

# не антибиотиком единым

Альтернативные подходы к лечению инфекций мочевых путей



Авторы: Ирина Михайловна **Ордянец**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Сергей Александрович **Дьяконов**, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Изучение отдельной ветви акушерства и гинекологии, **урогинекологии**, — насущная необходимость для современных клиницистов. Многие урологические нарушения преимущественно «атакуют» женский организм, и в первую очередь это верно для многочисленных **воспалительных заболеваний** мочевогоделительной системы. При этом проблема лечения инфекций мочевых путей (ИМП), в том числе рецидивирующих, неотделима от бича современной медицины — **антибиотикорезистентности**.

**Н**аиболее частый возбудитель ИМП — уропатогенная *Escherichia coli* — обладает многочисленными факторами вирулентности и устойчивости к антибактериальным препаратам. Поводом для тревоги становятся всё более частое выявление мультирезистентных представителей этого вида, обладающих **β-лактамазами расширенного спектра** — эти ферменты обеспечивают устойчивость бактерии к пенициллинам, цефалоспорином I–III поколений и монобактамам.

Неприятные сюрпризы уропатогенной *E. coli* для микробиолога, лечащего врача (и пациентки!) этим не ограничиваются: содержащие гены β-лактамаз расширенного спектра **плазмиды** нередко кодируют и **факторы устойчивости** к фторхинолонам, аминогликозидам, сульфаметоксазолу/триметоприму, тетрациклинам, хлорамфениколу<sup>1</sup>...

Устойчивость  
«главного»  
уропатогена

Весьма актуален поиск эффективных **альтернативных стратегий** лечения ИМП, основанных не только на назначении антибиотиков<sup>2,4</sup>. Большинство экспертов полагают, что **потенциал фитотерапии** при острых и рецидивирую-

щих ИМП ещё далеко не исчерпан<sup>7</sup>. Несомненный интерес представляет использование давно известных **биологически активных веществ**, для которых описаны новые свойства, позволяющие помешать кишечной палочке колонизировать мочевой пузырь.

Спектр возможных вмешательств весьма широк — от назначения локальной гормональной **терапии эстрогенами** при генитоуринарном менопаузальном синдроме (ГУМС)<sup>10</sup> до **интравезикальной инстилляции** гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в ситуации многократного повторения эпизодов ИМП<sup>11</sup>.

Тем не менее, альтернативным стратегиям лечения ИМП принадлежит в первую очередь вспомогательная роль. Согласно многочисленным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, **рационально подобранные** «старые» антибактериальные средства сохраняют свои позиции в качестве препаратов первой линии терапии\*.

Впрочем, успех «классических» антимикробных стратегий лечения ИМП напрямую зависит от распространённости резистентных возбудителей. Так, ситуацию в Швеции можно считать близкой к идеальной — согласно опу-

\* Ордянец И.М., Дьяконов С.В. Лечение неосложнённых инфекций мочевых путей в эру антибиотикорезистентности // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2018. — №4 (19). — С. 60–64.

бликованным в 2019 году результатам исследования культур уропатогенных *E. coli*, полученных от 304 взрослых амбулаторных пациенток с ИМП, 80% изолятов оказались чувствительными ко всем тестируемым противомикробным веществам<sup>12</sup>.

Несомненно, этот успех шведской медицины — следствие **большой осмотрительности** при назначении антибиотикотерапии: резистентность уропатогенных *E. coli* чётко ассоциирована с использованием каких-либо антибактериальных препаратов в течение года перед обращением за медицинской помощью по поводу ИМП (ОШ 4,97; 95% ДИ 2,04–12,06)<sup>12</sup>. Тем не менее, скандинавская ситуация — **скорее исключение**, чем правило: в антимикробной «войне на истощение» не обошлось без потерь.

[ Чувствительность кишечной палочки к ципрофлоксацину в субпопуляции взрослых составила всего 60,6% — это наглядная иллюстрация неблагоприятных последствий бесконтрольного самолечения. ]

Опубликованные в 2019 году результаты глобального обзора резистентности уропатогенной *E. coli* к антибиотикам демонстрируют падение роли популярной в мире **комбинации** для лечения неосложнённых ИМП сульфаметоксазол/триметоприм: в европейских странах к ней резистентны от 14,6 до 60% изолятов этих бактерий. Пошатнулось и положение широко используемого **сочетания** амоксициллин/клавуланат: если в Германии к нему устойчивы всего 5,3% кишечных палочек — возбудителей ИМП, то во Франции этот показатель достигает 37,6%<sup>13</sup>.

