



Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: иммунологические аспекты патогенеза, лечения и профилактики рецидивов

Н.Б. Мигачёва, д.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачёва, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачёва Н.Б. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: иммунологические аспекты патогенеза, лечения и профилактики рецидивов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-37-42-54

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМВП) представляют собой серьезную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Особого внимания заслуживает вопрос выбора рациональной антибактериальной терапии при обострениях, что связано как с проблемой нарастающей антибиотикорезистентности, так и с коллатеральным ущербом от широкого использования антибиотиков в медицинской практике, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и т.д. В настоящее время среди факторов риска развития и рецидивирования ИНМВП помимо генетической предрасположенности, анатомо-физиологических особенностей, сопутствующих заболеваний активно изучают роль нарушения местного иммунологического статуса и ослабление локальной антимикробной защиты мочеполовой системы.

В статье представлены иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующих ИНМВП, а также связанные с ними перспективы лечения и профилактики.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, хронический цистит, иммунитет, мукозальный иммунитет, микробиота, антибиотики, Фурамаг

Введение

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМВП) представляют собой серьезную медицинскую проблему для любого врача амбулаторного звена в первую очередь в связи с их широкой распространенностью. Так, по частоте встречаемости они уступают только острым респираторным инфекциям [1]. Превалирует в структуре ИНМВП хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно сохраняющейся в ткани

мочевого пузыря воспалительной реакцией [2]. Это наиболее распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста даже в отсутствие анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путей, приводящее к расстройству мочеиспускания и стойкой дизурии [3]. У 25% женщин после острой инфекции мочевых путей рецидив происходит в течение шести месяцев, у 10–20% – инфекция приобретает хроническое рецидивирующее течение [2, 4, 5].



Проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве случаев заболевание встречается среди работоспособного населения, может приводить к временной утрате трудоспособности, серьезным финансовым тратам, а также к значительному нарушению качества жизни: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию невротических и психосоматических патологий [2, 5].

Инфекции нижних отделов мочевыводящих путей отмечаются и в детском возрасте. Частота их встречаемости варьируется в зависимости от возраста, пола и расы. У детей точную локализацию инфекции не всегда легко установить, поэтому на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики, особенно у детей раннего возраста, используется диагноз «инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации» [6, 7]. В то же время уточнение диагноза с разграничением на инфекцию нижних или верхних мочевых путей необходимо для определения оптимальной тактики лечения, поскольку результатом неразрешенной бактериурии или бактериального персистирования может стать не только отсутствие эффекта терапии в конкретном случае, но и возникновение повторных эпизодов инфекции.

Особого внимания заслуживает вопрос выбора рациональной антибактериальной терапии эпизодов обострений, что связано как с проблемой нарастающей антибиотикорезистентности, так и с проблемой коллатерального ущерба от широкого использования антибиотиков в медицинской практике, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и т.д. [2, 8, 9].

Изучение факторов, влияющих на возникновение и частоту рецидивов ИНМВП, – одно из важнейших направлений современных исследований в обсуждаемой области. От этого во многом зависит эффективность лечения и профилактики любого хронического заболевания. В настоящее время к причинам, предрасполагающим к развитию и рецидивированию цистита, относят генетическую обусловленность, анатомо-физиологические особенности, нарушение уродинамики, особенности половой жизни пациента, наличие сопутствующих заболеваний, дисбиотические нарушения, неблагоприятное воздействие окружающей среды, нерациональную фармакотерапию, в том числе антибиотикорезистентность, а также изменение местного иммунологического статуса и ослабление локальной антимикробной защиты мочеполовой системы [2, 3, 9].

Далее рассматриваются иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующих ИНМВП, а также связанные с ними перспективы лечения и профилактики.

Иммунитет и защита от инфекций

В течение миллионов лет существования человеческого организма иммунная система обеспечивает его выживание в потенциально опасном окружении, полном пато-

генных микроорганизмов, токсических субстанций и аллергенных белков. Неудивительно, что человеческий организм научился использовать сложные защитные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета для контроля и устранения этих патогенов и токсинов, не допуская при этом развития реакций, вызывающих чрезмерное повреждение собственных тканей, и борьбы с полезными микробами-комменсалами [10]. Поэтому один из важнейших принципов функционирования иммунной системы, выработанный в ходе длительной эволюции, заключается в многообразии клеточных и гуморальных компонентов иммунологической защиты, которые действуют в синергизме или антагонизме друг с другом, что обеспечивает два различных исхода взаимоотношений с инфекционным агентом – его элиминацию или мирное сосуществование [11]. Таким образом, главной целью иммунной системы является обеспечение иммунологического надзора над генетическим постоянством внутренней среды организма. Важнейшую роль в реализации этой задачи играют центральные (тимус и костный мозг) и периферические (селезенка и лимфатические узлы) органы иммунной системы, а также множество клеточных (макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты) и растворимых элементов (антитела, комплемент, эндогенные микробицидные вещества, цитокины), реализующих многообразие основных защитных механизмов [12].

В связи с тем что проникновение чужеродных антигенов в организм в подавляющем большинстве случаев происходит через барьерные ткани (кожу и слизистые оболочки), изучение механизмов местного (в случае вовлечения слизистых оболочек – мукозального) иммунитета является предметом пристального внимания исследователей. В последние годы в научной среде сформировалось понятие «мукозоассоциированной лимфоидной ткани» (МАЛТ), отражающее единую структурированную систему местной защиты, располагающуюся в различных анатомических областях: слизистых оболочках носоглотки (НАЛТ), нижних дыхательных путей (БАЛТ), желудочно-кишечного тракта (ГАЛТ), мочевыводящей системы (УАЛТ) и т.д. Важно отметить, что МАЛТ представляет собой самую обширную часть иммунной системы. В ней сконцентрировано около половины всех иммунокомпетентных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а также другие механизмы защиты [13]. При этом во всех анатомических областях эти механизмы имеют сходную структурную организацию:

- 1) верхний барьер, представленный слоем слизи с содержащимися в ней противомикробными пептидами, секреторным иммуноглобулином А (IgA), компонентами комплемента и микробиотой;
- 2) эпителиальный пласт;
- 3) подэпителиальный слой соединительной ткани – *lamina propria* (собственная пластинка) с высокой концентрацией клеток врожденного иммунитета;



4) изолированные лимфоидные фолликулы, которые представляют адаптивный иммунитет в барьерных тканях.

