

Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей – есть ли патогенетические связи?

И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.¹, Д.В. Коновалов², О.И. Братчиков, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Коновалов Д.В., Братчиков О.И. Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей – есть ли патогенетические связи? // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 17. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-17-22-30

Обзорная статья посвящена одной из наименее изученных в отечественной урологической литературе проблем, связанных с ролью витамина D в обеспечении анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей в норме и влиянием его дефицита на частоту и степень выраженности инфекций нижних мочевых путей (ИНМП). На современном научном материале рассмотрены основные проблемы антимикробной химиотерапии ИНМП, связанные с растущей антибиотикорезистентностью уропатогенов в условиях практически полного отсутствия новых классов антибиотиков, что предопределяет недостаточную эффективность существующих методов фармакотерапии ИНМП. Показано, что витамин D играет важнейшую роль в обеспечении природных механизмов антибактериальной защиты уротелия, предотвращения эндотелиальной дисфункции нижних мочевых путей, уменьшении выраженности уротелиального окислительного стресса, что в итоге уменьшает частоту и выраженность бактериальных ИНМП. На основании имеющихся данных сделан вывод о патогенетической целесообразности и клинической необходимости исследования у всех пациентов с ИНМП нарушений обмена витамина D, дефицит которого встречается очень часто в этой категории пациентов и усугубляет течение и исходы ИНМП. Постулировано, что коррекция дефицита витамина D у пациентов с ИНМП является новой перспективной фармакотерапевтической опцией для более эффективного управления этой широко распространенной урологической патологией.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевых путей, витамин D, дефицит витамина D, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антибактериальный иммунитет, патогенетические связи, фармакотерапия

Введение

Воспалительные заболевания нижних мочевых путей (циститы) являются одними из наиболее частых урологических заболеваний в амбулаторной практике. Как известно, женщины болеют ими в 30 раз чаще, чем мужчины (показатели заболеваемости среди женщин составляют 500–700 эпизодов на 1000, тогда как среди мужчин в возрасте от 21 до 50 лет аналогичный показатель равен всего 6–8 случаев на 1000) [1]. Ежегодно в России в медицинских учреждениях официально регистрируется около 26–36 миллионов случаев острого цистита, а истинная его заболеваемость, очевидно, превышает данные показатели в несколько раз [2, 3]. В частности, в США данный диагноз ставят трем миллионам человек каждый год, а в Великобритании

около 50% женщин испытывали симптомы острого цистита как минимум один раз в жизни [4, 5]. После перенесенного эпизода острого цистита у 50% женщин в течение года развивается его рецидив, у 27–30% женщин рецидив возникает в течение шести месяцев, причем у 50% больных рецидивы наблюдаются более трех раз в год, что является критерием часто рецидивирующего хронического цистита [6, 7].

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП) страдают не менее 10–25% всех женщин, при этом заболевание характеризуется упорным клиническим течением, частыми и длительными рецидивами, развитием выраженных психоэмоциональных нарушений и длительной или повторной нетрудоспособ-

ностью, что резко снижает качество жизни женщин, нередко сочетаясь с их тяжелой медико-социальной и психологической дезадаптацией [8–11].

Проблема ИНМП имеет и «вторую сторону медали», имеющую первостепенное клиническое значение и связанную с недостаточной эффективностью современных фармакологических средств, применяемых для лечения заболевания и его рецидивов. Сегодня имеются известные трудности подбора эффективных антимикробных химиопрепаратов, поскольку ИНМП имеют чаще всего бактериальное происхождение. Это связано с эволюцией микроорганизмов, вызывающих заболевание, которая на фоне нерационального применения имеющихся в клинической практике антибиотиков и при практически полном отсутствии в настоящее время создания новых классов антимикробных химиопрепаратов явилась одной из ключевых причин существенного роста во всем мире антибиотикорезистентности микроорганизмов, включая доказанных возбудителей ИНМП [12–14].

Методологические основы оптимизации стандартной фармакотерапии ИНМП с позиций междисциплинарной медицины

С точки зрения классического патогенеза любого инфекционного заболевания совершенно очевидно, что его механизмы и исходы существенно зависят не только от количества и вирулентности инфектанта, но и от состояния иммунной реактивности организма и конкретного органа. В настоящее время сформировалось экспертное мнение, что антимикробные химиопрепараты, традиционно являющиеся терапией первой линии урологических инфекций, вызывают эрадикацию микроорганизмов, но не способны оказать какое-либо дополнительное позитивное влияние на анатомо-функциональное состояние соответствующего органа, в данном случае мочевого пузыря [15]. Более того, по мнению ряда исследователей, воспалительный процесс в слизистой оболочке (уротелии) мочевого пузыря, исходно запущенный инфекционным агентом при первой в жизни атаке цистита, даже после полноценной лабораторной эрадикации возбудителя способен в дальнейшем протекать и рецидивировать по неинфекционному хроническому воспалительному сценарию без непосредственного участия уропатогена [16, 17]. Иными словами, ИНМП имеют мультифакторный патогенез, в механизмах которого превалирующая роль инфекционного агента со временем может отходить на второй план, и именно в этом многие современные авторы видят одну из важнейших причин низкой эффективности традиционных методов фармакотерапии ИНМП, включающих назначение преимущественно антимикробных химиопрепаратов, фитотерапии и иммунотерапии, но даже их комбинации не оказывают непосредственного влияния на анатомо-функциональное состояние органа-мишени, то есть мочевого пузыря [17, 18].

