

УДК

Новые возможности восстановления функции и целостности уротелия при лечении острого и хронического цистита с использованием метилтиониния хлорида

Инфекции нижних мочевыводящих путей и, в частности, острый цистит (ОЦ) остаются серьезной проблемой здравоохранения, затрагивающей физическое здоровье женщины и ее сексуальную жизнь. Эффективное лечение ОЦ остается междисциплинарной проблемой, а затраты ложатся на систему здравоохранения и пациентов.

Считается, что каждая женщина один раз в жизни переносит ОЦ. По данным МЗ Украины, у 25–50 % женщин, которые перенесли ОЦ, развивается его рецидив в течение года [1].

Большинство рецидивов возникают в первые 3 месяца после излечения предшествующего эпизода. Более 60 % случаев острого неосложненного цистита остается без должного лечения. В случае самопроизвольного излечения неосложненного цистита заболевание рецидивирует в течение года почти у половины женщин [2].

Ранее проблему хронического цистита связывали исключительно с ростом устойчивости уропатогенных штаммов *E.coli* (возбудитель в 85–95 % случаев) к антибактериальным препаратам, которые традиционно широко назначают при инфекциях мочевыводящих путей. Очень часто уровень резистентности к некоторым средствам антибактериальной терапии достигает 30–50 % [3].

При этом все больше внимания в последнее время исследователями уделяется роли уротелия в патогенезе хронизации цистита. Слизистая оболочка мочевого пузыря обладает бактериостатической активностью, особенно по отношению к кишечной палочке, благодаря выработке специфических мукополисахаридов и секреторного IgA, а неповрежденный уротелий обладает значительной фагоцитарной активностью [2]. Однако нарушение уродинамики, снижение неспецифической и специфической иммунной защиты, бесконтрольное использование антибиотиков приводят к образованию бактериальных пленок на слизистой мочевого пузыря [4], а также внутри-

клеточных бактериальных сообществ (intracellular bacterial communities), которые располагаются в эпителии под биопленкой. Последние являются важнейшей причиной рецидивов острого цистита и трудно поддаются антибактериальной терапии, так как для достижения эффекта требуется концентрация антибиотиков, в 1000–1500 раз превышающая эффективную для планктонной формы возбудителя [5].

Проблема хронической инфекции, рецидивов цистита и резистентности возбудителя требует новых решений. Одним из предложенных вариантов стала фотодинамическая терапия [6]. Изучались различные фотосенсибилизирующие агенты — от йодида калия до метиленового синего [7]. Веществом с наиболее активным проникновением в толщу уротелия, бактериальных пленок и внутриклеточные бактериальные сообщества был признан метилтиониния хлорид (МТХ) [8, 9]. Это производное феноптиазина относится к списку жизненно важных препаратов ВОЗ при лечении метгемоглобинемии благодаря мощнейшему восстановительному действию (способность отдавать электроны). Бактерицидное и уросептическое действие МТХ, как и возможность применения при малярии, были известны достаточно давно. Анализировался опыт применения метиленового синего при септическом шоке в «Медлайн» и Кокрановской базе данных. Данных для выявления влияния на прогноз было недостаточно, но было отмечено достоверное повышение системного артериального давления, снижение потребности в вазоконстрикторах [10].

Причиной активного изучения МТХ в урологии в XXI веке стали его восстановительные свойства, а также выдающаяся способность проникновения в глубокие слои эпителиальной ткани. В последнее время все активнее используется фотосенсибилизирующий потенциал метилтиониния в урологии при фотодинамической терапии с лазерным излучением для лечения онкологических заболеваний, когда от-

Таблиця 1

Изоляты	10 мг/мл	1 мг/мл	0,1 мг/мл
<i>P. flurecense</i>	–	–	–
<i>S. auruse</i>	–	+	+
<i>S. haemoliticuse</i>	–	–	+
<i>S. warneri</i>	–	+	+

Примечания: «+» — рост; «–» — отсутствие роста.

личия окрашивания здоровой и атипичной ткани позволяют лазерному излучению с филигранной точностью нейтрализовать опухолевые клетки.

Фотодинамическая терапия с применением МТХ позволяет убирать биопленки с *Pseudomonas aeruginosa*, что показано в исследовании [11].

МТХ оказывает прямое ингибирующее влияние на формирование и рост биопленок *Candida albicans*, что показано в исследовании 2018 г. Особенностью данного исследования стало подтверждение действия МТХ без дополнительного облучения лазером [12].

Одними из первых информация о наличии бактерицидного действия МТХ без лазерного облучения опубликовали в 2001 г. исследователи из Миннесоты [13].

Бактерицидный эффект без наличия лазерного облучения в 2006 г. подтвердила исследовательская группа проф. Nikolaos S. Soukos из Массачусетса [14]. Выводы исследователя («Гидрофильные свойства МТХ, малый молекулярный вес и положительный заряд позволяют ему проникать через порин-протеиновые каналы внешней мембраны грамотригативных бактерий. МТХ взаимодействует преимущественно с отрицательно заряженными макромолекулами полисахаридов, образует димерные соединения, которые и применяются в процессе фотосенсибилизации») звучат чрезвычайно актуально для практических врачей-урологов, так как именно грамотригативная *E. coli* продолжает оставаться основной причиной цистита.