Широкое использование **фторхинолонов**, и в особенности ципрофлоксацина (весьма популярного препарата для самолечения при любых инфекционных заболеваниях и в нашей стране), также привело к ожидаемым результатам — в развитых странах к ним устойчивы от 5,1 до 32% штаммов наиболее частого возбудителя ИМП. Тенденция к исключению фторхинолонов из европейских гайдлайнов по терапии ИМП была отмечена исследователями ещё в 2013

году<sup>14</sup>. В **развивающихся странах** положение ещё хуже — одним из последствий массового производства дешёвых препаратов-дженериков этого класса стала устойчивость к ним от 55,5 до 85,5% уропатогенных *E. coli*<sup>13</sup>.

Насколько актуальна проблема антибиотикорезистентности возбудителей ИМП для **российской медицины**? В ответе на этот вопрос могут помочь итоги крупного многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2018», посвящённого оценке устойчивости возбудителей внебольничных ИМП в 24 городах нашей страны (32 медицинских центра)<sup>15</sup>.

По итогам изучения 1052 изолятов микроорганизмов *Enterobacterales* более 70% возбудителей внебольничных ИМП представлено *E. coli*. **Наименьшая (ниже 80%)** чувствительность этих

бактерий во всех субпопуляциях пациентов (взрослые, беременные или дети и подростки) была отмечена для ампициллина, амоксициллина/клавуланата и триметоприма/сульфаметоксазола. Крепкие позиции в качестве **препаратов первой линии** для перорального приёма сохранили «ветераны» фосфомицин и нитрофурантоин, высокую активность продемонстрировали средства резерва, однако нельзя рассчитывать, что столь благоприятная ситуация сохранится надолго.

Чувствительность *E. coli* к ципрофлоксацину в субпопуляции взрослых составила всего 60,6% — это наглядная иллюстрация неблагоприятных **последствий бесконтрольного самолечения**. Картину для этого фторхинолона скрашивают лишь достигшие 80% аналогичные показатели для беременных, а также детей и подростков. Российские эксперты пришли к выводу, что итоги исследования «ДАРМИС-2018» указывают на **рост резистентности к большинству антимикробных препаратов** у внебольничных штаммов *Enterobacterales*, в част-

ности *E. coli*. Действительно, частота синтеза кишечными палочками β-лактамаз расширенного спектра составила 27% у взрослых, 8,6% — у беременных и 23,5% — у детей и подростков.