В настоящее время зарубежными исследователями предложена гипотетическая эндокринно-аутокринно-паракринная модель взаимодействий между уротели-

альными клетками (уротелием), афферентными и эфферентными нервными окончаниями (нейротелием), сосудами (эндотелием), гладкомышечными клетками и миофибробластами мочевого пузыря, согласно которой уротелий, эндотелий, нейротелий и миотелий детрузора составляют единую интегративную функциональную систему, элементы которой находятся в постоянном взаимодействии и взаимовлиянии друг на друга, являясь при этом гормонально активными структурами [19–23]. Гормональная активность подразумевает как зависимость тканей от уровня гормонов в системном кровотоке (дистанционная эндокринная регуляция), так и способность тканей к самостоятельному синтезу местных (тканевых) гормонов (локальная аутокринная и паракринная регуляция).

С практической точки зрения такая концепция позволяет говорить о том, что, во-первых, оказывая фармакотерапевтическое влияние на одну структуру мочевого пузыря, можно оказать косвенное влияние на другие, тесно с ней связанные структуры, и, во-вторых, данное фармакотерапевтическое влияние можно осуществлять посредством модуляции гормональных клеточных сигналов, применяя гормональные препараты. С учетом общности эмбриогенеза и тесных топографо-анатомических взаимоотношений органов мочевой и половой систем их наиболее критическими физиологическими регуляторами являются прежде всего половые стероидные гормоны (прогестерон, тестостерон, эстрогены) [24–26].

Однако в современной научной литературе полноценно не отражена важнейшая физиологическая роль в регуляции мочеполовой системы, которую играет явно недооцененный витамин D, рассматриваемый в настоящее время как D-гормон, поскольку, коренным образом отличаюсь от классических витаминов, он обладает всеми свойствами и характеристиками половых стероидных гормонов, в том числе и в отношении эффектов на нижние мочевые пути, которые в последние годы стали активно изучаться [27, 28]. Так, у мышей с дефицитом витамина D лабораторное инфицирование мочевого пузыря уропатогенной кишечной палочкой штамма CFT073, выделенного от пациентов с острым пиелонефритом и экспрессирующего фимбрию типа I, P и S, а также α -гемолизин, приводит к большему количеству внутриклеточных бактериальных сообществ, более высокой степени распространения бактерий в верхние мочевые пути и более выраженному провоспалительному цитокиновому ответу в клетках уротелия по сравнению с животными без дефицита витамина D [29]. В ходе данного эксперимента было показано, что при физиологическом уровне витамина D в крови активность его рецепторов в уротелии существенно повышается исключительно в клетках, инфицированных кишечной палочкой. Это свидетельствует о том, что при наличии нормального уровня витамина D уропатогенная кишечная палочка может непосредственно индуцировать повышенную выработку рецепторов витамина D, вызывать их ядерную транслокацию в клетках мочевого пузыря и, следовательно, усиливать D-зависимый сигнальный путь

в ответ на инфекцию уроэпителиальных клеток. Данное исследование подтверждает роль витамина D как местного медиатора иммунного ответа в мочевыводящих путях [29].

Роль витамина D и его дефицита в патогенезе и терапии инфекций нижних мочевых путей

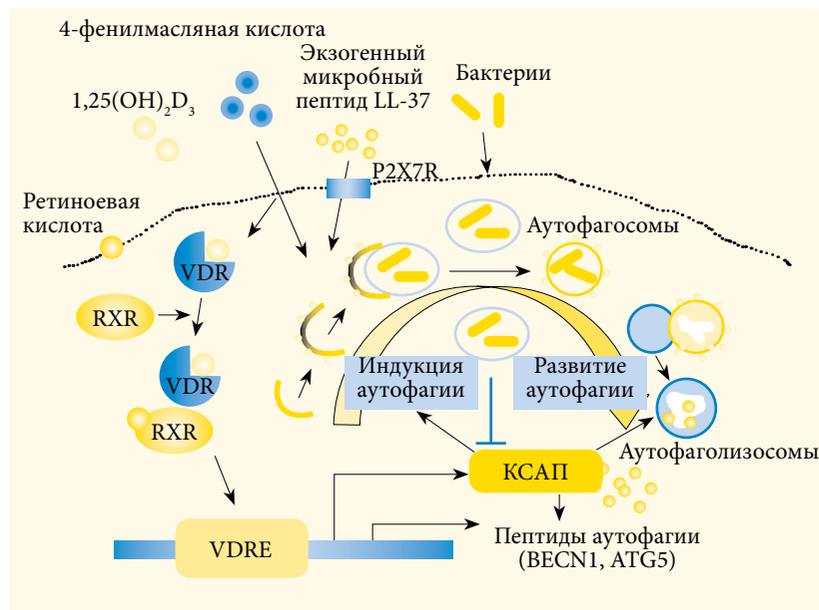
В настоящее время в научной литературе прочно сформировалась гормонально-метаболическая концепция витамина D как полифункционального стероидного гормона D, который вместе со своим обширным рецепторным аппаратом в клетках практически всех тканей организма человека составляет единую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными и негормональными системами, прежде всего с системой стероидогенеза, глюкозоинсулинового обмена, репродукции и иммунитета [30, 31]. Поскольку гормон D из всех половых стероидных гормонов регулирует наибольшее количество генов (около 3000, или примерно 3–5% всего генома человека), то совершенно понятна его фундаментальная роль в обеспечении нормальных процессов жизнедеятельности человека на протяжении всей его жизни. В настоящее время наше представление о витамине (гормоне) D революционно продвинулось вперед, а его новые открытые так называемые неклассические (внеклеточные) эффекты продолжают активно изучаться [32–34].

