



Ниткин Д.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Биопленочные формы инфекции мочевых путей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.06.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье обсуждается роль биопленочных форм инфекции мочевых путей в развитии урологической патологии. Отмечается значение биопленок как дополнительного фактора вирулентности уропатогенов, существенно влияющего на рецидивирование инфекции мочевых путей и устойчивость к традиционным методам лечения и антибиотикотерапии. Рассматриваются методы профилактики формирования биопленок. Особое внимание уделяется возможностям долгосрочной фитотерапии как методу лечения и профилактики биопленочных форм инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, биопленки, рецидивирующая инфекция мочевых путей, циститы, методы профилактики, фитопрофилактика

Dmitry M. Nitkin

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Biofilm Forms of Urinary Tract Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.06.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article discusses the role of biofilm forms of urinary tract infection in the development of urological pathology. The importance of biofilms as an additional factor of virulence of uropathogens, significantly affecting the recurrence of urinary tract infection and resistance to traditional methods of treatment and antibiotic therapy, is noted. Methods of prevention of biofilm formation are considered. Special attention is paid to the possibilities of long-term phytotherapy as a method of treatment and prevention of biofilm forms of urinary tract infection.

Keywords: urinary tract infection, biofilms, recurrent urinary tract infection, cystitis, methods of prevention, phytoprophylaxis

В настоящее время около 65% инфекций в организме обусловлено биопленочными микроорганизмами. Открытие и изучение биопленок являются наиболее важными достижениями микробиологии за последние 20 лет. Биопленка – это структурное сообщество микроорганизмов, инкапсулированных в саморазвитом полимерном матриксе из мукополисахаридов, протеинов, липидов и нуклеиновых кислот, адгезированном к биотической или абиотической поверхности. Это особая форма существования микроорганизмов и их сообществ, образующихся на границе раздела фаз (обычно твердой и жидкой), характеризующаяся набором свойств, отличных от планктонных форм или совокупности автономных клеток микроорганизмов в чистой культуре. К образованию биопленок способно подавляющее большинство микроорганизмов. В качестве субстрата для них могут выступать различные структуры (покровы слизистых, конкременты, инородные тела). Стоит отметить, что биопленки имеют различный срок существования – от нескольких дней до многих лет, постоянно обновляясь и видоизменяясь [1, 2].

Процесс образования биопленок дает существенные преимущества микроорганизмам. В биопленках видоизменяются многие процессы, повышается резистентность к действию неблагоприятных факторов, а также происходит кооперация между составными частями сообщества, что направлено на поддержание оптимального его функционирования. Последнее очень часто наблюдается даже с видами, которые в иных обстоятельствах являются антагонистами. Например, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, которые обычно являются конкурирующими видами, в составе биопленок проявляют более сложные формы взаимодействия, что необходимо учитывать при выборе оптимальной терапии [2, 5].

В составе любой биопленки можно выделить как минимум два исходных компонента – клеточная биомасса и матрикс. Сами бактерии составляют лишь 5–35% массы биопленки. Бактерии равномерно покрываются матриксом – сложным комплексом биополимеров, синтезируемым микроорганизмами, входящими в состав биопленки. В состав матрикса входят полисахариды, структурные белки, экзоферменты, нуклеиновые кислоты. Качественный и количественный состав этих компонентов сильно варьирует в зависимости от видов микроорганизмов, формирующих биопленку [2].

В настоящее время не вызывает сомнений, что образование биопленок – это один из факторов патогенности микроорганизмов. Заклученные в матрикс микроорганизмы имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов. Микроорганизмы в биопленке формируют единую генетическую систему в виде плазмид – мобильных кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их связи между собой и окружающей средой, которая получила название quorum sensing. Quorum sensing – это система координированной экспрессии генов в популяции с использованием малых сигнальных молекул. Это позволяет бактериям действовать коллективно, подобно клеткам в многоклеточном организме, повышая свою вирулентность [2].

Способность патогенных микроорганизмов формировать биопленки может стать причиной хронизации и персистенции инфекции, резистентности к антибактериальной терапии хронических воспалительных процессов, рецидивирующего уrolитиаза, инфекционных осложнений после имплантационной хирургии, а также инфекционных осложнений со стороны внутренних и наружных дренажных систем и их функциональной несостоятельности [5].

В урологической практике способность уропатогенов формировать биопленки может лежать в основе развития рецидивирующего цистита, хронизации пиелонефрита, неэффективности терапии хронического бактериального простатита, формирования инфекционных мочевых камней. Микробная биопленка может стать матрицей конкремента в мочевой системе. Широкое применение дезинтеграции мочевых камней вместо удаления камня целиком может способствовать выходу уропатогенов из биопленок и являться причиной синдрома системного воспалительного ответа на фоне интраоперационных рефлюксов [1, 2, 5].