## Ещё одна «женская проблема»

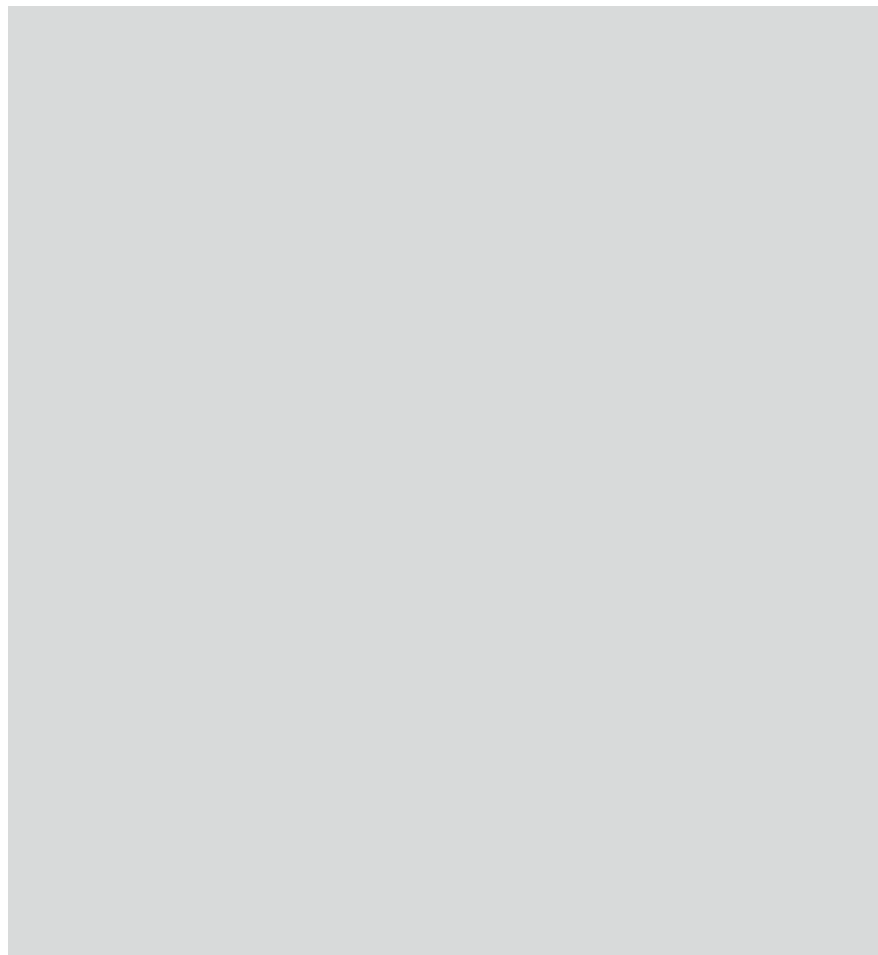
Результаты исследования «ДАРМИС-2018» весьма актуальны для российских акушеров-гинекологов и их пациенток, поскольку 1004 из 1161 (86,5%) участника исследования были женского пола. Несомненно, это не случайность: известно, что представительницы прекрасной половины человечества гораздо чаще страдают ИМП. Впрочем, в 2014 году американские эксперты Общества исследования здоровья женщин (Society for women's health research, SWHR) свели воедино известные данные о распространённости уро- и нефрологических нарушений и пришли к выводу, что это справедливо и для **многих других заболеваний** мочевыделительной системы<sup>16</sup>.

- 53% женщин перенесут в течение жизни как минимум одну ИМП.
- От 25 до 44% из них ежегодно страдают ИМП.
- У 3% наблюдают три и более рецидива ИМП в течение полугода от инфицирования.
- 24% женщин в возрасте 18–44 лет страдают эпизодами **недержания мочи**.
- Более 3 млн американок болеют **интерстициальным циститом**.
- Около 5% женщин к возрасту 70 лет переболели или болеют **нефролитиазом**.
- Риск **рака мочевого пузыря** у женщин выше, чем у мужчин на 25–50%.
- Вышеупомянутое онкозаболевание — 10-е по частоте у женщин.
- При этом почечноклеточный рак\* занимает 8-е место.

**Причинно-следственные связи** между ИМП и иными, нередко смертельно опасными заболеваниями остаются предметом научных **дискуссий**. Так, большинство специалистов едины во

\* Чаще встречаются у мужчин.

Инфографика  
69-02



[ Исследователями описан протективный эффект эстрогенов в отношении уротелия: вследствие неизбежной гипоэстрогении в пери- и постменопаузе ИМП выступают в качестве важного компонента ГУМС. ]

мнении, что рецидивирующий цистит, в особенности в периоде постменопаузы, ассоциирован у пациенток с риском рака мочевого пузыря. Впрочем, многочисленные неблагоприятные последствия женских ИМП не ограничиваются только медицинскими проблемами — это и социально-экономические потери, и ухудшение качества жизни в целом.

Почему женская мочеполовая система — излюбленная мишень возбудителей ИМП? Долгое время основным объяснением этого факта служили анатомические различия между полами, но в последние годы особое значение придают половым особенностям клеточных популя-

ций мочевых путей. В частности, высказано предположение, что макрофаги женщин хуже «мужских» обеспечивают защиту слизистых оболочек от возбудителей ИМП<sup>19</sup>.

Исследователями описан протективный эффект эстрогенов в отношении уротелия — но это означает, что вследствие неизбежной гипоэстрогении в пери- и постменопаузе ИМП выступают в качестве важного компонента ГУМС. Этому способствуют структурные и «микробиологические» изменения в мочеполовом тракте — вплоть до несостоятельности мышц тазового дна<sup>20</sup>. Даже если перинеальные анатомические

нарушения не выражены, сопряжённые с гипоэстрогенией увеличение объёма остаточной мочи и изменения микробиома влагалища служат самостоятельными факторами риска рецидивов ИМП<sup>21</sup>.

