

# Альтернативный подход к антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей у беременных

На сегодняшний день применение препаратов растительного происхождения привлекает все больше внимания врачей разных специальностей. Однако в этой статье речь пойдет о роли фитопрепаратов в лечении инфекционных заболеваний в акушерской практике. Эти вопросы были рассмотрены в докладе «Современный взгляд на профилактику и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных», представленном на конференции «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине» доктором медицинских наук, профессором ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Ириной Анатольевной Жабченко.



И.А. Жабченко

— В популяции женщин репродуктивного возраста частота инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) составляет 2-15%. При этом у беременных ИМВП является наиболее частым осложнением и встречается в 4-18% случаев. ИМВП увеличивают риск преждевременных родов, плацентарной дисфункции, преждевременного разрыва околоплодных оболочек и хориоамнионита, а также риск развития инфекционных осложнений в послеродовом или послеоперационном периоде. Кроме того, не следует забывать о высоком риске рождения недоношенных или функционально незрелых детей, а также детей с синдромом внутриутробной задержки развития и признаками внутриутробного инфицирования. В последние десятилетия было доказано, что ИМВП во время беременности являются одной из основных причин возникновения у детей гипертензивных расстройств, врожденных пороков, задержки интеллектуального развития и детского церебрального паралича.

Основным источником ИМВП является проявление аутоагрессии собственной микробной среды: микрофлоры, которая колонизирует периуретральный участок. Возбудители ИМВП преимущественно принадлежат к семействам энтеробактерий — *E. coli* (~80%) и коагулазонегативных стафилококков. Второе место занимает *Staphylococcus saprophyticus* (≤10%), значительно реже встречается *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. и грамположительная флора (стрептококки групп В и D, *Staphylococcus epidermidis*).

Стоит отметить, что беременность является фактором развития или активации как неосложненных, так и осложненных инфекций, к которым относится бессимптомная бактериурия (ББУ) — самое распространенное проявление ИМВП. Как следует из определения, ББУ характеризуется бактериальной колонизацией МВП без выраженной клинической симптоматики и во время беременности ассоциируется с высоким риском развития пиелонефрита (28% vs 1,4% у небеременных).

Основным критерием диагностики данного заболевания является наличие какого-либо микроорганизма в количестве  $>10^5$  единиц в 1 мл мочи (исследования проводят с интервалом  $\geq 24$  ч). При этом только у 1-2% беременных, у которых был диагностирован отрицательный результат бактериологического исследования мочи во время первого визита к гинекологу, в дальнейшем развилась острая ИМВП.

Своевременное эффективное лечение ББУ является безоговорочной необходимостью для снижения риска развития осложненных форм ИМВП, а на ранних сроках беременности позволяет предупредить не только развитие пиелонефрита в 70-80% случаев, но и в 5-19% — невынашивание беременности.

Отдельным пунктом следует выделить роль иммунологического фактора в хронизации инфекционных процессов в МВП, особенностями которой являются:

- ИМВП могут активизировать процесс аутоенсибилизации;
- возможны перекрестные реакции *E. coli* и антигенов ткани почек при пиелонефрите;
- при латеральном течении хронического пиелонефрита наблюдаются значительные нарушения иммунореактивности (количественный и качественный дефицит Т-клеточного звена иммунитета).

Поскольку беременность сама по себе является иммунодефицитным состоянием, она может способствовать усугублению вышеописанных нарушений и активных проявлений ИМВП.

Немаловажной остается проблема резистентности возбудителей данной патологии к лекарственным препаратам. Так, в США ежегодно регистрируется до 2 млн случаев заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий, что дополнительно увеличивает материальные затраты на обеспечение медицинской помощи примерно до 20 млрд долларов. В Европе ежегодно около 25 тыс. смертей связаны с инфекциями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами бактерий, а общие затраты на лечение составляют около 1,5 млрд евро (Европейское агентство лекарственных средств — ЕМА; Европейский центр профилактики и контроля заболеваний — ECDC, 2014). И это при том, что количество новых антибактериальных препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, неуклонно уменьшается. В связи с этим следует помнить, что в ряде случаев при неосложненных формах ИМВП достаточно устранить выраженное воспаление и предоставить возможность организму самому справиться с инфекцией.

