

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.61/.62-002-002.7

*Ю.А. Винник, А.Ю. Воронай**Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический центр***ПУТИ ПЕРСИСТИРОВАНИЯ УРОПАТОГЕННОЙ ФЛОРЫ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Очень часто уропатогенная инфекция присутствует в персистирующих, часто рецидивирующих, устойчивых к антибиотикотерапии формах. Устойчивость к терапии, по всей видимости, связана с внутриклеточным персистированием. Существует необходимость в разработке новых диагностических и лечебных методик, позволяющих выявить больных с осложнёнными инфекциями мочевых путей и успешно их лечить.

Ключевые слова: инфекции, уропатогенная флора, мочевые пути, персистирование.

Инфекции мочевого тракта представляют собой наиболее часто встречаемое явление среди амбулаторных больных и больных стационаров. Тем не менее, проблема их лечения остаётся нерешённой ввиду частого рецидивирования и больших финансовых затрат. Недавно проведённые исследования на примере наиболее частых возбудителей мочевых инфекций – *E. Coli* – показали, что здесь замешаны молекулярные и генетические факторы, играющие очень важную роль в возникновении персистенции и рецидивирования инфекций [1, 2].

Как известно, уропатогенные штаммы *E. Coli* в 90 % случаев вызывают инфекционные процессы мочевого тракта различной степени тяжести. В Огайо (США) на базе урологического отделения Всенационального детского госпиталя совместно с Центром микробного патогенеза было проведено исследование. У женщин, больных острым и хроническим циститом, а также пиелонефритом, была выделена кишечная палочка. Среди уропатогенных штаммов кишечной палочки наиболее распространены были носители антигенов O1, O2, O4, O6, O7, O8,

O16, O25 и 75. Было выделено два изолята пиелонефрита CFT073 (O6:K2:H1) и 536 (O6:K15:H31) и один – цистита UTI89 (O18:K1:H7). Эти штаммы содержали α -гемолизин, цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF1), системы модификации липополисахаридов, вирулентные капсульные антигены, аэробактин и энтеробактин, протеазы, различные типы ворсинок 1, P, S, и F1C [2–4].

Согласно современным взглядам, развитию осложнённых инфекций мочевых путей способствуют такие факторы, как уростаз, обусловленный обструкцией, различные анатомические аномалии мочевых путей, функциональные нарушения уродинамики (нейрогенный мочевой пузырь, атония мочевого пузыря), а также состояние иммунитета макроорганизма. Сама моча представляет собой агрессивную среду для всех уропатогенов, так как содержит соединения аммония [4, 5]. К тому же, когда бактериальные агенты взаимодействуют с клеточной стенкой уротелиоцитов, они автоматически запускают каскад иммунных реакций, направленных на уничтожение агентов. Вза-

© Ю.А. Винник, А.Ю. Воронай, 2013

имодействие происходит путём активации TOLL-подобных рецепторов, что приводит к выделению большого количества биоактивных веществ, в основном интерлейкинов, в том числе IL-8. Происходит активация макрофагов и комплемент системы. В неотложных случаях происходит эксфолиация [2, 6, 7].

До недавнего времени оставался спорным и малоизученным вопрос о возможности проникновения и паразитирования бактериальных клеток внутри уротелиоцита. Бактериальная инфекция путём проникновения внутрь клетки поверхностного эпителия мочевого тракта решает множество проблем одновременно. Прежде всего уклоняется от воздействия кислой среды и осмолярности мочи, находит защиту внутри клетки от фагоцитов и антител, получает доступ к внутриклеточным питательным веществам. Флуоресцентное исследование образцов мочевого пузыря, заражённых уропатогенами крыс, показало наличие внутриклеточного паразитирования [2, 7, 8]. Специалисты воссоздали интересную доказательную модель бактериальной инвазии, которая разделена на четыре стадии. После инвазии уротелиальной клетки свободные группы неподвижных бактериальных телец быстро проникают внутрь уротелиальной клетки мочевого пузыря. Последующие формы развития представляют собой плотно упакованные коккоподобные бактерии, демонстрирующие способность образовывать биоплёнку с более медленным ростом. Далее внутриклеточные бактерии становятся волокнистыми. И, в конечном итоге, внутриклеточные коккообразные бактериальные клетки становятся подвижными жгутиковыми формами, которые свободно покидают уротелиальную клетку, последняя разрушается. Вновь вышедшие бактерии могут снова внедряться в новую клетку. Такой путь

является каскадным и может повторяться множество раз, что приводит к инфицированию более глубоких слоев уротелиальных клеток после эксфолиации поверхностных [1, 9, 10]. Как показывают недавние исследования, практически все штаммы уропатогенов, выделенные от женщин с воспалительными процессами мочевых путей, демонстрируют способность к образованию внутриклеточных форм, разница состоит только в способности к персистенции [1, 5, 11].