Известно, что при ИНМП основной удар микробного агента принимает на себя уротелий, в котором синтезируются гликозаминогликаны (мукополисахариды) – важнейшие компоненты межклеточного матрикса слизистых оболочек и кожи, состоящие в основном

из гиалуроновой кислоты и ее солей и выполняющие локальные защитные функции, а повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия считается одной из важных причин рецидива ИНМП [35–37]. При этом известно, что синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря у женщин и мужчин регулируется половыми стероидными гормонами, а витамин D, регулируя уровень экспрессии генов стероидогенеза, в свою очередь оказывает влияние как на стероидогенез, так и напрямую на синтез гликозаминогликанов [38]. По данным последних исследований, высокая частота рецидивов хронического цистита у женщин в определенной степени связана со снижением количества антимикробных пептидов и барьерных белков в гликозаминогликановом слое и уротелии с последующим их истончением и повышением риска инфекции и реинфекции [39]. Сегодня известно, что проницаемость уротелия мочевого пузыря увеличивается, когда плотные соединения между молекулами его белков ослабевают, позволяя бактериям проникать через гематуротелиальный барьер. Для предотвращения такой бактериальной инвазии уротелиальные клетки используют трансмембранные белки соединения (окклюдин, клаудин 14) и молекулы адгезии соединения – 1 [40]. Клинико-экспериментальные исследования на лабораторных мышах и у постменопаузальных женщин показали способность витамина D регулировать белки плотного соединения (окклюдин, клаудин 14) при инфицировании мочевого пузыря кишечной палочкой, улучшая целостность уротелия, что в свою очередь улучшает его защиту от инфекции [40].

Уропатогенная кишечная палочка при ИНМП способна нарушать гематуротелиальный барьер за счет нарушения регуляции окклюдина и клаудина 14 в эпителиальных клетках мочевого пузыря, как это бывает при интерстициальном цистите [41, 42]. Кроме того, низкий плазменный уровень витамина D достоверно ассоциируется с инфекцией *Clostridium difficile*, повышая тяжесть ее клинического течения [43]. Аналогичные исследования имеются и в отношении способности витамина D ингибировать рост туберкулезной палочки *Mycobacterium tuberculosis* [44–46].

У витамина D выявлена способность регулировать активность кателицидина и дефензина-β2 – антимикробных тканевых белков уротелия, которые являются участниками врожденного клеточного иммунитета и регуляторами тканевых цитокиновых воспалительных реакций, способствуя контролю над воспалением, заживлением ран, процессами аутофагии и репарацией клеток, причем активация синтеза данных защитных белков происходит не постоянно, а только при инфицировании уротелия мочевого пузыря и/или нарушениях в нем цитокинового баланса [47–50]. Эти белки модулируют инфекционно-воспалительные процессы в уротелии, индуцируют неогенез и улучшают реэпителизацию, что подтверждает наличие у витамина D выраженных локальных природных противовоспалительных и антибактериальных эффектов в отношении нижних мочевых путей [51] (рис. 1). Поэтому



RXR – рецептор ретиноевой кислоты; VDR – рецептор витамина D; VDRE – элемент ответа витамина D; P2X7R – пуринергический рецептор-2 типа 7; KСAП – кателицидин-связанный антимикробный пептид; 1,25(OH)₂D₃ – активная форма витамина D (кальцитриол).

Рис. 1. Витамин D-опосредованная аутофагия в механизмах антимикробной защиты клетки [51]

дефицит витамина D способен приводить к снижению бактерицидности слоя мукополисахаридов на поверхности уротелия мочевого пузыря за счет снижения секреции антибактериальных белков, а также нарушать его энергетический обмен и синтез защитных провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)). В меньшей степени витамин D влияет на локальный синтез в тканях интерферона- γ , ИЛ-17 и ИЛ-21 [52–57].

В контролируемом клиническом исследовании 787 больных ИНМП и 40 здоровых добровольцев было показано, что между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче имелись достоверные различия в сторону уменьшения их концентрации у больных ИНМП. Снижение уровня белка уромодулина было характерно для больных с тяжелыми фебрильными ИНМП и бактериемией. Большинство участников исследования, включая контрольную группу, имели недостаточный уровень витамина D в крови по крайней мере в зимнее время, при этом пациенты с ИНМП имели достоверно более низкий уровень витамина D, чем контрольная группа. Также в ходе исследования были обнаружены ассоциации между генотипом CC IL6 SNP rs1800795 и возникновением бактериемии и между уровнем белка врожденного иммунитета TLR5 SNP rs5744168 в моче и частотой ИНМП. При этом редкий GG-генотип IL6 SNP rs1800795 был связан с более высокой продукцией в моче защитного белка врожденного иммунитета дефензина- β 2 [58].