Одним из основных механизмов развития антибиотикорезистентности является

способность бактерий формировать биопленки — очаг инфекции, состоящий как из одного вида бактерий, так и из сообщества разных видов, которые имеют свою структуру, принципы жизнедеятельности и жизнеобеспечения, а также системы защиты от организма хозяина и антимикробных средств. К примеру, *E. coli* в исследованиях *in vitro* в 63% случаев демонстрировала способность формировать биопленки (P. Subramanian et al., 2012). Основная проблема биопленок заключается в том, что в их глубоких слоях микроорганизмы могут выдерживать дозы антибиотиков, в десятки и сотни раз превышающие терапевтические концентрации. Что касается *E. coli*, то данный штамм способен отделяться от биопленки, увеличивая гидрофильность своей поверхности и тем самым уменьшая чувствительность к антибактериальным средствам.

Развитие резистентности имеет множество механизмов, среди которых следует выделить следующие:

- генетические: приобретение новой генетической информации, изменение экспрессии собственных генов;
- биохимические: модификация мишени воздействия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта».

Локализация кодирующих генов также лежит в основе формирования резистентности и определяет ее эпидемиологию:

- плазмидная — быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности;
- хромосомная — распространение резистентного клона.

В свою очередь биопленки способствуют образованию резистентности посредством:

- феномена кворумной сигнализации (quorum sensing);
- разных видов миграции: пульсирования, вращения по поверхности, выкидывания бактерий или потока из биопленки, а также отщепление части сформированной биопленки.

Также следует отметить, что *E. coli* является не только самым распространенным возбудителем ИМВП, но и одним из наиболее приспособленных к развитию антибиотикорезистентности. Данный микроорганизм в отличие от остальных лучше приспособлен к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя ряд генов, индуцируемых мочей. Прикрепление *E. coli* к уроэпителию осуществляется благодаря адгезинам, оформленным в виде ворсинок (фимбрий/пилей 1-го типа). При взаимодействии с манозными радикалами уроплакинов (мукозальных гликопротеинов мочевого пузыря) фимбрии 1-го типа инициируют внутриэпителиальную инвазию бактерий,

что способствует персистенции *E. coli* и, как следствие, частым рецидивам инфекции.

При определении особенности инфекционных процессов в МВП следует помнить, что к ним присоединяются органы и системы, в норме неимеющие микрофлоры. В этом случае, в отличие от органов, где присутствует микрофлора и существует возможность коррекции ее состава без применения антибиотиков, проведение антибиотикотерапии является обязательным.

В свете последних достижений в области диагностики ИМВП появились сведения, что уринарная микробиота, как и моча, не всегда является стерильной. Так, при трехкратном бактериологическом исследовании мочи у здоровых женщин и мужчин различные вариации аэробно-анаэробных ассоциаций микроорганизмов были выявлены в 100% случаев (М.И. Коган и соавт., 2014). Это открытие свидетельствует об изменении концепции стерильности мочи и обуславливает необходимость внедрения новых методов выявления микроорганизмов, таких как генные технологии, основанные на определении последовательности нуклеотидов у ДНК/РНК бактерий (Н. Siddiqui et al., 2011). Таким образом, знание о наличии уринарной микробиоты открывает новые возможности усовершенствования понятий «норма» и «патология» МВП.

