры прямой кишки, колонизирующей промежность, влагалище, периуретральную область и дистальную часть уретры. Инфекция проникает в МП путем самоинфицирования при несоблюдении правил личной гигиены и половой жизни, ношении узкой, плотно облегающей одежды, при наличии воспалительных заболеваний половых органов. Согласно данным международного многоцентрового исследования ARESC (2006) в 77% случаев этиологическим фактором развития ИМП является *E. coli* — грамотрицательная бактерия, обладающая ворсинками и жгутиками, которые позволяют ей передвигаться и прикрепляться к эпителиоцитам.

**?** Чем объясняется столь высокий удельный вес *E. coli* в структуре возбудителей ИМП?

— Как известно, *E. coli* является компонентом нормальной микрофлоры толстого кишечника. В естественных условиях этот микроорганизм способствует поддержанию иммунореактивности организма, принимает участие в процессе метаболизма, синтезируя витамины группы В и К, продуцирует антибактериальные вещества (микроцины и колицины), короткоцепочечные жирные кислоты и др. При ослаблении защитных свойств облигатных микроорганизмов концентрация *E. coli* увеличивается, что способствует проявлению целого ряда ее патогенных свойств. Важно отметить, что *E. coli* обладает уникальным патoadaptивным механизмом, который заключается в способности этого микроорганизма быстро реагировать на изменение условий жизни и обуславливает постоянное стремление эшерихий мигрировать в зоны обитания, содержащие кислород.

Интенсификация транслокации *E. coli* способствует инфицированию паренхиматозных органов с развитием многочисленных экстраинтестинальных инфекций (сепсис, менингит, цистит, пиелонефрит, перитонит). Наиболее частой причиной транслокаций эшерихий является массивная антибиотико-, химио-, гормональная и иммуносупрессивная терапия, подавляющая рост индигенной

флоры. Это обуславливает развитие дисбиоза, ведущего к селективной пролиферации патобиотических штаммов *E. coli*.

К факторам патогенности *E. coli* относятся способность этого микроорганизма выделять эндо- и экзотоксины, факторы адгезии, колонизации и инвазии, гистоповреждающие ферменты и метаболиты. Кроме того, *E. coli* обладает антилизоцимной и антикомплемментарной активностью, может вызывать гемолиз, отличается резистентностью к лекарственным препаратам, а при определенных условиях может трансформироваться в L-формы.

**?** Как происходит проникновение *E. coli* в слизистую оболочку МП?

— Первым этапом инфекционного процесса при ИМП служит адгезия микроорганизмов к клеткам уроэпителия, после чего они уже не могут быть смыты нормальным током мочи. В случае инфекции, вызванной *E. coli*, адгезия осуществляется при помощи пилей I типа, которые содержат белок адгезин FimH. На апикальной стороне уротелия расположен рецептор уроплакин Ia, с которым специфически связывается фимбриальный антиген *E. coli* (FimH), что позволяет бактерии проникнуть в клетку. Важно отметить, что в мембране эпителия МП присутствуют так называемые веретенообразные везикулы, которые предназначены для дополнительного динамического увеличения объема МП. Веретенообразные везикулы как структурный компонент уроэпителия также имеют рецептор уроплакин Ia, что позволяет уропатогенным *E. coli* связываться с ними и формировать микроколонии не только на слизистой оболочке МП, но и внутри эпителиальных клеток. Эти «молчаливые» формы *E. coli* значительно отличаются от свободно плавающих микробных клеток: они более устойчивы к факторам резистентности и антибиотикам. Часть таких «молчаливых» колоний переходит в фазу покоя и персистирует внутриклеточно в веретенообразных везикулах неопределенно долго. Установлено, что до 80% рецидивов цистита связаны с активацией «молчаливых» форм *E. coli*.

**?** Расскажите об иммунной системе слизистых оболочек и ее взаимодействии с интегральной иммунной системой.

— Сегодня выделяют три главных участка лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками: кишечника (GALT), респираторного (NALT) и урогенитального тракта (UGLT). Большинство антигенов, в том числе и пищевых, поступают в организм через поверхность слизистой оболочки кишечника, которая содержит около 80% В-клеток всей иммунной системы. Суммарное количество Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток в кишечнике составляет примерно 60% от общей популяции иммуноцитов.

Установлено, что нижняя часть урогенитального тракта и уретра являются нестерильными, тогда как слизистые оболочки почек, предстательной железы и мочевого пузыря в норме не должны быть заселены микроорганизмами. Таким образом, защитный барьер нестерильных слизистых оболочек взрослого человека включает несколько уровней: эпителий и микробиоту, локальную иммунную систему слизистых.

