

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей

Комплексная терапия инфекционных заболеваний – мероприятия, направленные на различные звенья патогенеза заболевания, устранение факторов риска и проведение профилактики.

Факторы риска развития ИМП у женщин

Молодые, пременопаузальные женщины Постменопаузальные и пожилые женщины

- Половые контакты
- Применение спермицидов
- Новый сексуальный партнер
- Наследственный фактор (мать с ИМП)
- ИМП, перенесенные в детстве
- ИМП до менопаузы
- Недержание мочи
- Атрофический вагинит, дефицит эстрогенов
- Цистоцеле
- Остаточная моча
- Катетеризация и функциональные нарушения мочевых путей
- Содержание пожилых женщин в специализированных учреждениях и интернатах

Рекомендации EAU

Причины ↑ ИМП: общие факторы

Факторы микроорганизмов:

- ↑ резистентных штаммов возбудителей ИМП;
- ↑ количества штаммов продуцентов БЛРС;
- ↑ вирулентности и патогенности микроорганизмов, биопленки.

Факторы макроорганизма:

- ↑ больных с иммунологическими нарушениями;
- миграция населения, социальные факторы, старение населения в странах мира.

Местные факторы

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

В условиях пандемии COVID-19 проблема резистентности штаммов стоит очень остро.

Органы мочевой системы и COVID-19

Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):727-732

- SARS-CoV-2 имеет специфическую трехмерную структуру белка, которая определяет его сильное сродство к рецепторам АПФ-2. Клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2.
- ↑ цитокинов, которые выделяются в мочу и/или экспрессируются в мочевом пузыре, и наличие СНМП у пациентов с коронавирусной инфекцией получили название в литературе – мочевые симптомы de novo или ассоциированный цистит COVID-19.

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, СНМП – симптомы **нижних** мочевых путей

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable

Органы мочеполовой системы могут быть подвержены высокому риску вирусной инвазии.

Несмотря на необычность проявления коронавирусной инфекции, схожие механизмы поражения клеток уротелия при вирусной и бактериальной инфекциях дают специалистам право думать о применении мер для патогенетически обоснованной профилактики развития воспалительной реакции в мочевых путях.

***E. coli* и патогенез ИМП и рецидивирующих ИМП (рИМП)**

Колонизация *E. coli* периуретральной и вагинальной областей



Восхождение в просвет мочевого пузыря и рост клеток *E. coli* в моче в виде планктона



Прилипание планктона к поверхности и взаимодействие с системой защиты эпителия мочевого пузыря



Формирование биопленки



Инвазия и репликация путем образования внутриклеточных бактериальных сообществ мочевого пузыря, где формируются покоящиеся внутриклеточные резервуары, находящиеся в уротелии



Колонизация почек и повреждение ткани хозяина с повышенным риском бактериемии/септицемии

Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. Front Microbiol. 2017 Aug 15; 8:1566

Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С.

Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. - М., 2020. - 110 с

Лечение острого неосложненного цистита:

- фосфомицин трометамол 3 г, однократно;
- фуразидин 100 мг 3 р/сут, 5 дней;
- нитрофурантоин 100 мг 3 р/сут, 7 дней.

Альтернатива:

- цефиксим 400 мг 1 р/сут, 5 дней;
- нифурател 200-400 мг 3 р/сут, 7 дней.

Профилактика рецидивов ИМП:

- поведенческая профилактика;
- питьевой режим;
- местная заместительная гормональная терапия в период климактерия;
- иммуноактивная профилактика;
- посткоитальная антибактериальная профилактика;

- фитопрепараты (сок клюквы);
- проантоцианидины;
- D-mannose;
- пробиотики;
- эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислотой, хондроитина сульфата (мало исследований).

EAU Guidelines

Фитотерапия (сок клюквы)

- Клюква содержит биологические активные вещества: полимерные фенолы, катехины и проантоцианидины, маннозу, которые могут оказывать бактериостатический эффект.
- Имеются данные о > 24 исследованиях эффективности клюквы с совокупным числом участников 4473.
- Американская урологическая ассоциация (AUA), Канадская урологическая ассоциация (CUA), Общество по уродинамике, женской тазовой медицине и урогенитальной реконструкции (SUFU) рекомендуют профилактику инфекций нижних мочевых путей препаратами клюквы (2019 г.).

Проантоцианидины

- РКИ показали эффективность 36 мг проантоцианидинов.
- Французское агентство санитарной безопасности продуктов питания (AFSSA) определило терапевтическую дозировку проантоцианидина – 36 мг.
- Проантоцианидины ингибируют синтез Р-фимбрий бактериальной клетки (маннозо-резистентная гемагглютинация); подавляют образование биопленок; изменяют pH мочи; ↑ образование мочи (мочегонный эффект).
- Полифенолы клюквы обладают противовоспалительным эффектом, ↓ С-реактивный белок и интерлейкины, ↑ синтез NO.