Эпителиальный пласт вместе со слоем слизи в течение долгого времени рассматривался только в качестве физического барьера на пути проникновения патогенов. Однако результаты современных исследований изменили эти представления. Установлено, что эпителиальные клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы врожденного иммунитета, способные взаимодействовать с микроорганизмами и запускать целый каскад реакций, обеспечивающих продукцию антимикробных пептидов и цитокинов. Кроме того, дендритные клетки в составе эпителиального слоя слизистых оболочек ротовой полости, дыхательных путей, урогенитального тракта осуществляют контролируемый перенос чужеродных антигенов внутрь организма, необходимый для извещения иммунной системы о внешних изменениях и поддержания барьерного иммунитета в активном состоянии для быстрого и эффективного реагирования на потенциальную агрессию [14].

Важнейшую роль в механизмах локальной иммунной защиты играет секреторный компонент IgA – второго по концентрации иммуноглобулина в системном кровотоке и преобладающего антитела, обнаруживаемого в выделениях слизистых оболочек. IgA может вырабатываться в организме различными путями (Т-зависимым и -независимым), вследствие чего образуются разные его подклассы с различными функциональными свойствами [15].

В то время как другие изотипы антител быстро деградируют вне системного кровотока, интактные молекулы секреторного IgA обнаруживаются в пробах со слизистых оболочек даже при большом количестве микроорганизмов благодаря наличию J-цепи и секреторного компонента, комплекс которых подвергается эндоцитозу и воздействию протеолитических ферментов, после чего высвобождается в секреты субэпителиального пространства [16]. Стабильность IgA в слизистых оболочках во многом зависит от секреторного компонента, который маскирует потенциальные точки протеолитического расщепления, обеспечивая сохранение функциональной активности антител в ферментативно враждебной среде на поверхности слизистых оболочек [17].

Основными функциями секреторного IgA являются первая линия защиты слизистой оболочки от инвазии патогенов, а также регуляция количественного и качественного состава комменсальной микробиоты хозяина. Следовательно, недостаточность его продукции может приводить к нестабильности собственного микробиома, а также к активации и контаминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и даже их проникновению в эпителий и системный кровоток [16]. В дополнение к хорошо изученной роли в нейтрализации антигена и освобождении от патогенов секреторные

IgA способны взаимодействовать с дендритными клетками и избирательно обеспечивать обратный транспорт связанных антигенов, что обеспечивает реализацию регуляторных типов иммунного ответа [18]. Таким образом, секреторный IgA на поверхности слизистых оболочек контролирует активность воспалительного процесса, что является необходимым условием для сохранения целостности и функциональной активности эпителиального барьера [19].

Для понимания реализации системных механизмов защиты барьерных тканей следует отметить еще одну особенность, объединяющую разные области, входящие в состав МАЛТ, – так называемый закон хоуминга. Активация адаптивного иммунитета в любой части МАЛТ (например, в кишечнике (ГАЛТ)) приводит к формированию антигенспецифических клеток, способных проникать в системный кровоток и заселять другие анатомические области системы (например, бронхолегочные лимфатические фолликулы (БАЛТ)), готовя их к встрече с конкретным антигеном [13]. Именно этот механизм лежит в основе феномена глобальной защиты всех барьерных тканей.

Важно отметить, что многие микроорганизмы выработали различные стратегии выживания в организме хозяина, связанные с противодействием механизмам его иммунитета. Одним из наиболее оптимальных является создание симбиотических взаимоотношений, обеспечивающих выживание и жизнеспособность обоих видов. Микроорганизмы также могут использовать механизмы уклонения от распознавания иммунной системой хозяина (тайное присутствие), точечного повреждения иммунного ответа (саботаж) или механизмы иммунитета в своих интересах (эксплуатация) [11]. Такие стратегии, как правило, препятствуют полной элиминации микроорганизма и поддерживают хроническое течение инфекционного процесса. Так, недавно обнаружен новый белок патогенной кишечной палочки EsiB, связывающий секреторный IgA и нарушающий активацию нейтрофилов [20]. Подавляя избыточную активацию нейтрофилов, данный белок защищал мышей от развития сепсиса. При этом генетический анализ показал, что EsiB преимущественно связан с внекишечными штаммами *Escherichia coli*, а в сыворотке пациентов, страдавших инфекциями мочевыводящих путей, обнаруживались антитела к данному белку. Функциональные исследования подтвердили, что связывание EsiB с секреторным IgA препятствовало продуктивной передаче сигналов и приводило к ингибированию как хемотаксиса нейтрофилов, так и респираторного взрыва. Было высказано предположение, что вмешательство таких штаммов *E. coli* в реализацию иммунного ответа может помочь бактериям избежать захвата нейтрофилами, а также уменьшать рекрутирование иммунных клеток в очаг инфекции, способствуя ее хронизации и рецидивированию.



Роль микробиома в реализации иммунологической защиты от патогенов

Микробиом человека представляет собой совокупность микробиоты различных отделов тела (всех микроорганизмов, включая бактерии, археи, эукариоты и вирусы) и их геномы [21]. Количество и состав микробиоты являются видоспецифичными и даже внутри вида зависят от множества факторов, таких как условия жизни, особенность питания, анатомическая область заселения. Так, наиболее скудная микробиота обнаруживается в нижних отделах респираторного тракта и дистальных отделах мочевыводящих путей. Считалось даже, что эти области являются стерильными. Самая обширная (до 80% обитающих в человеческом организме микробов) и разнообразная микробиота населяет тонкую и толстую кишку, что связано с анатомо-физиологическими и функциональными особенностями гастроинтестинального тракта [13]. Хорошо известно, что кишечная микробиота влияет на когнитивные способности, поведение и старение, функции и гомеостаз костной, мышечной, легочной и сердечной ткани, обладает важными метаболическими и трофическими функциями, обеспечивая расщепление непереваренных углеводов, продукцию важных источников энергии (короткоцепочечных жирных кислот) и незаменимых витаминов. Однако еще важнее, что микробиота способствует развитию и регуляции работы иммунной системы кишечника в частности и организма в целом [22].

