

Комплексная терапия неосложненных инфекций мочевыводящих путей, ориентированная на уробиом

КОМУ БУДЕТ ИНТЕРЕСНО:
@УРОЛОГ @ТЕРАПЕВТ @ПЕДИАТР

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний во всем мире. Ежегодно более 10,5 млн обращений за медицинской помощью связаны с ИМП.

По статистике, женщины страдают ИМП в восемь раз чаще, чем мужчины. Половина всех женщин сообщают по крайней мере об одном случае ИМП к 30 годам, а у 20–30% женщин возникает рецидив ИМП в течение шести месяцев после первоначальной инфекции. К возможным факторам риска ИМП у женщин относятся особенности анатомии, частая смена половых партнеров, пролапс тазовых органов, дивертикулы уретры, пузырно-вагинальные свищи, недержание мочи, менопауза и беременность.

К ИМП относятся: уретрит, цистит и пиелонефрит. Различают неосложненные и осложненные ИМП. Факторами риска осложненных ИМП являются постоянные мочевые катетеры, анатомические аномалии, урологические операции в анамнезе, почечная недостаточность, нейрогенный мочевой пузырь, сахарный диабет, беременность, снижение иммунитета. Также выделяют рецидивирующие ИМП – три или более ИМП в течение 12 месяцев или две инфекции или более в течение 6 мес. Обычно рецидивы обусловлены микроорганизмом, ответственным за предыдущие инфекции [1].

Основным возбудителем ИМП являются бактерии, из которых уропатогенная кишечная палочка (*Escherichia coli*) встречается чаще всего. К другим патогенам относятся *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus* spp. Грибы и вирусы реже становятся причиной ИМП, из них наиболее распространенным видом грибов является *Candida albicans*, а цитомегаловирус, полиомавирус человека 1-го типа и вирус простого герпеса относят к частым причинам вирусной ИМП. ИМП развиваются, когда колиформные бактерии колонизируют уретру, а затем мочевой пузырь под действием специфических адгезинов. В дальнейшем бактерии размножаются, что сопровождается высвобождением токсинов и ферментов, способствующих их выживанию. Бактерии впоследствии могут колонизировать почки, также вызывая в них воспалительные процессы и последующую бактериемию. В патогенезе рецидивирующих ИМП важное значение придается микрофлоре влагалища [2].

Важную роль в защите мочевыводящих путей от инфекций играют врожденный иммунитет, протективные факторы слизистой оболочки и уробиом.

За последнее десятилетие было признано существование мочевого микробиома (уробиома), играющего ключевую роль в поддержании гомеостаза уротелиального микроокружения. Микробиота мочи обычно содержит несколько уропатогенов, среди них наиболее часто идентифицируются *Lactobacillus*, продуцирующие факторы, которые ингибируют адгезию патогенов к эпителию, например, молочную кислоту.

Изменения спектра уробиома предшествуют началу ИМП. Кроме того, изменения микробиоты мочевыводящих путей связаны с такими неинфекционными урологическими заболеваниями, как нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, интерстициальный цистит и недержание мочи.

Широкое применение антибактериальных препаратов для лечения ИМП и профилактики рецидивирующей инфекции может способствовать развитию патогенной резистентности и появлению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

лечения острого неосложненного бактериального цистита, составила в среднем 23,6%. Последующее применение фторхинолонов привело к увеличению частоты резистентности к ним среди уропатогенов, включая цiproфлоксацин-резистентную кишечную палочку. Кроме того, использование фторхинолонов было связано с более чем 6-кратным повышением риска приобретения *C. difficile*.

Резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу, который был рекомендован в качестве терапии первой линии для

В связи с этим возникает необходимость применения альтернативных методов лечения, направленных на функциональное восстановление уробиома, облегчение клинических симптомов и снижение риска рецидива ИМП.