Ulrey RK, Barksdale SM, Zhou W, van Hoek ML. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Dec 16; 14:499

K Sujana, K Sai Tejaswini, S Sri Lakshmi. Cranberry fruit: An update review. *Int J Herb Med* 2016;4(3):05-08

Blumberg JB, Camesano TA et al. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr*. 2013 Nov 6;4(6):618-32

Lavigne JP, Vitrac X, Bernard L, Bruyère F, Sotto A. Propolis can potentialise the anti-adhesion activity of proanthocyanidins on uropathogenic *Escherichia coli* in the prevention of recurrent urinary tract infections. *BMC Res Notes*. 2011 Nov 29; 4:522

Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2357-60

C ↑ дозы проантоцианидинов линейно ↓ адгезия *E. coli*.

Maisuria VB, Okshevsky M, Déziel E, Tufenkji N. Proanthocyanidin Interferes with Intrinsic Antibiotic Resistance Mechanisms of Gram-Negative Bacteria. *Adv Sci (Weinh)*. 2019 May 28;6(15):1802333

Проантоцианидин препятствует внутренним механизмам устойчивости Грам (-) бактерий к АБ.

D-манноза - фармакокинетика

- Экзогенная D-манноза быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ.
- Моносахарид практически не метаболизируется в печени и без изменений попадает в кровеносную систему.
- Уже через 30-60 мин путем почечной фильтрации 90% поступившей D-маннозы оказывается

в мочевом пузыре.

- D-манноза не может быть превращена в гликоген и не накапливается в организме человека.
- Долгосрочное применение D-маннозы в концентрациях до 20% не оказывает влияния на метаболизм человека.

Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):527-37

Davis JA, Freeze HH. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Oct 3;1528(2-3):116-26

Rosen DA, Pinkner JS, Walker JN, Elam JS, Jones JM, Hultgren SJ. Molecular variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract. *Infect Immun*. 2008 Jul;76(7):3346-56

Международные рекомендации: пока накоплено недостаточно доказательных данных

- В плацебо-контролируемом слепом РКИ было показано, что суточная доза 2 г D-маннозы значительно превосходит плацебо и так же эффективна, как и 50 мг нитрофурантоина в профилактике ИМП.
- Совокупный относительный риск рИМП при применении D-маннозы в сравнении с плацебо составил 0,23, в сравнении с АБ – 0,39.
- В обоих исследованиях сообщалось о высокой комплаентности пациента.

EAU Guidelines on Urological Infections, 2019

Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis*. 2013 Dec;17(12):e1121-4

- ↓ уровня витамина D <15 нг/мл ↑ шанс ИМП в 4 раза у женщин в пременопаузе.
- Витамин D3 активирует выработку большего количества кателицидина и β-дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП.

Профилактика рецидивов ИМП

Уронекст® (Cran-Max - 500 мг (запатентованный концентрат из плодов клюквы), D-манноза - 2000 мг, витамин D3 - 1 мкг/400 МЕ*).

- Оригинальный препарат, не имеющий аналогов в России.
- Единственный в РФ зарегистрированный препарат с дозировкой D-маннозы 2000 мг.**
- Возможно применение у людей с СД, пациентов с постоянными мочеточниковыми дренажами, интермиттирующей катетеризацией и мочекаменной болезнью.

*20% от суточной потребности

**Данные IMS, май 2020 г.

Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014 Feb;32(1):79-84

Механизм действия препарата Уронекст®

- Проантоцианидины ингибируют синтез Р-фимбрий.
- D-манноза ингибирует адгезию пили 1-го типа.
- Витамин D3 отвечает за общий и местный иммунитет.

Комплексная терапия рИМП

Московское исследование

С 2020 г. в Клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» проводится многоцентровое проспективное КИ по изучению

эффективности и безопасности препарата Уронекст® в параллельных группах у женщин с частыми рецидивами цистита.

Дизайн исследования

Пациенты были разделены на 2 группы для получения комплексной терапии Уронекст® + монурал (n=50) или монурала (n=50).

Точки контроля: ВАШ, ACSS, бактериологическое исследование мочи, ОАМ.

ACSS – опросник симптомов острого цистита

Уронекст®: схема приема

- Стартовая терапия: монурал 3 г однократно.
- Курсовая терапия: Уронекст® по 1 саше 1 р/сут, 7 дней через 7 дней, курс – 3 мес.
- Рецидив: монурал 3 г однократно.

Препарат Уронекст® принимается во время еды 1 р/день, предварительно растворив содержимое саше в стакане воды (100 мл) комнатной t.

Предварительные результаты

В группе контроля в 4 раза чаще фиксировались рецидивы ИМП (82% по сравнению с 22% в группе пациентов, принимавших Уронекст®) и в 3 раза чаще – повторные рецидивы ИМП (18% по сравнению с 6% в группе пациентов, принимавших Уронекст®).

Предварительный вывод

Комплексная терапия и длительная профилактика ИМП с использованием препарата Уронекст® – залог длительной ремиссии и высокого качества жизни пациентов.

ВОПРОСЫ

Какую pH среду нужно поддерживать при лечении рецидивов ИМП?

Нужно поддерживать кислую среду. Проантоцианидины как раз влияют на pH среду мочи.

Если Уронекст® применяется 1 р/сут 7 дней + монурал однократно, что означает курс лечения в 3 мес.?

Уронекст® применяли в течение 3 мес. как профилактику ИМП с достаточно хорошим результатом. Должна быть длительная профилактика. Если пациент примет 1 порошок монурала и 7 дней пропьёт Уронекст®, то этого будет крайне недостаточно для лечения и профилактики рецидивов ИМП.