Учитывая способность ряда уропатогенов к внутриклеточной кумуляции, назначение ряда антибиотиков даже в концентрациях, в несколько раз превышающих минимальную подавляющую концентрацию в моче, будет бесполезным. Стерильная моча ещё не исключает наличие латентного внутриклеточного персистенции [1, 12, 13]. Поэтому мы считаем необходимым назначение антибиотиков, хорошо накапливающихся внутри уротелиоцитов в достаточных концентрациях. Как показывает опыт, применение трёхдневного перорального курса антибиотика при латентной внутриклеточной инфекции часто оказывается недостаточным для эрадикации возбудителя.

Выводы

Наиболее сложным вопросом на данном этапе является отработка критериев, позволяющих отличить пациентов с высоким риском развития мочевой инфекции от пациентов с неосложнённой инфекцией. Нужны новые диагностические и лечебные подходы, основанные на генетических факторах, состоянии иммунитета и факторах бактериальной вирулентности. Всё это позволит выявлять пациентов с высоким риском возникновения мочевой инфекции и избежать необдуманного назначения антибиотиков у пациентов с низким риском.

Список литературы

1. *Wiles T. J.* Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* / T.J. Wiles, R.R. Kulesus, M.A. Mulvey // *Exp. Mol. Pathol.* – 2008. – Vol. 85. – P. 11–19.
2. *Hatt J. K.* Role of bacterial biofilms in urinary tract infections / J. K. Hatt, P. N. Rather // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 322. – P. 163–192.
3. *Macejko A. M.* Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy / A.M. Macejko, A.J. Schaeffer // *Urol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 34. – P. 35–42.
4. *Lapides J.* Configuration of urethral lumen during peristalsis / J. Lapides, R. T. Woodburne // *Urology.* – 1972. – Vol. 108. – P. 234–237.

5. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization / M. C. Ottolini, C. M. Shaer, H. G. Rushton [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127. – P. 368–372.
6. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization / B. Zegers, C. Uiterwaal, J. Kimpen [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 2365–2370.
7. *Whalley P.* Bacteriuria of pregnancy / P. Whalley // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1967. – Vol. 97. – P. 723–738.
8. Covert bacteriuria in schoolgirls in Newcastle upon Tyne: a 5-year follow-up. Newcastle Covert Bacteriuria Research Group // *Arch. Dis. Child.* – 1981. – Vol. 56. – P. 585–592.
9. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: Natural history / T. A. Schlager, S. Dilks, J. Trudell [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 126. – P. 490–496.
10. *Boscia J. A.* Asymptomatic bacteriuria in elderly persons: treat or do not treat? / J.A. Boscia, E. Abrutyn, D. Kaye // *Ann. Intern. Med.* – 1987, May. – Vol. 106 (5). – P. 764–766.
11. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: Insights into the genetics of urinary tract infections / B. Ragnarsdottir, H. Fischer, G. Godaly [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 38. – Suppl. 2. – P. 12–20.
12. Novel management of urinary tract infections / D.W. Storm, A.S. Patel, S.A. Koff, S.S. Justice // *Curr. Opin. Urol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 328–333.
13. *Hunstad D.A.* Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic *Escherichia coli* / D.A. Hunstad, S.S. Justice // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 64. – P. 203–221.

Ю.О. Вінник, А.Ю. Воронай

ШЛЯХИ ПЕРСИСТУВАННЯ УРОПАТОГЕННОЇ ФЛОРИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Дуже часто уропатогенна інфекція присутня в персистуючих, часто рецидивуючих, стійких до антибіотикотерапії формах. Стійкість до терапії, скоріше за все, пов'язана з внутрішньоклітинним перситуванням. Існує необхідність у розробці нових діагностичних і лікувальних методик, які дозволяють виявити хворих з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів і успішно їх лікувати.

Ключові слова: інфекції, уропатогенна флора, сечові шляхи, перситування.

Yu. A. Vinnik, A. Yu. Voropay

WAYS OF PERSISTENCE OF URINARY TRACT INFECTIONS

It's common, that urinary tract infections exist in persistent, often recurrent, antibiotic resistant forms. Treatment resistance is likely to have connection with intracellular persistence. We have the great necessity to work out the new diagnostic and curative methods, which could permit us to find out patients with complicated infections and cure them successfully.

Key words: infections, uropathogenic flora, urinary tract, persistence.

Поступила 30.01.13