Поскольку кишечник имеет наибольшую площадь поверхности, расположенной между открытым просветом и внутренней субэпителиальной тканью, желудочно-кишечный тракт постоянно подвергается воздействию инфекционных и неинфекционных триггеров, что делает его самым активным иммунным органом, содержащим большее количество резидентных иммунных клеток. Мукозальная иммунная система, строго регулируемая сеть врожденных и приобретенных элементов, обеспечивает способность реагировать на эти чрезвычайно разнообразные стимулы. Развитие различных механизмов иммунного ответа соответствует формированию и поддержанию симбиотической микробиоты. Именно она обучает, стимулирует и регулирует различные функции иммунной системы [23].

Кишечный эпителиальный барьер также не инертное физическое препятствие на пути антигена, а система, тесно взаимодействующая с кишечным микробиомом и клетками иммунной системы. Эта связь формирует специфические иммунные реакции на антигенные стимулы, уравнивающая эффекторные иммунные функции и толерантность, что лежит в основе возможности сосуществования с симбиотическими микроорганизмами, а также защиты от аллергии и аутоиммунитета [24].

Механизмы взаимодействия микробиоты и мукозального иммунитета в настоящее время активно изучаются. Очевидно, что микроорганизмы и производные низкомолекулярные метаболиты могут регулировать иммунокомпетентные клетки посредством прямых и косвенных эффектов на клеточном и молекулярном уровнях. Например, короткоцепочечные жирные кислоты – метаболиты кишечной микробиоты влияют на функции иммунных клеток путем прямой эпигенетической модификации через ингибирование гистондеацетилазы. Кроме того, именно кишечная микробиота является главным стимулом продукции секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника, а затем в соответствии с законом хоуминга и в других областях МАЛТ. Продемонстрировано, что разнообразие IgA в кишечнике млекопитающих идентично разнообразию кишечных таксонов [25]. Напротив, снижение количества или отсутствие нормофлоры в кишечнике приводит к снижению продукции IgA и размера пейеровых бляшек, где находятся синтезирующие его плазматические клетки [13].

Результаты проведенных исследований подтверждают, что кишечная микробиота является важнейшим фактором, регулирующим формирование и функциональную активность иммунной системы человека от рождения до смерти. В свою очередь нарушения микробиоценоза кишечника из-за воздействия различных неблагоприятных факторов, в частности антибиотикотерапии, могут нарушать кишечный барьер и повышать риск развития различных заболеваний и патологических состояний [22]. Накапливается все больше доказательств серьезного вклада кишечного микробиома в формирование здоровья человека и значения осей «кишечник – мозг», «кишечник – кость», «кишечник – мышцы», «кишечник – печень», «кишечник – легкие», «кишечник – сердце». В настоящее время убедительно продемонстрирована связь между кишечным микробиомом, микробиотой мочевого пузыря, мукозальным иммунитетом и инфекциями нижних мочевыводящих путей, что дает основание считать ось «кишечник – мочевой пузырь» еще одним компонентом человеческого микробиома [26].

Особенности иммунного ответа, связь мукозального иммунитета и микробиома при инфекциях нижних мочевыводящих путей

Мочевыводящие пути постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов, в первую очередь обитающих в желудочно-кишечном тракте (в подавляющем большинстве случаев причиной развития цистита является уропатогенная кишечная палочка (УПКП)), и это является одним из важных факторов, обуславливающих особенности реализации иммунного ответа при ИНМВП и их взаимосвязь с кишечным микробиомом. Уропатогены обладают общими факторами вирулентности, которые позволяют



успешно поражать мочевыводящие пути: адгезивные фимбрии и жгутики (факторы прикрепления и передвижения), токсины, разрушающие эпителиальный барьер, сидерофоры для хелатирования необходимого для их выживания железа, способностью экспрессировать свои капсулы на клеточной поверхности для противостояния бактерицидному воздействию комплементарных факторов и фагоцитирующих клеток [27]. Кроме того, критическим этапом инфекции мочевых путей является способность уропатогенов проникать через эпителиальный барьер мочевого пузыря внутрь его эпителиальных клеток. Как только возбудитель проникает внутрь клеток, он перестает быть уязвимым для бактерицидного действия мочи или стандартных защитных иммунологических механизмов, что позволяет инициировать острую инфекцию.

Даже в отсутствие лечения ИНМВП имеют тенденцию к самоограничению и естественному разрешению в течение нескольких дней. Однако даже после исчезновения клинических проявлений инфекции значительная популяция УПКП сохраняется в эпителиальных клетках мочевого пузыря в фазе покоя в течение длительного периода времени, что обеспечивает возможность рецидива при воздействии различных неблагоприятных факторов [28].

Несмотря на такую постоянную агрессию, в целом мочевыводящие пути эффективно сопротивляются заражению кишечными микроорганизмами, что объясняется универсальностью механизмов преобладающей здесь врожденной иммунной за-

щиты, представленной в первую очередь различными растворимыми факторами, секретируемыми с мочой, и анатомическими барьерами, такими как уротелий, уроплакины гликопротеиновых бляшек и слой гидратированной слизи. В то же время основными компонентами врожденного иммунитета мочевыводящих путей являются патоген-распознающие рецепторы (в частности, Толл-подобные рецепторы), плазматические белки, хемокины и цитокины, многочисленные клеточные элементы (эпителиальные клетки, фагоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры), токсические молекулы (реактивный кислород и промежуточные соединения реактивного азота) и различные антимикробные пептиды [29]. Когда клетки врожденного иммунитета встречаются с потенциальным патогеном, они активируют каскад внутриклеточной передачи сигнала, который приводит к продукции антимикробных медиаторов, цитокинов и хемокинов, обеспечивающих реализацию местного иммунного ответа, направленного на предотвращение проникновения патогенов в мочевыводящие пути и развития персистирующей инфекции (рисунк) [30].

Особую роль в поддержании активности механизмов врожденного иммунитета и мукозальной защиты мочевыводящих путей играет локальная резидентная микробиота урогенитального тракта, в частности мочевого пузыря. Она выполняет такие важные функции, как поддержание оптимального значения pH слизистых оболочек и продукция собственных антимикробных агентов [31]. Кроме того, микробиота слизистой оболочки конкурентно ингибирует более вирулентные бактериальные штаммы, в частности УПКП, помогая контролировать активность инфекции мочевыводящих путей.