При проникновении антигена через слизистую оболочку пищеварительного, урогенитального или респираторного тракта он захватывается дендритными клетками, относящимися к клеточному звену неспецифического иммунитета и выполняющими антигенпрезентирующую функцию. В последние годы особое внимание уделяется Toll-подобным рецепторам, одной из важнейших функций которых является регуляция антимикробного ответа на территории слизистых оболочек респираторного, гастроинтестинального, урогенитального трактов и кожи. Установлено, что при дисфункции Toll-рецепторов повышается риск развития хронического воспаления, аутоиммунных заболеваний и опухолевого роста. После захвата антигена дендритные клетки процессируют и представляют его на своей поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости. После этого дендритные клетки мигрируют в регионарный лимфоузел и презентуют информацию об антигенах В- и Т-лимфоцитам. Это позволяет Т- и В-лимфоцитам распознать антиген и запустить каскад иммунологических реакций специфического иммунитета, в результате плазматическими клетками продуцируются специфические антитела. Таким образом, дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом.

**?** Результаты многочисленных исследований указывают на то, что ИМП, и в частности острый цистит, отличаются склонностью к рецидивированию. Какие меры профилактики используются в настоящее время для предупреждения повторных эпизодов ИМП?

— До недавнего времени основным методом профилактики ИМП являлось применение антибактериальных средств. Тем не менее в последних редакциях рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) указано, что первая линия профилактики рецидивов ИМП должна включать использование подходов без применения антибиотиков, в то время как антибактериальные препараты следует назначать только в случае неэффективности предшествующих мероприятий. На сегодняшний день к профилактическим мерам без использования антибиотиков относятся модификация поведения (увеличение объема потребляемой жидкости, отказ от использования спермицидов и диафрагм в качестве методов контрацепции, мочеиспускание сразу после полового акта), применение заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузальном периоде, эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты, а также использование методов иммунопрофилактики.

В рамках иммунопрофилактики рецидивов ИМП эксперты EAU рекомендуют к применению препарат Уро-Ваксом (Astellas Pharma Europe), в состав которого входит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов уропатогенной *E. coli*. Механизм действия этого средства основывается на стимуляции дендритных клеток, расположенных в подслизистом слое кишечника (пейеровых бляшках). Кроме того, в исследованиях было показано, что Уро-Ваксом повышает продукцию интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6,  $\gamma$ -интерферона, усиливает фагоцитоз, активность естественных киллеров, активизирует В-лимфоциты, индуцирует продукцию специфических IgG- и IgA-антител против штаммов *E. coli*, входящих в его состав, повышает уровень общего IgG и IgA в сыворотке крови. По мнению ряда авторов, повышение титра специфических IgA-антител против *E. coli*, входящих в состав Уро-Ваксома, свидетельствует об участии мукозальных IgA-секретирующих В-лимфоцитов в формировании ответа на вакцину.

**?** Насколько эффективно применение Уро-Ваксома в рамках профилактики рецидивов ИМП?

— К настоящему моменту было проведено 12 клинических исследований (количество участников — 1259), посвященных изучению эффективности и безопасности этого препарата. На основании полученных данных К.Г. Naber в 2009 г. был опубликован метаанализ, результаты которого убедительно свидетельствуют о том, что Уро-Ваксом превосходил плацебо в отношении уменьшения частоты рецидивов ИМП, количества эпизодов бактериурии, дизурии и лейкоцитурии, а также уменьшал потребность в назначении антибиотиков. Также в данной работе была продемонстрирована хорошая переносимость Уро-Ваксома и тот факт, что указанный препарат обеспечивал надежную защиту мочевых путей от рецидивов инфекционно-воспалительного процесса на срок от 3 до 12 мес. Схожие результаты были получены С.Н. Зоркиным и соавт. в 2014 г. в ходе применения Уро-Ваксома при осложненных ИМП у детей — препарат зарекомендовал себя как высокоэффективное средство комплексной терапии ИМП, назначение которого позволило достигнуть элиминации *E. coli* в течение первых пяти дней терапии у 80% участников. Таким образом, обширный клинический опыт применения Уро-Ваксома указывает на то, что этот препарат повышает эффективность комплексного лечения острых ИМП, в том числе в сочетании с антибиотикотерапией, а также является эффективным средством профилактики острых и хронических ИМП.

**?** В каких клинических ситуациях показано назначение Уро-Ваксома и как дозируется этот препарат?

— Уро-Ваксом предназначен для использования в качестве компонента комбинированной терапии и профилактики рецидивов инфекций мочевыводящего тракта, в особенности циститов, в сочетании с антибиотиками или антисептиками у пациентов в возрасте старше 4 лет. Также Уро-Ваксом может с осторожностью применяться при беременности (исследования по использованию Уро-Ваксома у беременных женщин не проводились, однако в ходе токсикологических исследований у животных какого-либо повреждающего действия препарата на плод не выявлено). В рамках лечения ИМП препарат назначается по 1 капсуле ежедневно утром натощак не менее 10 дней в сочетании с противомикробным средством (максимальный срок 3 мес). Профилактика рецидивов ИМП предусматривает назначение 1 капсулы Уро-Ваксома ежедневно утром натощак в течение 3 мес. При этом клинические испытания показали положительный эффект при продолжении лечения после 3-месячного перерыва еще на 3 мес (10 дней каждого месяца).

Подготовил **Антон Пройдак**