По данным некоторых исследователей, уровень витамина D в плазме крови < 15 нг/мл достоверно ассоциируется с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей у женщин в постменопаузе, что открывает новые возможности терапии этой в целом непростой с клинической точки зрения группы пациентов, особенно в условиях современной антибиотикорезистентности [59].

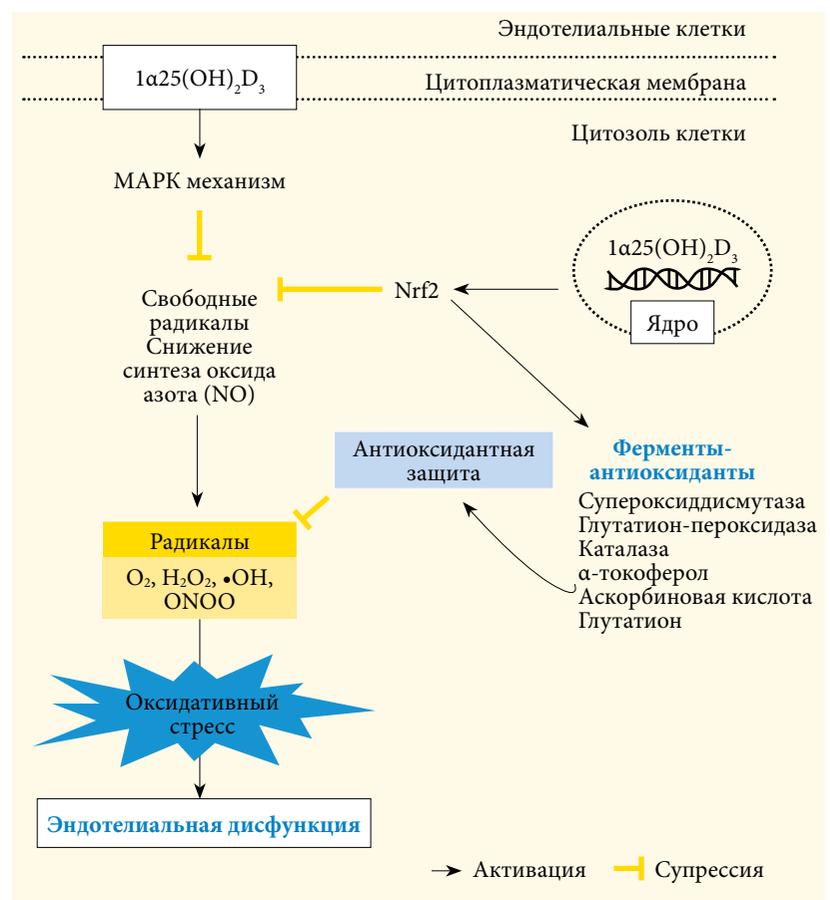
Открытие рецепторов к витамину D во многих клетках иммунной системы (активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) явились доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [60, 61]. Витамин D является природным иммуномодулятором, который за счет снижения активности приобретенного иммунитета и усиления активности врожденного иммунитета обеспечивает необходимый иммунный ответ на инфекционное и вирусное вторжение, а локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа носит выраженный защитный характер [62, 63].

Витамин D является одним из ключевых регуляторов системного воспаления, окислительного стресса и дыхательной функции митохондрий, а следовательно, и процесса старения у человека, а дефицит витамина D ухудшает функции митохондрий, усили-

вает окислительный стресс и системное воспаление. Взаимодействие активного метаболита 1,25(OH)₂ витамина D с его внутриклеточными рецепторами модулирует транскрипцию D-зависимых генов и активацию D-чувствительных элементов, которые запускают несколько вторичных мессенджерных систем. Витамин D также является мощным антиоксидантом, который способствует сбалансированной деятельности митохондрий, предотвращая окисление белков, связанное с окислительным стрессом, перекисное окисление липидов и повреждение ДНК [64] (рис. 2).

Новые представления о связанных с витамином D достижениях в области метаболизма, транскриптомике, эпигенетике в отношении его способности контролировать окислительный стресс в сочетании с микроэлементами, витаминами и антиоксидантами после нормализации концентрации витамина D в сыворотке крови и тканях определяют экономически эффективные и лучшие клинические результаты лечения многих заболеваний человека [65, 66].

По данным Е.С.С. Silva и соавт. (2018), у больных хроническими заболеваниями почек, получающих медикаментозную коррекцию дефицита витамина D, риск раз-



$1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – активная форма витамина D (кальцитриол); MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; Nrf2 – транскрипционный ядерный фактор, кодирующий гены ферментов-антиоксидантов.