В настоящее время изучен видовой состав микробиома мочевыводящих путей, описаны его особенности в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов хронических инфекций мочевыводящих путей. Основными таксонами мочевого микробиома являются микроорганизмы, относящиеся к пяти основным типам, таким как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, и часто включающие роды *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* с остаточным высоким уровнем изменчивости между разными индивидуумами [32]. Доминирующими типами бактерий в микробных пейзажах, не ассоциированных с инфекциями мочевыводящих путей, были *Actinobacteria* и *Firmicutes*, ассоциированных с хроническими инфекциями мочевыводящих путей – УПКП, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Enterobacter*. Кроме того, показано, что микробное разнообразие мочи у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей значительно скуднее по сравнению с лицами, у которых не было эпизодов обострений за время исследования [33]. Однако гораздо более значимым с точки зрения иммунной защиты моче-



- Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*
- Дендритные клетки
- Образ-распознающие рецепторы
- Лимфоцит
- Антимикробные пептиды
- Цитокины
- Моноцит
- Макрофаг
- Нейтрофил
- Эозинофил

Конституциональный и индуцированный иммунный ответ в мочевом пузыре



выводящих путей является способность нормофлоры взаимодействовать с сигнальными рецепторами врожденного иммунитета и поддерживать их в состоянии постоянной функциональной активности, активации комменсал-специфических Т-регуляторных клеток и продукции противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 10. Эти механизмы определяют реализацию не только защитных, но и толерогенных (противовоспалительных) эффектов локального микробиома мочевыводящих путей [13].

Важно отметить, что на эффективность мукозальной защиты мочевыводящих путей влияет состояние не только локальной нормофлоры, но и микробиоты кишечника, что подтверждается многочисленными наблюдениями взаимосвязи развития ИНМВП с изменением состава и функции кишечного микробиома [34]. Показано, что одним из независимых факторов риска рецидивирования ИНМВП является формирование резервуара уропатогенов в кишечнике с последующей колонизацией мочевого пузыря. Более того, уропатогенные штаммы способны сохраняться в кишечных резервуарах даже после проведения курса антибактериальной терапии и получения стерильных образцов мочи, как следствие, имеет место риск последующих рецидивов. До настоящего времени продолжают споры о том, являются ли изменения кишечной и локальной микробиоты и связанных с ней метаболитов следствием или драйвером рецидивирующих заболеваний мочевыводящих путей [35].

Как было сказано ранее, важнейшим фактором мукозального иммунитета считается секреторный IgA. Еще в конце прошлого столетия было продемонстрировано, что у пациентов различного возраста с острыми инфекциями мочевыводящих путей уровень как сывороточного, так и секреторного IgA повышался, что свидетельствовало о его интенсивном вовлечении в механизмы защиты от текущей инфекции [36, 37]. Однако рецидивирующие ИНМВП сопровождаются снижением локальной продукции секреторного IgA, независимо от наличия или отсутствия бактериурии в момент исследования [38]. Результаты множества последующих исследований дали возможность понять механизмы действия секреторного IgA, являющегося основным компонентом местного адаптивного иммунитета, обеспечивающего не только нейтрализацию уропатогена и освобождение от инфекционных агентов, но и регуляцию количественного и качественного состава локального микробиома нижних мочевыводящих путей, а также способность контролировать активность воспалительного процесса и целостность уротелия [16, 19]. Важнейшую роль IgA в локальной защите от урологических инфекций подтверждают и современные данные об ассоциации низкого уровня IgA в моче с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей у детей, получавших CD19-направленную терапию

по поводу острого лимфобластного лейкоза [39]. Ранее мы также обсуждали обнаружение в крови пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей антител к EsiB, что обеспечивает усиление патогенных свойств кишечной палочки, хронизацию и рецидивирование инфекции [20]. Таким образом, низкий уровень секреторного IgA в моче рассматривается в качестве одного из важных факторов риска рецидива ИНМВП.

В целом можно констатировать, что слизистые оболочки мочевыводящих путей обладают достаточно эффективной системой местной защиты, которая иногда преодолевается микробным вторжением, сопровождающимся развитием выраженной воспалительной реакции. Уротелий и резидентные иммунные клетки продуцируют ответные молекулы, цитокины и хемокины, дополнительно привлекающие клетки воспаления в инфицированную ткань [30]. Такая сочетанная работа механизмов врожденного и адаптивного иммунитета должна приводить к уничтожению патогена и формированию устойчивой иммунологической памяти против инфекции. Однако течение ИНМВП часто приобретает рецидивирующий характер. Это позволяет предположить, что индукция памяти в мочевом пузыре недостаточна для защиты от повторного заражения [40]. Кроме того, инфекция может вызывать долговременные изменения в уротелии, приводящие к ремоделированию ткани мочевого пузыря и ее более высокой восприимчивости к последующему инфицированию. При этом риск развития и рецидивирования инфекций мочевыводящих путей определяется сложным и многообразным сочетанием конкретных факторов патогенности возбудителя, вариабельной восприимчивости хозяина в зависимости от свойств его защитных механизмов, а также эффективности и рациональности проводимой антимикробной терапии.

Проблемы антимикробной терапии с позиции иммунолога

В свете рассмотренных позиций становится очевидным, что эффективность собственных механизмов иммунной защиты в ряде случаев оказывается недостаточной как для контроля острой урологической инфекции, так и для предотвращения рецидивов, в связи с чем основным методом лечения являются антибактериальные препараты.

Выбор антибиотика должен основываться на оценке множества факторов, таких как тип инфекции, предполагаемый возбудитель и его чувствительность к антимикробному препарату, характеристики пациента (пол, возраст, сопутствующие заболевания), предыдущий опыт применения антибиотиков и других лекарственных средств [41]. Кроме того, необходимо учитывать способность препарата создавать подавляющую концентрацию в моче, подтвержденные в ходе клинических исследований



эффективность и безопасность, влияние на микробиом и способность вызывать коллатеральный эффект, а также экономическую составляющую лечения [9].