Отдельную опасность для мочевых путей представляет ожирение у пожилых женщин — в одном клиническом исследовании было показано, что около половины пациенток с рецидивами ИМП в постменопаузальном периоде страдают и этой эндокринной проблемой. Указанная ассоциация была статистически значимой (ОШ 4; 95% ДИ 3,2–4,61;  $p=0,001$ )<sup>22</sup>.

В условиях роста устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам терапия каждой пациентки с ИМП может оказаться неожиданно сложной клинической задачей. Реально ли обеспечить как лечение острого цистита, так и эффективную профилактику рецидивов ИМП — в особенности у женщин в постменопаузе — без использования антибиотиков?

## Фитотерапевтическая клюква

Клюквенный сок — хорошо известное традиционное средство для борьбы с ИМП. Входящие в состав этой ягоды биологически активные полифенолы — проантоцианидины — обладают многочисленными полезными для организма свойствами: антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и даже противоопухолевыми; они также участвуют в процессах репарации ДНК. При лечении ИМП клиническое значение имеет угнетение этими веществами прикрепления уропатогенных *E. coli* к эпителию мочевого пузыря<sup>27</sup>.

Точные механизмы этого эффекта в настоящее время служат предметом исследований. Большое значение придают связыванию проантоцианидинов с пилиями типа P — важными факторами вирулентности уропатогенных *E. coli* — или модификации структуры последних<sup>28</sup>. Специалисты также установили наличие антиагрегивного эффекта клюквенных полифенолов и в отношении менее распространённых возбудителей ИМП — *P. mirabilis*<sup>29</sup> и *Enterococcus faecalis*<sup>30</sup>.

В недавних работах экстракт клюквы повлиял и на функцию пилей типа 1<sup>31,32</sup>; он также **подавляет формирование биоплёнок** уропатогенных кишечных палочек<sup>34</sup>. Возможно, эти эффекты обусловлены и другими веществами в составе ягоды<sup>35</sup>. Впрочем, и проантоцианидины преподносят новые «сюрпризы» исследователям — в 2019 году было показано, что они влияют на экспрессию генов, ответственных за синтез факторов вирулентности и β-лактамаз у цефалоспорин-резистентного штамма *E. coli*<sup>36</sup>.

Подтверждён ли выявленный в лабораторных условиях **положительный эффект проантоцианидинов** в клинической практике? SP уже писал о неоднозначных результатах Кокрейновского систематического обзора 2012 года<sup>38</sup>, которые **поставили под сомнение** эффективность продуктов клюквы в терапии ИМП\*. С тех пор он не обновлён, но более «свежий» (2017) метаанализ показал, что полученные из этой ягоды средства обеспечивают **снижение риска рецидива ИМП на четверть** (ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,98; индекс гетерогенности I<sup>2</sup>=54%). Впрочем, авторы подчеркнули необходимость дальнейших исследований хорошего качества с большей выборкой пациенток<sup>39</sup>.

При анализе клинических результатов исследований использования продуктов клюквы в лечении и профилактике ИМП нередким препятствием становится **проблема стандартизации**, общая для всей сферы фитотерапии<sup>40</sup>. Добавки с экстрактом этой ягоды, соки и морсы нередко содержат разную массу проантоцианидинов. Более того, фармакокинетические особенности соединений этой группы **изучены недостаточно**, и нельзя исключить возможность разрушения активных соединений при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Исследователи подчёркивают большое значение **стандартизации и контроля качества** при разработке продуктов клюквы медицинского назначения<sup>42</sup>. Только при **строгом дозировании** проантоцианидинов возможно будет получить чёткий ответ в критериях доказательной медицины о возможностях этих средств при лечении пациенток с ИМП<sup>43</sup>.

Некоторые специалисты считают, что успех при лечении пациенток с ИМП сможет обеспечить применение **высоких доз** проантоцианидинов<sup>44</sup>. В частности, в Канаде было организовано двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) использования стандартизированной суточной дозы 37 мг проантоцианидинов (по сравнению с 2 мг) в целях предотвращения рецидивов ИМП<sup>45</sup>. Его результаты станут весьма интересными для специалистов в сфере фитотерапии.