Формирование биопленок на инородных телах в мочевых путях (катетерах, стентах, стомах, конкрементах) может стать причиной инфекционных осложнений, генерализации инфекции и развития уросепсиса. Биопленки на мочевых катетерах составляют 40% всех внутрибольничных инфекций в урологической практике. Биопленки могут стать причиной солевой окклюзии стентов или катетеров. In vitro продукция биопленок отмечается у 63% штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* и 75% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, однако у пациентов с мочевыми дренажами продукция биопленок микроорганизмами составила более 80%. Биопленки на искусственных имплантах (слингах, пенильных протезах, сфинктерах) могут повлиять не только на функциональное состояние, но и вызвать инфекционные осложнения, требующие их удаления [2, 5].

Наличие биопленок приводит к тому, что традиционные методы микробиологической диагностики выявляют не все микроорганизмы, участвующие в инфекционном процессе (S.E. Dowd, 2008). Бактерии в биопленках остаются живыми даже в присутствии антибиотиков, добавленных в количестве в 500–1000 раз большем, чем их минимальная подавляющая концентрация (D. Davies, 2003). Фагоциты макроорганизма не способны поглощать биопленки в отличие от отдельных бактериальных клеток (R.D. Wolcott, G.D. Ehrlich, 2008). Указанные факты существенно влияют на эффективность традиционных методов лечения воспалительных процессов в урологической практике. Периодическое высвобождение планктонных форм бактерий из пленок в поток мочи служит источником поддержания хронического инфекционного и воспалительного процесса, а сама биопленка является источником постоянной бактериурии [5].

Влияние биопленкообразования на течение патологии можно проследить на примере рецидивирующей инфекции мочевых путей (ИМП) у женщин с циститами. Каждая третья женщина в возрасте до 24 лет и каждая вторая женщина в мире по меньшей мере один раз в жизни переносит эпизод острого цистита, однако у 25–40% женщин в течение ближайших 6–12 месяцев отмечается рецидив заболевания. Возникновение более двух эпизодов ИМП в течение 6 месяцев или трех эпизодов в течение одного года определяется как рецидивирующая ИМП. Выполнение рутинной микробиологической диагностики у этой категории пациенток демонстрирует, что до 33% пациенток имеют «негативный» посев мочи на флору, а 50% – титр уропатогенов в моче менее 10^2 микробных тел в 1 мл, когда часто уропатоген не идентифицируется. При этом отмечено, что только 68% изолятов *E. coli* при рецидивирующей ИМП идентичны исходному штамму, вызвавшему первичный острый цистит. А у пациенток с «негативными» посевами мочи в 24% случаев получен рост *E. coli* из биоптатов слизистой мочевого пузыря. Это явление связано с такими патоадаптивными свойствами *E. coli*, как внутриклеточное персистирование и формирование биопленок на слизистой мочевого пузыря. При этом штаммы *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, выделенные от пациентов с

хроническим рецидивирующим циститом, по способности формирования биопленок значительно превосходят штаммы, выделенные от пациентов с острым циститом [3, 4].

Учитывая вышеизложенное, особую актуальность приобретают, с одной стороны, методы профилактики формирования биопленок в мочевых путях, а с другой – эффективные методы воздействия на биопленочные формы микроорганизмов.

К используемым в настоящее время методам профилактики можно отнести методы общей профилактики (соблюдение правил асептики и антисептики, применение закрытых дренажных систем, а также раннее удаление дренажей), а также модификацию поверхности биоматериала и имплантов, катетеров, стентов (импрегнация антибиотиками, серебряное покрытие, гидрофильное покрытие, силиконовый материал) с целью снижения вероятности биопленкообразования. Изучается возможность использования низкоэнергетичных поверхностных звуковых волн (генерация пьезоэлектрической вибрации с частотой от 100 до 300 кГц) [2].

Биопленкообразование создает существенные проблемы при лечении ИМП. При этом возникает целый ряд актуальных вопросов, а именно: выбор антимикробных препаратов основывается на бактериальной культуре, полученной из планктонных бактерий, а антибиотики, эффективные против планктонных бактерий, часто не оказывают необходимого антимикробного действия в отношении бактериальных биопленок, при этом планктонные бактерии отличаются по поведению и фенотипическим формам от бактерий в биопленке. И самое главное, биопленкообразование может лежать в основе неэффективности антимикробной терапии в лечении ИМП вследствие того, что антибиотики не проникают на всю глубину биопленки из-за барьерной функции гликокаликса, покрывающего ее снаружи; матрикс биопленки выводит антимикробные препараты наружу (наружная резистентность); микроорганизмы в биопленке растут медленнее, поэтому они более устойчивы к антимикробным препаратам, которые действуют на активно размножающиеся бактерии; бактерии в биопленке модифицируют гены, которые изменяют клеточную оболочку, молекулярные мишени и чувствительность к антимикробным препаратам (внутренняя резистентность); бактерии в биопленке могут выживать в присутствии антимикробных препаратов в концентрации в 1000 раз выше той, которая необходима для эрадикации планктонных клеток того же вида бактерий (появление бактериальных клеток-персистеров) [2, 3, 5].