В течение многих лет при ИНМВП использовались триметоприм, β -лактамы, нитрофураны, цефалоспорины, фосфомицин, фторхинолоны и др. К сожалению, широкое, подчас бесконтрольное, без согласования со специалистом, применение разных групп антимикробных препаратов, назначение длительных профилактических курсов, нарушение схем и доз их использования, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, привели к возрастанию распространенности антимикробной резистентности, ставшей в настоящее время глобальной проблемой здравоохранения во всем мире.

На подходы к лечению ИНМВП эта ситуация повлияла кардинально, поскольку результаты последних международных и российских эпидемиологических исследований продемонстрировали очень низкую чувствительность уропатогенов как к хинолонам/фторхинолонам (к ципрофлоксацину – 60,6%), так и к цефалоспорином (74,6–79,5%) вследствие увеличения частоты случаев продукции β -лактамаз расширенного спектра среди внебольничных штаммов *Enterobacteriaceae* spp., уропатогенной *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* [42]. Высокий уровень резистентности уропатогенной кишечной палочки выявляется также к ампициллину (> 55%), амоксициллину/клавуланату (> 40%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (> 35%), что исключает возможность их эмпирического применения при ИНМВП [9]. В то же время отмечается стабильно низкая устойчивость *E. coli* к нитрофуранам и фосфомицину (< 5%), что привело к глобальному пересмотру отечественных и международных клинических рекомендаций по лечению цистита, в которых в качестве препаратов первой линии рекомендованы нитрофураны и фосфомицин трометамол, а в качестве альтернативных препаратов – цефалоспорины третьего поколения [43]. Нитрофурантоин и фуразидин рассматриваются как препараты выбора не только из-за сохранения высокой чувствительности к ним уропатогенов, но и из-за максимальной экологической безопасности. Более того, в новой классификации антибиотиков, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения для снижения устойчивости к антимикробным препаратам и разделяющей используемые антибиотики на три группы (Access – доступные, Watch – поднадзорные, Reserve – резервные), фуразидин отнесен к группе Access, включающей антибактериальные препараты с низким потенциалом резистентности и минимальным сопутствующим для организма ущербом [44].

Действительно, стратегии терапии ИНМВП должны учитывать экологически неблагоприятные эффекты

антибиотиков, связанные как с возможностью формирования антибиотикорезистентности и селекции резистентных штаммов возбудителей, так и с сопутствующим (коллатеральным) ущербом, проявляющимся в способности нарушать микро- и макробиоценоз [45]. Современные представления о роли кишечной и локальной микробиоты урогенитального тракта поставили под сомнение традиционные цели достижения стерильности мочевыводящих путей при лечении ИНМВП, поскольку сопутствующее подавление протективных микробных популяций нарушает реализацию механизмов всех уральной врожденного и адаптивного иммунитета [32]. С одной стороны, наряду с возрастающей резистентностью возбудителей к используемым антимикробным препаратам это может способствовать колонизации нижних мочевыводящих путей патогенными штаммами и рецидивированию ИНМВП, с другой – нарушение кишечной микробиоты приводит к вторичным изменениям со стороны различных систем организма – от риска развития антибиотикоассоциированной диареи до формирования различных метаболических и иммунопатологических состояний.

В связи с вышеизложенным, фуразидин, особенно его калиевая соль в лекарственной форме с магнезия карбонатом основным (Фурамаг), обладает преимуществами при острых и хронических ИНМВП, поскольку имеет высокую биодоступность, быстро всасывается и до 40% выводится в неизменном виде, обеспечивая терапевтический уровень концентраций в моче [46].

В исследованиях и клинической практике фуразидин подтвердил свою высокую эффективность, хороший профиль безопасности, превышающий таковой нитрофурантоина, а также отсутствие негативного влияния на состав собственной кишечной и локальной микробиоты [47]. В исследованиях, проведенных у взрослых и детей, продемонстрированы высокая клинико-лабораторная эффективность, хорошая переносимость и безопасность Фурамага, сокращение сроков лечения, что дало основание рассматривать его в качестве препарата выбора у пациентов с неосложненными острыми и рекуррентными инфекциями мочевой системы [48, 49].

Оценивая ситуацию с иммунологическими позициями, важно помнить о возможных иммуотропных эффектах антибиотиков. В течение последних нескольких десятилетий активно накапливались данные о прямом неблагоприятном влиянии антимикробных препаратов на функцию иммунокомпетентных клеток [50]. Продемонстрировано, что макролиды способны ингибировать экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии (ICAM-1) и молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1) на лейкоцитах и подавлять активность фагоцитоза, фторхинолоны – снижать активность интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли α , а также увеличивать выработку внутриклеточных активных форм кислорода в эпителиальных клетках молочных желез человека.



Тетрациклин – один из наиболее иммунотоксичных антибиотиков. Он ингибирует металлопротеиназу, индукцию каспазы 1 и уровень интерлейкина 1 β , подавляет функцию лейкоцитов и их способность к адгезии, нарушает продукцию антител и формирование клеточного иммунитета, снижает экспрессию рецепторов комплемента.

В исследованиях на животных клавулановая кислота и β -лактамы подавляли продукцию γ -интерферона и приводили к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита.

В то же время в терапевтической практике некоторые нежелательные эффекты взаимодействия лекарственных средств с иммунной системой, такие как торможение нейтрофильного воспаления у пациентов с тяжелой инфекцией и стероидрезистентной астмой, модуляция продукции провоспалительных цитокинов в ответ на воздействие *Chlamydia* при использовании макролидов, нашли точки приложения, в частности, при лечении респираторных заболеваний [51].

Тем не менее вызываемые антибиотиками изменения метаболической среды хозяина и вторичный иммуносупрессивный эффект, связанный с подавлением собственной микробиоты, приводят не только к нарушению иммунных функций, но и к снижению эффективности антимикробных препаратов [52].

В отличие от многих других противомикробных средств нитрофураны в терапевтических дозах не только не угнетают иммунную систему организма, а напротив, стимулируют лейкопоэз, повышают титр комплемента и фагоцитарную активность лейкоцитов. Исследования, проведенные у детей, получавших Фурамаг при сочетании пневмонии и пиелонефрита, подтвердили его положительное влияние не только на клеточный, но и на гуморальный иммунитет, сопровождавшееся высокой клинической эффективностью со значительным сокращением сроков лечения и стабилизацией клинико-лабораторных показателей [53]. Способность модулировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета, безусловно, является одним из важных преимуществ Фурамага в лечении хронических и рецидивирующих ИНМВП, сопровождающихся нарушением мукозальной защиты и снижением колонизационной резистентности.