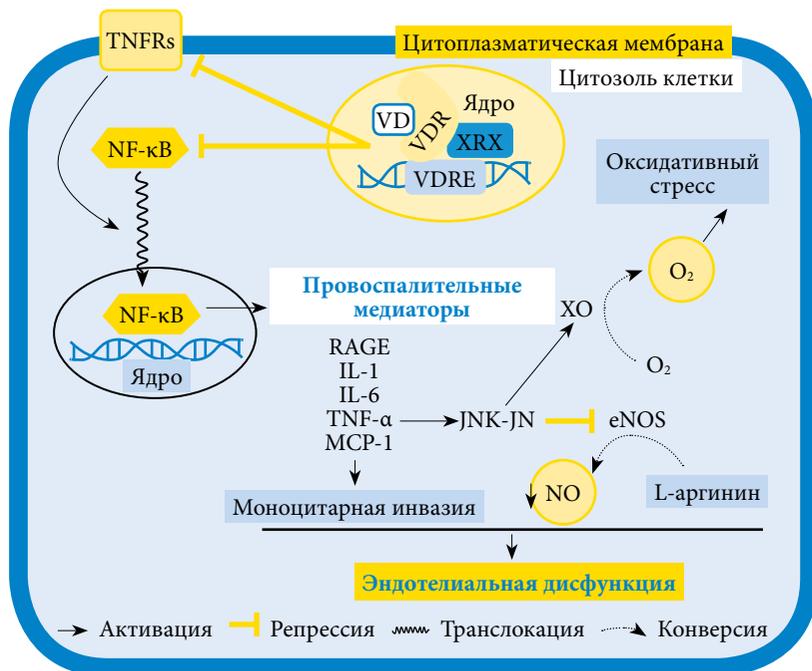
Рис. 2. Потенциальные механизмы антиоксидантной активности витамина D [64]

вития любых инфекционных осложнений (включая ИНМП) в среднем на 59% меньше, чем у больных с нелеченым дефицитом витамина D (отношение шансов 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,99) [67]. Дефицит витамина D часто встречается у пациентов с трансплантацией почек. Поскольку витамин D играет важную роль в иммунной системе, существует связь между дефицитом витамина D и частотой инфекционных осложнений у этих пациентов, что подтверждают результаты доступных исследований [68]. Так, при обследовании 410 пациентов, которым предстоит трансплантация почки, у 41,7% из них был выявлен дефицит витамина D (уровень в крови $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10$ нг/мл). При средней продолжительности наблюдения 7,3 года частота ИНМП была достоверно выше у пациентов с дефицитом витамина D (52 пациента; 30,4%) по сравнению с пациентами без дефицита витамина D (40 пациентов; 16,7%) ($p = 0,001$). Кроме того, многомерный анализ пропорционального риска показал, что дефицит витамина D является независимым предиктором ИНМП при лечении ритуксимабом после трансплантации почки (отношение рисков 1,81; 95% ДИ 1,11–2,97; $p = 0,02$) [69].

Показано, что дефицит витамина D повышает риски развития ИНМП у взрослых больных гепатит-ассоциированным циррозом печени [70, 71]. Кроме того,

дефицит витамина D ассоциирован с повышением риска ИНМП не только у взрослых, но и у детей [72, 73]. В настоящее время появляется все больше публикаций, подтверждающих вазопротективные (эндотелий-протективные) эффекты витамина D, а дефицит витамина D рассматривается как один из важнейших факторов риска развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [74, 75] (рис. 3).

Как известно, эндотелиальная дисфункция характеризуется сниженной биодоступностью мощного эндотелий-зависимого вазодилатора оксида азота (NO) и является ранним событием при развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках витамин D регулирует синтез NO, опосредуя активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В патологических условиях окислительный стресс, вызванный избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК), способствует деградации NO и подавляет синтез NO, следовательно, снижает биодоступность NO. Витамин D противодействует активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, которая продуцирует АФК и улучшает антиоксидантную способность за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза [75]. Помимо АФК провоспалительными медиаторами, повышающими риск развития дисфункции эндотелия за счет снижения биоактивности NO и eNOS и повышения экспрессии различных атеросклеротических факторов, являются ФНО- α и ИЛ-6, провоспалительные эффекты которых ингибируются витамином D путем подавления передачи сигналов ядерного регуляторного белка NF- κ B [75]. Развитие эндотелиальной дисфункции тазовых и мочепузырных артерий приводит к существенному дефициту органного кровотока, что способствует развитию ишемии и фиброза уретерия, в том числе его природную резистентность к микробным агентам [76]. В частности, показано, что ишемия уретерия ассоциируется с достоверным увеличением количества в уретерияльных клетках уровня экспрессии регуляторного белка виментина и маркера соединительной ткани ZO-1 с незначительным повышением экспрессии трофического фактора роста нервов, а также норадреналина. Указанные белковые молекулы участвуют в регуляции барьерной функции, ремоделировании, репарации, а также в межклеточной коммуникации в пределах уретерия и подслизистого слоя мочевого пузыря. Кроме того, повышенная экспрессия в уретерии виментина позволяет предположить, что изменения в межклеточных взаимодействиях могут играть определенную роль в вызванных ишемией изменениях активности мочевого пузыря [77]. В дополнение к сказанному установлено, что дефицит витамина D через его влияние на эндотелиальную функцию сопровождается снижением кровотока и емкости мочевого пузыря, а также усилением его спонтанной активности, имитируя таким образом симптомы рецидивирующего цистита или гиперактивного мочевого пузыря, а коррекция дефицита витамина D его аналогами ликвидирует все вышеописанные нарушения [78].