## Многогранный «витамин»

Биологически активное вещество, известное как витамин D, скорее надлежит классифицировать как **D-гормон**. Изначально его функцией считали в первую очередь поддержание обмена кальция в костной ткани, но теперь известно: он уча-

\* Соловьёва А.В., Ипастова И.Д. Клюква в борьбе с мочевыми инфекциями. Доказательная медицина или традиционный эмпиризм? // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2018. — №2 (45). — С. 95–98.

## Антагонист фимбрий

Факторы вирулентности уропатогенных *E. coli* весьма многочисленны, но пиллям типа 1 принадлежит особое место. Эти длинные тонкие белковые поверхностные структуры кишечной палочки, «увенчанные» **аггезинами FimH**, обеспечивают колонизацию мочевого пузыря и персистенцию бактерий в уретели, в том числе за счёт формирования биоплёнок<sup>47</sup>. Эти фимбрии — **удачная мишень** для альтернативных стратегий лечения ИМП, позволяющих избежать назначения антибиотиков<sup>48</sup>.

При попадании уропатогенных *E. coli* в мочевые пути пили типа 1 связываются с **богатыми маннозой рецепторами** уретелия. Тем не менее, если этот углевод в свободном состоянии **успевает соединиться** с адгезином FimH, «заклеивая» его, **указанные фимбрии оказываются бесполезными** для патогена.

Этот эффект хорошо проверен в клинической практике: опубликованный в июне 2020 года систематический обзор и метаанализ подтвердил наличие **протективного эффекта** D-маннозы (наиболее распространённой в природе формы) в отношении рецидивов ИМП у взрослых женщин по сравнению с плацебо (ОР 0,23; 95% ДИ 0,14–0,37; I<sup>2</sup>=0%). Результаты были сопоставимы и при сравнении с антибиотиками (ОР 0,39; 95% ДИ 0,12–1,25; I<sup>2</sup>=88%)<sup>49</sup>.

Манноза — изомер глюкозы, но в отличие от виноградного сахара её характеристики долгое время не служили предметом внимательного изучения биохимиков. Она оставалась «в тени» сахарозы, фруктозы, лактозы... Исследователи даже заподозрили наличие у неё бактерицидных или бактериостатических свойств **истинного антибиотика**, дополнительно воздействующего на кишечную палочку изнутри.

Впрочем, в январе 2020 года итальянские специалисты **не подтвердили** влияния этого углевода на метаболические процессы *E. coli* и на собственно формирование пилей типа 1 — как выяснили авторы работы, «заклеивания» FimH достаточно для обеспечения биологического эффекта<sup>50</sup>.

Изучение маннозы и её производных в борьбе с ИМП продолжается. Исследователи отмечают ещё одну возможную биологическую роль этих соединений в организме человека — резервуаром уропатогенных *E. coli* служит кишечник, и эти полезные углеводы способны **селективно предотвратить колонизацию** ЖКТ этими возбудителями<sup>51</sup>.

Специалисты рассматривают комбинацию **проантоцианидинов и маннозидов** как весьма перспективную при лечении пациенток с ИМП<sup>53</sup>. Сочетание влияния этих соединений на пили типов Р и 1 соответственно обеспечивает **более эффективную блокаду** этих факторов вирулентности и предотвращает прогрессирование заболевания по сравнению с изолированным «выключением» одной или другой группы фимбрий.



ствует в процессах клеточной пролиферации, функционировании репродуктивной и иммунной систем, влияет на свойства кровеносных сосудов и кожи<sup>59</sup>. Его недостаток может способствовать развитию инфекционных заболеваний, и ИМП — не исключение.

[ Известно, что витамин D индуцирует локальную выработку антимикробного пептида кателицидина и способствует усилению защитных функции эпителия мочевого пузыря в отношении уропатогенных *E. coli*. ]

В 2019 году были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа китайских специалистов, включившего девять клинических исследований ассоциации D-дефицита и ИМП (n=1921). Низкие концентрации витамина D были ассоциированы с **троекратным повышением риска** ИМП (ОШ 3,01; 95% ДИ 2,31–3,91;

$I^2=49,5\%$ ), при этом в субпопуляции детей эта зависимость оказалась ещё более значимой (ОШ 4,78; 95% ДИ 3,08–7,44)<sup>60</sup>.