Влияние иммуностропной активности Фурамага на эффективность терапии повторных эпизодов ИНМВП у детей было продемонстрировано в одном из недавних сравнительных исследований [54]. Пациенты с ИНМВП получали лечение Фурамагом или пероральными цефалоспоридами третьего поколения. Применение Фурамага сопровождалось статистически значимым терапевтическим эффектом в отношении развития дизурической симптоматики, достоверной разницей в количестве эпизодов лейкоцитурии на пятый и седьмой дни, а также уменьшением выделения колоний уропатогенной микрофлоры по сравнению с приемом цефиксима. При этом

иммуностропная активность Фурамага определялась как уменьшение количества детей с низкими показателями фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного и стимулированного НСТ-теста, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+, активности миелопероксидазы нейтрофилов, сывороточного содержания IgG и IgA, секреторного IgA в моче.

Высокая эффективность препарата Фурамаг в лечении инфекций урогенитального тракта, вероятно, обусловлена его комплексным механизмом действия – антимикробным и иммуностропным, модулирующим реакции врожденного и адаптивного иммунитета, мукозальной защиты. Такое комплексное воздействие способствует быстрой локализации и выведению патогенов и обосновывает его применение в качестве препарата выбора при хронических и рецидивирующих ИНМВП.

Альтернативные (неантибиотические) методы лечения и профилактики

По мере изучения факторов вирулентности уропатогенов, выявления сильных и слабых сторон иммунной системы мочевыводящих путей, подтверждения роли микробиоты и мукозального иммунитета в патогенезе рецидивирующих урологических инфекций, а также роста антибиотикорезистентности значительно возрос интерес к различным альтернативным стратегиям сдерживания и предотвращения ИНМВП.

Существующие неантибактериальные методы лечения и профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей можно разделить на три большие группы в зависимости от их воздействия на ключевые этапы патогенеза инфекционно-воспалительного процесса.

К первой группе относятся средства с антимикробным эффектом, такие как бактериофаги и фитопрепараты, обладающие также мочегонными, противовоспалительными и спазмолитическими свойствами. Результаты исследований свидетельствуют, что некоторые комбинированные фитопрепараты могут быть так же эффективны для профилактики рецидивов ИНМВП, как и стандартная терапия, при этом их применение вносит существенный вклад в профилактику формирования антибиотикорезистентности [55].

Во вторую группу входят препараты, препятствующие проникновению уропатогенов, их адгезии и размножению. Эту группу составляют малые ингибирующие соединения и внутрипузырные гликозаминогликаны. К малым ингибирующим соединениям относится широко используемая в современной клинической практике D-манноза, выступающая в роли ложной мишени, заполняющей активные рецепторы уропатогена и подавляющей его адгезию, а также активно изучаемые новые молекулы на основе синтетических маннозидов, галактозидов, пилицидов и курлицидов [56].



С иммунологической позиции наибольший интерес представляет третья группа альтернативного лечения рецидивирующих ИНМВП – вакцины и иммуномодуляторы, влияющие на механизмы собственной иммунологической резистентности. За последние 20 лет в результате активного развития молекулярной биологии и биоинформатики были достигнуты заметные успехи в разработке и создании вакцин против инфекций мочевыводящих путей, в частности в области конструирования рекомбинантных белков из фимбриальных адгезинов за счет их слияния в единую биомолекулу [57]. Проведено множество исследований на животных моделях в отношении эффективности различных вакцинных препаратов, содержащих О-антиген, фимбриальные субъединицы, гемолизин и сидерофоры, показавших, что слитые белки могут способствовать формированию эффективного иммунного ответа и защите от инфекций мочевыводящих путей.

В человеческой популяции активно изучалась эффективность и безопасность нескольких вакцин для перорального и парентерального применения, содержащих антигены от 4 до 18 уропатогенных бактерий. Результаты проведенных исследований подтвердили достаточную клиническую эффективность одного из таких препаратов (ОМ-89), что позволило включить его в международные и отечественные клинические рекомендации для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИНМВП [55]. Механизм действия пероральных вакцин связан не только с формированием адаптивного специфического иммунного ответа на входящие в их состав антигены, но и с активацией врожденного иммунитета, в том числе мукозального, что обеспечивает защиту от более широкого спектра уропатогенов [2].

В настоящее время получены экспериментальные данные о том, что наиболее выраженный и стойкий иммунный ответ в слизистой оболочке мочевого пузыря формируется при интраназальном введении иммуногенных молекул по сравнению с другими путями иммунизации (законом хоуминга), проводятся исследования эффективности и безопасности разработанной интраназальной вакцины [58].

Учитывая хорошо изученные и описанные ранее изменения функционирования адаптивного и врожденного иммунитета при рецидивирующих ИНМВП, нарушения местной защиты, в качестве дополнительного направления их лечения и профилактики рассматривается использование иммуностропных лекарственных препаратов различных групп (интерфероны и их индукторы, цитокины, азоксимера бромид, глюкозаминилмурамилдипептид и др.). В проведенных исследованиях продемонстрированы положительные эффекты иммуномодуляторов как на показатели клеточного и гуморального иммунитета, так и на клинические исходы у пациентов, у которых в комплекс лечебных мероприятий входила иммунотерапия [59–61]. Однако в настоящее время полученных результатов

недостаточно для включения данного вида терапии в клинические рекомендации и согласительные документы по ведению пациентов с рецидивирующими ИНМВП.