TNFRs – трансмембранно связанный фактор некроза опухоли- α ; NF- κ B – транскрипционный фактор NF- κ B-транскрипции генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; VD – витамин D; VDR – рецепторы к витамину D; VDRE – элемент ответа витамина D; XRX – ретиновые рецепторы типа X; RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – рецепторы продуктов гликации; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1; JNK-JN – терминальные киназы; XO – ксантиноксидаза; NO – оксид азота; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза.

Рис. 3. Механизмы участия витамина D в патогенезе эндотелиальной дисфункции [74, 75]

Рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 200 пожилых пациенток в возрасте 65–78 лет, показало, что с увеличением длительности менопаузы наблюдалась заметная тенденция увеличения частоты дефицита витамина D на фоне ухудшения показателей урогенитального здоровья, а компенсация дефицита витамина D в течение 3–6 месяцев достоверно его улучшала [79].

S.B. Ali и соавт. (2020) с целью установления связи между уровнем витамина D в сыворотке крови и частотой ИНМП провели исследование у 75 женщин репродуктивного возраста (17–52 года) и, сравнив их с показателями здоровых женщин, установили, что женщины репродуктивного возраста с низким уровнем витамина D более подвержены риску ИНМП, чем здоровые женщины [80]. При этом средний уровень витамина D в группе больных был значительно ниже по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($11,09 \pm 7,571$ против $24,08 \pm 11,95$ нг/мл; $p < 0,001$). Связь между низким уровнем витамина D в крови была особенно достоверно выраженной в случаях умеренных и тяжелых ИНМП. По мнению авторов, в связи с растущим развитием резистентности уропатогенов к антимикробным химиопрепаратам, что вызывает серьезную озабоченность во всем мире, именно витамин D должен потенциально использоваться в сочетании с традиционной антимикробной химиотерапией ИНМП, так как он способен существенно улучшить ее результаты, особенно в случаях мультирезистентных к лекарственным препаратам инфекций. Сделан вывод о том, что при лечении женщин с рецидивирующими ИНМП следует всегда выявлять и лечить у них дефицит витамина D [80].

Заключение

Инфекции нижних мочевых путей остаются в настоящее время актуальной медико-социальной проблемой в силу их выраженной склонности к рецидивированию, что предопределяет частые эпизоды потери трудоспособности и повышенные затраты в связи с этим на систему здравоохранения. Существующие подходы к фармакотерапии ИНМП сегодня зачастую уже не обеспечивают необходимый уровень качества жизни пациентов, поэтому сегодня ведется актив-

ный поиск новых эффективных фармакологических опций, направленных на повышение эффективности их лечения. Следует при этом отметить, что данные фармакотерапевтические опции должны обладать достаточным уровнем безопасности, так как частота побочных эффектов при проведении стандартной антимикробной химиотерапии ИНМП остается на высоком уровне. Более того, в современных условиях растущей резистентности уропатогенов, когда практически не создается новых классов антибиотиков, следует искать иные пути решения проблемы, не связанные с данным классом препаратов. Данный литературный обзор показал, что в настоящее время наиболее перспективным направлением повышения эффективности лечения ИНМП может стать устранение нарушения обмена витамина D, дефицит которого с высокой частотой выявляется у больных ИНМП и оказывает существенное негативное усугубляющее влияние на течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях, состояние иммунной реактивности мочевых путей и организма в целом, локальную эндотелиальную и секреторную функции, состояние антиоксидантной системы защиты клеток и множество других клеточных механизмов, прямо или косвенно участвующих в реализации эффектов микробного фактора, от которых в большой степени зависят исходы инфекционного воспаления. При этом витамин D, являясь стероидным гормоном, в норме синтезируется в кератиноцитах кожи человека, то есть представляет собой эндогенную (естественную) молекулу полифункциональной направленности. Объем доступных научных публикаций, посвященных роли витамина D и его дефицита при ИНМП, пока еще не достиг своей критической базы для формирования систематических анализов и метаанализов высокого уровня доказательности, однако уже имеющиеся результаты клинико-экспериментальных исследований позволяют рассматривать витамин D как независимый предиктор повышенного риска ИНМП, а коррекцию его дефицита – как перспективную фармакотерапевтическую опцию для улучшения результатов лечения, которое (особенно при тяжелых и рецидивирующих ИНМП) пока, к сожалению, оставляет желать лучшего. 🌐

Литература

1. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook // Trends Mol. Med. 2016. Vol. 22. № 11. P. 946–957.
2. Урология: российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Инфекции и воспаления в урологии / под ред. П.В. Глыбочко, М.И. Когана, Ю.Л. Набоки. М.: Медфорум, 2019.
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden // Infect. Dis. Clin. North. Am. 2014. Vol. 28. № 1. P. 1–13.
5. O'Brien V.P. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection // Curr. Opin. Infect. Dis. 2015. Vol. 28. № 1. P. 97–105.
6. Flores-Mireles A.L. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 13. № 5. P. 269–284.