Пробиотики

Исследования микробного разнообразия и популяции уробиома между здоровыми людьми и пациентами с ИМП вызвали интерес к добавкам пробиотиков. Было продемонстрировано, что добавление *Lactobacillus crispatus* в виде вагинальных суппозиторий способно предотвращать повторное возникновение ИМП у женщин, склонных к рецидивирующему течению инфекций. Применение *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 *per os* способствовало уменьшению колонизации влагалища потенциально патогенными бактериями и восстановлению популяции вагинальных лактобацилл.

Пробиотики следует использовать в сочетании с другими методами лечения ИМП для восстановления уробиома и предотвращения рецидива инфекции в будущем.

D-манноза

D-манноза – моносахарид, способный предотвращать ИМП путем ингибирования адгезии бактерий к уроэпителию; всасывается без метаболизма и полностью выводится с мочой. В исследованиях было показано, что D-манноза так же эффективна в профилактике ИМП у взрослых женщин, как и применение антибиотиков; не влияет на метаболизм кишечной палочки и других бактерий и, по-видимому, не способствует развитию резистентности.

Клюква (*Vaccinium macrocarpon*)

Клюква содержит ряд бактериостатических кислот (хинную, яблочную, лимонную) и проантоцианы, которые, подобно D-маннозе (также присутствующей в клюкве), ингибируют адгезию патогенов к уроэпителию. Проведенные исследования показали, что ежедневное потребление клюквы может оказывать противовоспалительное и антиоксидантное действия на мочевой пузырь, а также стимулировать некоторые виды кишечных бактерий, таких как *Bifidobacterium longum*, подавляющих рост патогенов, и *Akkermansia muciniphila*, уменьшающих воспаление кишечника. При применении клюквы, по сравнению с плацебо, наблюдалось снижение рецидива ИМП у взрослых небеременных женщин. Комбинация клюквы и прополиса в сравнении с плацебо у женщин с рецидивирующими ИМП также способствовала снижению количества повторных ИМП и обеспечила более длительный период до первого рецидива.

Толокнянка обыкновенная (*Arctostaphylos Uva-Ursi*)

Из экстрактов листьев толокнянки получают арбутин, традиционно используемый для лечения ИМП в Европе, Америке и Азии. Известны антимикробные действия арбутина против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, а также устойчивых к антибиотикам штаммов: *Escherichia coli* ESBL R194, *Enterococcus faecalis* HLAR и *Staphylococcus* MRSA K31.

Исследование, в котором приняли участие женщины в возрасте от 15 до 75 лет с рецидивирующим неосложненным циститом в анамнезе, показало, что применение комбинации арбутина, бе-

резы, берберина и форсколина в сочетании с D-маннозой снижало частоту рецидивирующих эпизодов цистита и положительных посевов мочи во время лечения и при последующем наблюдении. Несмотря на то, что производное арбутина – гидрохинон – может быть нефротоксичным, в исследованиях на животных не было обнаружено каких-либо повреждений почек. Безопасность арбутина также оценивалась *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека, в результате не наблюдалось клеточного повреждения.

Существующие на сегодняшний день исследования показывают многообещающие антимикробные и противовоспалительные эффекты применения толокнянки обыкновенной, заслуживающие дальнейшего изучения.

В некоторых исследованиях была продемонстрирована эффективность применения комбинированной фитотерапии (комплекс трав; комбинация D-маннозы и различных трав) в лечении и профилактике рецидивов ИМП.

Результаты этих исследований убедительно доказывают, что соматически здоровые пациенты с неосложненными ИМП могут безопасно применять комплексные фитопрепараты в качестве терапии первой линии.

Таким образом, восстановление микробиоты мочевыводящих путей является ценной мишенью в терапии ИМП, так как микробный состав уробиома представляет собой неотъемлемую часть общего урологического здоровья. Современные комплексные растительные препараты и пробиотики продемонстрировали свою эффективность в лечении и профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей.

Литература

1. Garofalo L, Nakama C, Hanes D, Zwickey H. Whole-Person, Urobiome-Centric Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Antibiotics*. 2022;11(2):218. doi: 10.3390/antibiotics11020218
2. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, et al. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023;12(4):623. doi: 10.3390/pathogens12040623