С учетом представленной связи между мукозальным иммунитетом и локальной микробиотой мочевого пузыря научный интерес представляют экспериментальные исследования эффектов внутрипузырного введения непатогенных штаммов кишечной палочки или пробиотических комплексов для лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [62]. В первом случае профилактическая эффективность связана с продукцией палочкой непатогенными штаммами кишечной палочки, ее конкурентным взаимодействием с УПКП, интерференцией биопленок. При применении пробиотиков (*Lactobacillus crispatus*, *L. rhamnosus* GG) продемонстрировано прямое локальное иммуностропное действие, проявляющееся повышением продукции интерферонов I эпителиальными клетками мочевого пузыря и увеличением экспрессии катепсина D внутри лизосом, укрывающих УПКП [63]. Внутрипузырное введение лактобактерий инфицированным мышам значимо снижало внутриклеточное содержание бактерий. Это подтверждает гипотезу о том, что компоненты эндогенной микробиоты могут обладать терапевтическим эффектом против инфекций мочевыводящих путей, и дает основание для проведения клинических исследований в человеческой популяции.

Заслуживает внимания и положительный опыт модификации кишечной микробиоты как с помощью пероральных пробиотиков, так и с помощью фекальной трансплантации, для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей. В пока немногочисленных исследованиях у пациентов с коррекцией кишечной микробиоты продемонстрированы не только снижение частоты рецидивов инфекций мочевыводящих путей, но и улучшение чувствительности уропатогенов к антибиотикам [34].

В целом различные альтернативные (неантибиотические) методы являются перспективными для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей, однако недостаточное количество качественных исследований, их неоднозначные результаты, отсутствие стандартов использования при конкретных нозологических формах не позволяют не только заменить традиционные (антибактериальные) подходы, но и включить такие методы в существующие клинические рекомендации.

Для определения роли и места неантибактериальных методов в стратегиях лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей требуется проведение дополнительных клинических исследований.

Заключение

Проблема рецидивирующих ИНМВП является актуальной, распространенной и носит междисциплинарный характер.



ФУРАМАГ®

ФУРАЗИДИН

**Побеждая резистентность,
лечит цистит^{1,2}**



OlainFarm

ХРОНИЗАЦИЯ

РЕЦИДИВЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ВПЕРЕД В БУДУЩЕЕ

«ЭКОЛОГИЧНОЙ» ТЕРАПИИ ЦИСТИТА



Противомикробный препарат
первого уровня экологичности, включенный
в первую линию терапии цистита³⁻⁵

1. ИМП Фурамаг® 50 мг от 09.06.2022.

2. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 134–146.

3. Перепанова Т.С. и соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2022

4. Классификация ВОЗ AWARE: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (дата доступа 26.09.2022).

5. Яковлев, М.П. Суворова. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии // Урология. – 2021. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.

RUFUR1750 23.11.2022

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Присоединяйтесь
к Академии уролога



Инструкция
по применению





Развитие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке нижних мочевыводящих путей – результат конкурирующего взаимодействия инфекционных патогенов, обладающих факторами вирулентности, с одной стороны, и механизмов защиты макроорганизма, включающих факторы неспецифической резистентности, врожденного и адаптивного иммунитета, с другой стороны. Важную роль в обеспечении эффективности этих механизмов играют мукозальный иммунитет, состав и функциональная активность кишечной и локальной микробиоты.

Эрадикация возбудителя и контроль активности инфекционно-воспалительного процесса невозможны без качественной работы иммунной системы в целом и восстановления защитной функции эпителиального барьера.

Безусловно, в настоящее время ведущим подходом к лечению и профилактике рецидивирующих ИНМВП является антибактериальная терапия,

тактика которой в последние годы значительно изменилась в связи с широким распространением резистентности уропатогенов к наиболее часто используемым антибиотикам, а также в связи с их серьезным коллатеральным ущербом, обусловленным негативным влиянием на микробиом. Именно поэтому в качестве препаратов выбора при неосложненных рецидивирующих ИНМВП можно рассматривать производные нитрофуранов, в частности Фурамаг, подтвердивший в многочисленных исследованиях клиническую эффективность, безопасность, а также дополнительный иммуностимулирующий эффект, проявляющийся влиянием на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета.

Тем не менее существующие стандарты зачастую не способны полностью решить проблему лечения и особенно профилактики ИНМВП. Как следствие, альтернативные методы терапии должны остаться областью перспективных исследований и клинических возможностей. 🍌

Литература

1. Карпов Е.И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. Терапия. 2017; 3 (13): 89–95.
2. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2016; 3 (Приложение 3): 65–76.
3. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2015; 3: 28–30.
4. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect. Dis. Clin. North Am. 2003; 17 (2): 227–241.
5. Ниткин Д.М. Профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021; 11 (2): 237–244.
6. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Базранова Ю.Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 99–103.
7. Байко С.В., Снопков В.В., Волохович О.В. Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей – этиология, диагностика, лечение. Практическая медицина. 2022; 20 (3): 94–100.
8. Klußmann D., Wagenlehner F. What to do about recurrent urinary tract infections. Dtsch. Med. Wochenschr. 2022; 147 (17): 1140–1145.
9. Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Хасанова М.И. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: измененные стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2022; 15: 94–101.
10. Chaplin D.D. Overview of the immune response. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (2 Suppl. 2): S3–23.
11. Железничкова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. Медицинская иммунология. 2006; 8 (5): 597–614.
12. Ahmad H.I., Jabbar A., Mushtaq N., et al. Immune tolerance vs. immune resistance: the interaction between host and pathogens in infectious diseases. Front. Vet. Sci. 2022; 9: 827407.
13. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018; 2 (1): 1–11.
14. Новое в физиологии мукозального иммунитета / под ред. А.В. Караулова, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, Ю.В. Несвижского. ПМГМУ им. И.М. Сеченова. М., 2015.
15. Abokor A.A., McDaniel G.H., Golonka R.M., et al. Immunoglobulin A, an active liaison for host-microbiota homeostasis. Microorganisms. 2021; 9 (10): 2117.
16. Mathias A., Pais B., Favre L., et al. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. Gut Microbes. 2014; 5 (6): 688–695.
17. Gutzeit C., Magri G., Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. Immunol. Rev. 2014; 260 (1): 76–85.
18. Favre L., Spertini F., Corthesy B. Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses. J. Immunol. 2005; 175 (5): 2793–2800.