При назначении лечения в клинической практике врача акушера-гинеколога часто встречаются случаи, когда по результатам диагностики раз за разом выявляется значительно меньшее количество

микроорганизмов, чем этого требуют показания для назначения антибиотикотерапии, ее проведение противопоказано, либо пациентка отказывается от приема антибиотиков. В таком случае чрезвычайно необходимо искать альтернативные подходы к лечению ИМВП, в частности ББУ. С уверенностью можно сказать, что таким подходом является назначение гидролата восьми лекарственных трав (стебля хвоща полевого – *Equisetum arvense* торичника красного – *Spergularia rubra*, листьев болдо – *Peumus boldus* цветков опунции инжирной – *Opuntia ficus-indica* и железницы узколистной – *Sideritis angustifolia* листьев розмарина аптечного – *Rosmarinus officinalis* корней пальчатника – *Cynodon dactylon* листьев мелиссы аптечной – *Meliss Officinalis*) производства компании «Мигуэль и Гаррига С.А.», известным на фармацевтическом рынке Украины под названием «Тутукон». Благодаря своему сбалансированному составу комбинированный фитопрепарат Тутукон влияет на все звенья патогенеза мочекаменной болезни и ИМВП, а также оказывает диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противовоспалительное, антиоксидантное и антибактериальное воздействие.

Исключительными преимуществами Тутукона, в том числе и в отношении влияния на факторы вирулентности *E. coli*, являются:

- полисахариды (болдо, хвощ) повышают уровень мукополисахаридов (продукции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата), которые покрывают стенки мочевого пузыря, препятствуя адгезии микроорганизмов;

- эфирные масла расширяют кровеносные сосуды почек, стимулируют кровообращение в эпителии почек, ускоряют скорость клубочковой фильтрации, воздействуют на функцию эпителия почечных канальцев, снижают реабсорбцию натрия и восстанавливают диурез;

- *E. coli*, столкнувшись с молекулой D-манозы, прикрепляется к ней за счет фимбрий 1-го типа и легко выводится из организма при мочеиспускании (препятствует интраэпителиальной инвазии бактерий);

- флавоиды, флавоноиды, фенилкарбонная кислота и эфирные масла нарушают функциональную и структурную целостность мембран микробных клеток, в результате чего изменяется их клеточный гомеостаз и угнетаются процессы дыхания в фазе роста бактерии, то есть в момент деления;

- органические кислоты (аконитовая, яблочная, щавелевая) изменяют pH мочи, тем самым косвенно оказывают бактерицидный эффект;

- дубильные вещества уплотняют эпителий и не позволяют патогенным микроорганизмам проникать в почечную ткань;

- противовоспалительные свойства Тутукона обеспечиваются благодаря розмариновой кислоте в отношении медиаторов воспаления: блокируется неспецифическая активация комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов.

Эффективность применения Тутукона у беременных с ББУ была изучена в нашем исследовании на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». После 10-дневного

курса лечения Тутуконом у пациенток определялись только *St. Epidermalis* и *Str. Faecalis* в диагностически незначительных концентрациях ( $\leq 10^3$ ) у 25% обследованных в виде моноинфекции. У остальных женщин удалось достичь полной элиминации возбудителей ББУ без назначения дополнительной антибиотикотерапии. После лечения было отмечено изменение pH влагалища в кислую сторону у 65% беременных, что также свидетельствует о нормализации состава данного биотопа. Выраженные спазмолитический и седативный эффекты Тутукона позволили улучшить состояние здоровья женщин с высоким риском прерывания беременности, что расширяет его терапевтический диапазон в акушерской практике, одновременно снижая необходимость в назначении большого количества препаратов.

Таким образом, компромиссом между антибактериальной терапией и простым наблюдением за течением ББУ у беременных, когда концентрация возбудителя в моче составляет  $< 10^5$  колоний в 1 мл мочи, а в анамнезе женщины есть указания на какие-либо нарушения со стороны функции МВП, должна выступать фитотерапия. Такой подход позволит предупредить переход ББУ в стадию, при которой в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ Украины необходимо назначение антибиотиков, а также нивелировать некоторое психическое напряжение у той категории женщин, которые крайне негативно относятся к использованию данной категории препаратов во время беременности.