Протективные механизмы витамина D в уротелии продолжают изучать. Установлено, что это соединение инду-

цирует локальную выработку антимикробного пептида кателицидина<sup>61</sup>. Кроме этого, по итогам опубликованной в 2020 году работы исследователи предполагают, что D-гормон способствует синтезу белков плотных межклеточных контактов, что **усиливает защитные функции** эпителия мочевого пузыря в отношении уропатогенных *E. coli*<sup>62</sup>.

В иранском клиническом исследовании использование витамина D в дозе 1000 МЕ/сут на протяжении 6 мес для профилактики рецидива ИМП в педиатрической практике не позволило добиться снижения частоты эпизодов заболевания по сравнению с плацебо. Авторы проведенной работы предполагают, что успех может обеспечить **повышение дозы и продолжительности** введения D-гормона<sup>63</sup>.

Определённым подтверждением этому служат результаты РКИ норвежских специалистов, использовавших у взрослых пациентов с предиабетом витамин D дозу 20 000 МЕ/нед в течение пяти лет: частота ИМП у получавших препарат была **значимо ниже** по сравнению с группой плацебо<sup>64</sup>. Впрочем, подход с включением D-гормона в состав комбинированных средств для лечения ИМП может оказаться более эффективным — и требующим меньших временных затрат.



Стратегия и тактика лечения ИМП в третьем десятилетии XXI века будут уточняться на основании результатов масштабных исследований микробиома мочевых путей в норме и при заболеваниях<sup>65</sup>. Тем не менее, уже сейчас ясно — только **строгий мониторинг** использования антибактериальных препаратов позволит сохранить значение антибиотиков при ИМП на протяжении максимально длительного времени.

Ещё одна возможность отсрочить наступление постантибиотиковой эры — использование альтернативных методов борьбы с инфекционными заболеваниями, в том числе фитотерапия. Это направление развивается с помощью современных научных достижений, обеспечивающих стандартизацию полученных средств. Специалисты не исключают и **использования нанотехнологий** для улучшения биодоступности активных веществ, полученных из растений<sup>67</sup>. Впрочем, все предлагаемые подходы к лечению ИМП подлежат столь же строгой проверке эффективности, как и введение синтетических антибактериальных препаратов. **SP**

## Острота проблемы

Профилактика рецидивирующих ИМП — важнейший аспект урогинекологии, но при этом не стоит упускать из виду проблему **острого неосложнённого цистита**, способного принести пациенткам немало неудобств. Согласно опубликованным в 2018 году итогам опроса российских урологов, единства во взглядах на лечение этого заболевания пока нет<sup>56</sup>.

Обычно при остром цистите назначают антибиотикотерапию. К сожалению, с течением времени рост устойчивости возбудителей ведёт к всё **более частым «промахам»** при эмпирическом подборе антимикробного препарата. В этой ситуации растёт значение иных подходов к лечению ИМП.

Возможной альтернативой антибиотикам как при остром цистите, так и в целях профилактики рецидивов может стать продукт «Уронекст» (БАД) с коротким 7-дневным курсом приёма. Форма саше позволяет ускорить всасывание продукта и его действие, а также даёт дополнительную водную нагрузку, что так важно для «вымывания» патогенов из мочевого пузыря. В состав продукта входят проантоцианидины клюквы в **стандартизированном количестве** (36 мг), витамин D<sub>3</sub> и D-манноза (2 г). Экстракт клюквы не просто стандартизирован по количеству проантоцианидинов, но и имеет запатентованную форму высвобождения молекул клюквы. Это **препятствует разрушению** активных компонентов в кислой среде желудка и позволило увеличить биодоступность в 2 раза.

Нужно отметить, что эффективность этой дозы углевода была подтверждена в рамках РКИ с ежедневным назначением 2 г D-маннозы в целях **профилактики рецидивов ИМП**<sup>57</sup>. Авторы обновлённого (2020) руководства по лечению инфекций мочевых путей Европейской ассоциации урологов (European association of urology, EAU) советуют **продолжить работу** в этом направлении<sup>58</sup>.

Библиографию см. на с. 90–94.