19. Corthesy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12 (6): 661–665.
20. Pastorello I., Rossi Paccani S., Rosini R., et al. EsiB, a novel pathogenic *Escherichia coli* secretory immunoglobulin A-binding protein impairing neutrophil activation. *mBio.* 2013; 4 (4): e00206–00213.
21. Marchesi J.R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015; 3: 31.
22. Min Y.W., Rhee P.-L. The role of microbiota on the gut immunology. *Clin. Ther.* 2015; 37 (5): 968–975.
23. Kogut M.H., Lee A., Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult. Sci.* 2020; 99 (4): 1906–1913.
24. Takiishi T., Morales Feneno C.I., Saraiva Camara N.O. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017; 5 (4): e1373208.
25. Wang L., Zhu L., Qin S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 4735040.
26. Salazar A.M., Neugent M.L., De Nisco N.J., Mysorekar I.U. Gut-bladder axis enters the stage: implication for recurrent urinary tract infections. *Cell Host Microbe.* 2022; 30 (8): 1066–1069.
27. Ulett G.C., Totsika M., Schaale K., et al. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16 (1): 100–107.
28. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (10): 655–663.
29. Ching C., Schwartz L., Spencer J.D., Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (7): 1183–1192.
30. Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (8): 439–458.
31. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2016; 11 (1): 18–24.
32. Neugent M.L., Hulyalkar N.V., Nguyen V.H., et al. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio.* 2020; 11 (2): e00218–00220.
33. Horwitz D., McCue T., Mapes A.C., et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J. Infect.* 2015; 71 (3): 358–367.
34. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66 (7–8): 100–108.
35. Jones-Freeman B., Chonwerawong M., Marcelino V.R., et al. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. *Mucosal Immunol.* 2021; 14 (4): 779–792.
36. Deo S.S., Vaidya A.K. Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract infections. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71 (1): 37–40.
37. James-Ellison M.Y., Roberts R., Verrier-Jones K., et al. Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC and total IgA with age and in urinary tract infection. *Clin. Nephrol.* 1997; 48 (2): 69–78.
38. Riedasch G., Heck P., Rauterberg E., Ritz E. Does low urinary sIgA predispose to urinary tract infection? *Kidney Int.* 1983; 23 (5): 759–763.
39. McGraw B.I., Sweeney C., Savaşan S. Recurrent urinary tract infections and low secretory IgA following CD19-directed CAR T-cell therapy for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018; 65 (1).
40. Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Нефрология.* 2020; 24 (5): 9–17.
41. Karam M.R.A., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Immunol.* 2019; 108: 56–67.
42. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 134–146.
43. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. *Обзор литературы. Терапевтический архив.* 2022; 94 (8): 1006–1013.
44. 2021 AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use // <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
45. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология.* 2021; 4: 97–105.
46. Перепанова Т.С. Нитрофураны в урологической практике: все ли они одинаковые и почему мы возвращаемся к ним сегодня? *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018; 3: 91–100.
47. Данилов А.О. Место фуразидина в современных рекомендациях по лечению острых неосложненных инфекций мочевых путей. *Поликлиника.* 2020; 3: 49–52.
48. Strazdins V., Cernevsks H. Recurrent urinary tract infection in adults in Latvia: 2014 observational study. *J. Nephrol. Ther.* 2015; 5 (4): 208.



49. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыделительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. Современная педиатрия. 2017; 1 (81): 34–38.
50. Anuforum O., Wallace G.R., Piddock L.V. The immune response and antibacterial therapy. Med. Microbiol. Immunol. 2015; 204 (2): 151–159.
51. Arulkumaran N., Routledge M., Schebusch S., et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. Intensive Care Med. 2020; 46 (2): 225–235.
52. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. Cell Host Microbe. 2017; 22 (6): 757–765.
53. Тахирова Р.Н., Пирназарова Г.З. Корректирующая терапия пневмонии у детей с сочетанным нефритом. Academy. 2018; 1 (28): 82–84.
54. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммунотропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей. Modern pediatria (Ukraine). 2019; 6 (102): 33–40.
55. Кубин Н.Д., Волкова О.В., Шкарупа Д.Д. Неантибактериальные методы профилактики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Вестник урологии. 2021; 9 (3): 92–106.
56. Zaleska-Piątek B.M., Piątek R.J. Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli strains. Acta Biochim. Pol. 2019; 66 (2): 129–138.
57. Luna-Pineda V.M., Ochoa S., Cruz-Córdova A., et al. Urinary tract infections, immunity, and vaccination. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2018; 75 (2): 67–78.
58. Forsyth V.S., Himpel S.D., Smith S.N., et al. Optimization of an experimental vaccine to prevent Escherichia coli urinary tract infection. mBio. 2020; 11 (2): e00555–00620.
59. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.
60. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов Э.А. и др. Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита. Вестник урологии. 2021; 9 (1): 87–94.
61. Жуков О.Б., Мезенцева М.В., Евдокимов В.В. и др. Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии. Вопросы урологии и андрологии. 2018; 6 (1): 5–15.
62. Song C.H., Kim Y.H., Naskar M., et al. *Lactobacillus crispatus* limits bladder uropathogenic *E. coli* infection by triggering a host type I interferon response. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2022; 119 (33): e2117904119.
63. Kenneally C., Murphy C.P., Sleator R.D., Culligan E.P. The urinary microbiome and biological therapeutics: novel therapies for urinary tract infections. Microbiol. Res. 2022; 259: 127010.

Recurrent Lower Urinary Tract Infections: Immunological Aspects of Pathogenesis, Treatment and Prevention of Relapses

N.B. Migacheva, MD, PhD

Samara State Medical University

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

Recurrent infections of the lower urinary tract (ILUT) are a serious medical and social problem due to their widespread prevalence and significant negative impact on the quality of life of patients. Special attention should be paid to the issue of choosing rational antibacterial therapy for exacerbations, which is associated with both increasing antibiotic resistance and collateral damage from the widespread use of antibiotics in medical practice, agriculture, food industry, etc. Currently, among the risk factors for the development and recurrence of ILUT, in addition to genetic predisposition, anatomical and physiological features, concomitant diseases, the role of violation of the local immunological status and weakening of the local antimicrobial protection of the genitourinary system is being actively studied.

The article presents the immunological aspects of the pathogenesis of recurrent ILUT, as well as the associated prospects for treatment and prevention.

Key words: lower urinary tract infections, chronic cystitis, immunity, mucosal immunity, microbiota, antibiotics, Furamag