Общеизвестные проблемы антибактериальной терапии и профилактики ИМП (рост антибиотикорезистентности уропатогенов, пагубное влияние на микробиом и иммунный статус, низкая активность в отношении биопленочных форм) обуславливают поиск альтернативных методов лечения. В этой связи среди методов лечения и профилактики ИМП интерес представляет фитотерапия. Подавляющее действие биологически активных субстанций некоторых лекарственных растений на персистенцию уропатогенов проявляется в динамике основных маркеров персистенции уропатогенов: антилизоцимной и антиинтерфероновой активности. Это является патогенетическим основанием для применения экстрактов лекарственных растений в лечении клинической манифестации ИМП. В этой связи перспективным направлением терапии мочевых инфекций является применение лекарственных средств растительного происхождения. Эффективность использования растительных препаратов основана на противoadгезивном, противовоспалительном, бактерицидном, диуретическом действии, а также влиянии на матрицу биопленки и активность биопленкообразования уропатогенами. С этой целью нередко используют

поликомпозиционные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения. При этом все чаще их рассматривают альтернативой антибиотикотерапии с возможностью монотерапии у пациентов данной категории [4].

Одним из таких фитопрепаратов является лекарственное средство растительного происхождения Цистон на основе композиции экстрактов лекарственных растений, оказывающих диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противомикробное и противовоспалительное действие. Учитывая указанные эффекты, он может быть рекомендован в составе комплексной терапии инфекций мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, солевых диатезов. Препарат регулирует кристалло-коллоидный баланс в моче, снижает сатурацию литогенных субстанций (щавелевой кислоты, кальция, гидроксипролина). Повышает уровень элементов, ингибирующих кристаллизацию (магний и калий). Воздействуя на муцин, способствует дезинтеграции камней и приводит к их деминерализации. Стимулируя диурез и расслабляя гладкую мускулатуру мочевого тракта, Цистон способствует выведению оксалатных и фосфатных солей, мочевой кислоты и мелких камней из мочевыводящих путей. При этом литолитический эффект препарата не зависит от pH мочи. Эти эффекты очень важны для профилактики формирования микробно-солевых биопленок на поверхности внутренних стентов, катетеров в урологии. Профилактическое назначение Цистона пациентам этой категории может пролонгировать функциональную состоятельность внутренних дренажей.

Очень важной является активность компонентов препарата в отношении уропатогенов, что позволяет его успешно применять в лечении и профилактике ИМП даже в условиях формирования биопленок. Цистон оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие, особенно в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий, а диуретическое действие способствует выведению бактерий вместе с межбактериальным матриксом. Антиадгезивный эффект не позволяет планктонным формам патогенов зафиксироваться на мембране уротелия. Флаваноиды и гликозиды, входящие в состав растительных экстрактов Цистона, воздействуют на муцин, способствуя разрушению биопленок и делая уязвимыми биопленочные формы уропатогенов. Таким образом, препарат может уменьшить бактериурию, связанную с биопленками, и снизить вероятность окклюзии мочевых катетеров и стентов микробно-солевыми биопленками.

В заключение стоит отметить, что формирование биопленок уропатогенами играет важную роль в урологической практике и является причиной хронизации и персистенции инфекции в мочевых путях. С распространением в урологической практике искусственных материалов огромное значение приобрели методы профилактики биопленкообразования на их поверхности. Поэтому при выборе метода лечения и профилактики ИМП необходимо учитывать влияние на биопленочные формы уропатогенов и активность биопленкообразования [2, 5].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M. et al. Non-sterile urine of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urology*. 2014;5:48–52. (in Russian)
2. Perepanova T. Significance of infections caused by the formation of biofilms in urological practice. effective pharmacotherapy. *Urology and Nephrology*. 2013;4(37):18–27. (in Russian)
3. Skryabin G., Aleksandrov V. Uncomplicated and complicated lower urinary tract infection. *Uncomplicated and complicated lower urinary tract infection. Lechashchiy vrach*. 2007;7:6–10. (in Russian)
4. Sinyakova L. Recurrent lower urinary tract infections are an interdisciplinary problem. *Medical Council*. 2014;9:100–102. (in Russian)
5. Bonkat G. et al. Guidelines on urological infections [Electronic resource]. 2023. Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2023.pdf>. Date of access: 27.05.2023.