7. Barber A.E. Strengths and limitations of model systems for the study of urinary tract infections and related pathologies // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016. Vol. 80. № 2. P. 351–367.
8. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита // *Урология.* 2013. № 3. С. 112–122.
9. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин // *Медицинский совет.* 2010. № 7–8. С. 60–66.
10. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема // *Медицинский совет.* 2014. № 19. С. 36–44.
11. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей. М., 2017. 32 с.
12. Hiltunen T., Virta M., Laine A.L. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. Vol. 372. № 1712. P. 20160039.
13. Wencewicz T.A. Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis // *J. Mol. Biol.* 2019. Vol. 431. № 18. P. 3370–3399.
14. Yang B., Liang J., Liu L. et al. Overview of antibiotic resistance genes database // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020. Vol. 36. № 12. P. 2582–2597.
15. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 300. № 4. P. 821–828.
16. Rodríguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options // *Drugs Context.* 2020. № 9. P. 4–13.
17. Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis // *Ther. Adv. Urol.* 2011. Vol. 3. № 1. P. 19–33.
18. Тюзиков И.А., Гусакова Д.А., Калинин С.Ю. Особенности метаболического статуса и его влияние на частоту рецидивов хронического цистита у женщин (пилотное исследование) // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. № 2. С. 10–15.
19. Apodaka G. The uroepithelium: not just a passive barrier // *Traffic.* 2004. Vol. 5. № 3. P. 117–128.
20. Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2007. Vol. 4. № 1. P. 46–54.
21. Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 4. P. 9–16.
22. Russo G.I., Castelli T., Urzi D. et al. Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review // *Int. J. Urol.* 2015. Vol. 22. № 11. P. 982–990.
23. Matthews C.A. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26. № 5. P. 393–397.
24. Cifuentes L. Epithelium of vaginal type in the female trigone; the clinical problem of trigonitis // *J. Urol.* 1947. Vol. 57. № 6. P. 1028–1037.
25. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options // *Int. J. General Med.* 2011. № 4. P. 333–334.
26. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract // *Menopause Int.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 155–162.
27. Aydogmus H., Demirdal U.S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 228. P. 48–52.
28. Serin S.O., Pehlivan O., Isiklar A. et al. The relationship between vitamin D level and lower urinary tract symptoms in women // *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 2020. Vol. 54. № 4. P. 405–410.
29. Hertting O., Lüthje P., Sullivan D. et al. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 7. P. e0180810.
30. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 4. P. 794.
31. Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 7. P. 1460.
32. Bikle D.D. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level // *J. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 4. № 2. P. bvz038.
33. Zhang Y., Fang F., Tang J. et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2019. Vol. 366. P. l4673.
34. Fiamenghi V.I., Mello E.D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis // *J. Pediatr. (Rio J.).* 2020. Vol. 20. P. 30207.
35. Bishop B.L., Duncan M.J., Song J. et al. Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 625–630.
36. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F. et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyalurinic acid // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007. Vol. 96. № 3. P. 192–195.

37. *Constantinides C., Manousakas T., Nikoioopoulos P. et al.* Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyalurinic acid // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1262–1266.
38. *Ide H., Miyamoto H.* The role of steroid hormone receptors in urothelial tumorigenesis // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12. № 8. P. 2155.
39. *Luthje P., Brauner H., Ramos N.L. et al.* Estrogen supports urothelial defense mechanisms // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 180.
40. *Mohanty S., Kamolovit W., Hertting O., Brauner A.* Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during *E. coli* urinary tract infection // *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 380. № 3. P. 669–673.
41. *Tian H., Miao J., Zhang F. et al.* Non-histone nuclear protein HMGN2 differently regulates the urothelium barrier function by altering expression of antimicrobial peptides and tight junction protein genes in UPEC J96-infected bladder epithelial cell monolayer // *Acta Biochim. Pol.* 2018. Vol. 65. № 1. P. 93–100.
42. *Lee J.D., Lee M.H.* Decreased expression of zonula occludens-1 and occludin in the bladder urothelium of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *J. Formosan Med. Assoc.* 2014. Vol. 113. № 1. P. 17–22.
43. *Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L. et al.* 25-Hydroxyvitamin D concentrations and *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41. № 5. P. 890–895.
44. *Zittermann A., Pilz S., Hoffmann H., März W.* Vitamin D and airway infections: a European perspective // *Eur. J. Med. Res.* 2016. Vol. 21. P. 14.
45. *Siswanto S., Zuhriyah L., Handono K. et al.* Mycobacterium tuberculosis DNA increases vitamin D receptor mRNA expression and the production of nitric oxide and cathelicidin in human monocytes // *Malays. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 22. № 3. P. 18–24.
46. *Nnoaham K.E., Clarke A.* Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. № 1. P. 113–119.
47. *Hertting O., Holm Å., Luthje P. et al.* Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. 15580.
48. *Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909–2912.
49. *Gombart A.F., Borregaard N., Koefler H.P.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Faseb. J.* 2005. Vol. 19. № 9. P. 1067–1077.
50. *Ramos N.L., Sekikubo M., Kironde F. et al.* The Impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. № 5. P. 482.e1–7.
51. *Chung C., Silwal P., Kim I. et al.* Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection // *Immune Netw.* 2020. Vol. 20. № 2. P. 12.
52. *Heilborn J.D., Nilsson M.F., Kratz G. et al.* The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 379–389.
53. *Frohm M., Agerberth B., Ahangari G. et al.* The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 24. P. 15258–15263.
54. *Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C. et al.* An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 11. P. 1665–1672.
55. *Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.I. et al.* Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. № 5. P. 1080–1082.
56. *Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D. et al.* Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 4. P. 3011–3021.
57. *Benigni F., Baroni E., Zecevic M. et al.* Oral treatment with a vitamin D3 analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis // *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 617–624.
58. *van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al.* Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 3. P. 0121302.
59. *Nseir W.* The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women // *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. № 12. P. 1121–1124.
60. *Aranow C.J.* Vitamin D and the immune system // *Investig. Med.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 881–886.
61. *Sassi F., Tamone C., D'Amelio P.* Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. P. 1656.
62. *Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y.* Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations // *Ann. Rheum.* 2007. Vol. 66. № 9. P. 1137–1142.
63. *Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C.* Vitamin D's effect on immune function // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1248.
64. *Kim D.H., Meza C.A., Clarke H. et al.* Vitamin D and endothelial function // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 2. P. 575.
65. *Wimalawansa S.J.* Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging // *Biology (Basel)*. 2019. Vol. 8. № 2. P. 30.

66. Zare-Mirzaie A., Kazeminezhad B., Akbari Ghouchani M. The correlation between serum vitamin D level and total antioxidant capacity in diabetic and non-diabetic subjects in Iran // Iran J. Pathol. 2018. Vol. 13. № 2. P. 212–219.
67. Silva E.C.D., Taminato M., Fonseca C.D.D. et al. Use of vitamin D and infection in patients with chronic kidney disease // Rev. Bras. Enferm. 2018. Vol. 71. № 6. P. 2792–2799.
68. Park Y.J., Kim S.U., Lee K.H. et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of bacterial infections after kidney transplantation // Korean J. Intern. Med. 2017. Vol. 32. № 3. P. 505–513.
69. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J. et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for urinary tract infections after renal transplants // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 9. P. 594.
70. Buonomo A.R., Zappulo E., Scotto R. et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for infections in patients affected by HCV-related liver cirrhosis // Int. J. Infect. Dis. 2017. Vol. 63. P. 23–29.
71. Anty R., Tonohouan M., Ferrari-Panaia P. et al. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients // Clin. Transl. Gastroenterol. 2014. Vol. 5. № 5. P. 56.
72. Yang J., Chen G., Wang D. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 27. P. 4137.
73. Mahmoudzadeh H., Nikibakhsh A.A., Pashapour S., Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low serum vitamin D status and urinary tract infection in children: a case-control study // Paediatr. Int. Child Health. 2020. Vol. 40. № 3. P. 181–185.
74. Lai C.C., Juang W.C., Sun G.C. et al. Vitamin D attenuates loss of endothelial biomarker expression in cardio-endothelial cells // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 6. P. 2196.
75. Alyami A., Soares M.J., Sherriff J.L., Mamo J.C. Vitamin D & endothelial function // Indian J. Med. Res. 2014. Vol. 140. № 4. P. 483–490.
76. Kim M., Yeul Yu.H., Ju H. et al. Induction of detrusor underactivity by extensive vascular endothelial damages of iliac arteries in a rat model and its pathophysiology in the genetic levels // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 16328.
77. Sunagawa M., Wolf-Johnston A., Nomiya M. et al. Urinary bladder mucosal responses to ischemia // World J. Urol. 2015. Vol. 33. № 2. P. 275–280.
78. Shapiro B., Redman T.L., Zvara P. Effects of vitamin D analog on bladder function and sensory signaling in animal models of cystitis // Urology. 2013. Vol. 81. № 2. P. 1–7.
79. Kaur H., Bala R., Nagpal M.J. Role of vitamin D in urogenital health of geriatric participants // Midlife Health. 2017. Vol. 8. № 1. P. 28–35.
80. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age // Saudi J. Biol. Sci. 2020. Vol. 27. № 11. P. 2942–2947.

Vitamin D Deficiency and Lower Urinary Tract Infections – Are There Pathogenetic Links?

I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.¹, D.V. Konovalov², O.I. Bratchikov, PhD, Prof.²

¹ Medical Center ‘Tandem-Plus’, Yaroslavl

² Kursk State Medical University

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

The review article is devoted to one of the least studied problems in the Russian urological literature related to the role of vitamin D in ensuring the anatomical and functional state of the lower urinary tract in normal conditions and the effect of its deficiency on the frequency and severity of lower urinary tract infections (LUTIs). The main problems of modern antimicrobial chemotherapy of LUTIs associated with the growing antibiotic resistance of uropathogens in the conditions of almost complete absence of new classes of antibiotics, which determines the insufficient effectiveness of existing methods of pharmacotherapy of LUTIs, are considered on the basis of modern scientific material. It is shown that vitamin D plays an important role in providing natural mechanisms of antibacterial protection of the urothelium, preventing endothelial dysfunction of the lower urinary tract, reducing the severity of urothelial oxidative stress, which ultimately reduces the frequency and severity of bacterial LUTIs. Based on the available data, it is concluded that the pathogenetic expediency and clinical necessity of studying vitamin D metabolism disorders in all patients with LUTIs, the deficiency of which is very common in this category of patients and exacerbates the course and outcomes of LUTIs. It is postulated that the correction of vitamin D deficiency in patients with LUTIs is a new promising pharmacotherapeutic option for more effective management of this widespread urological pathology.

Key words: lower urinary tract infections, vitamin D, vitamin D deficiency, endothelial dysfunction, oxidative stress, antibacterial immunity, pathogenetic relationships, pharmacotherapy