Упомянутая выше способность МТХ проникать в эпителий и уничтожать биопленки *Candida albicans* изучена проф. Ying-Ying Huang [7]. Эта работа опубликована в 2018 г. с выводами о том, что данная

процедура лечения инфекций мочевыводящих путей без использования антибиотиков может иметь клиническое применение либо в качестве самостоятельной терапии, либо в качестве дополнения к антибиотикотерапии. На рис. 1 показаны внутриклеточные бактериальные ассоциации, а также повреждения уротелия. Таким образом, в экспериментальной модели цистита доказана способность МТХ разрушать бактериальные пленки и облегчать экстернализацию — устранять возбудителя, находящегося в глубоких слоях переходного эпителия мочевого пузыря.

Следует сказать о важности биопленок в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. Катетеры в мочевом пузыре повреждают уротелий, увеличивая количество зон для связи с бактериальными адгезинами, повышается объем остаточной мочи за счет ее скопления ниже просвета катетера, биопленки формируются уже на 1–3-й день стояния катетера и в последующем достигают мочевого пузыря. Исходно биопленки состоят из монослоя микроорганизмов, но в дальнейшем они становятся полимикробными, особенно при длительной катетеризации. Сформированная биопленка защищает микроорганизмы от действия антибиотиков: бактерии в биопленке обычно выживают при содержании антимикробных агентов в концентрации, в 1000–1500 раз превышающей бактерицидную концентрацию для планктонных форм этих же микроорганизмов. Это объясняется: 1) присутствием защитного слоя экзополисахаридов, составляющего основу биопленки (микроорганизмы могут составлять 10–25 % биопленки, и 75–90 % таковой

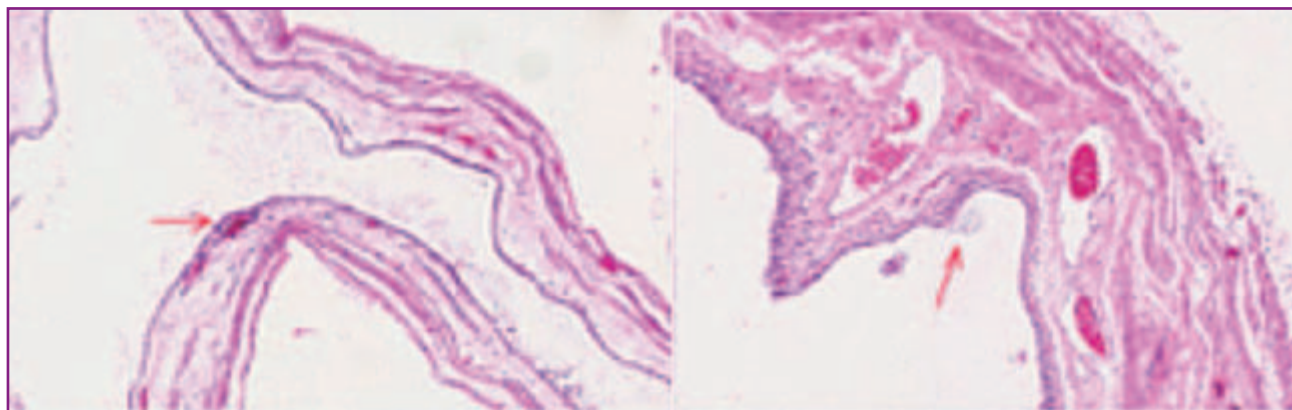


Рисунок 1. Гистологические препараты (стрелками указаны повреждения уротелия)

составляет матрикс из полисахаридов); 2) большой изменчивостью микроорганизмов внутри пленки (обмен генетическим материалом между микроорганизмами в пределах биопленки выше, чем у планктонных форм, поэтому гены антибактериальной резистентности и факторов вирулентности распространяются быстрее); 3) формированием внутри поверхностных клеток уротелия мочевого пузыря так называемых внутриклеточных бактериальных сообществ (intracellular bacterial communities), защищенных биопленкой. Они представляют проблему для клиницистов, так как выдерживают 3–10 дней антибиотикотерапии и заставляют искать средства для экстернализации (изгнания) возбудителей из толщи уротелия.

На мировом рынке уже присутствует несколько комбинированных средств для лечения острого цистита и профилактики его рецидивов с МТХ. Исследование одного из таких средств было опубликовано в 2008 г. [15] и продемонстрировало, что МТХ достоверно уменьшал частоту рецидивов цистита через 3 и 6 месяцев. В Украине МТХ доступен в составе комбинированного средства Пембина-Блю, в котором метилтиониний дополнен растительными экстрактами.

Исследования бактерицидной активности МТХ показали необходимость сравнительно невысокой концентрации МТХ в жидкости для прекращения роста как патогенных бактерий [16], так и грибов *Candida albicans* [17].

Такое уникальное сочетание трех свойств — глубоко проникать в эпителий, разрушать биопленку и демонстрировать бактерицидный эффект — заставляет обратить пристальное внимание на препараты с МТХ для лечения основных симптомов цистита: дизурии, боли при мочеиспускании — и снижения риска рецидивов.

Список литературы

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. 2011.
2. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. *Лечащий врач*. 2008. № 7.
3. Гурженко Ю.Н., Бойко А.И., Шамраев С.Н. и др. Исследование эффективности использования препарата Диурол в комплексном лечении больных хроническим циститом. *Семейная медицина*. 2015. № 1.
4. Берстенко С.В. Эффективность антисептика Декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического цистита. *Здоровье мужчины*. 2012. № 2.

5. Tenke P., Koves B., Nagy K. et al. *Biofilm and Urogenital Infections. Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection*. 2011.

6. Cieplik F., Deng D., Crielaard W. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy — what we know and what we don't. Critical Reviews in Microbiology*. 2018. Vol. 44. Issue 5.

7. Huang Y.-Y., Wintner A., Seed P.C. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model. Sci Rep*. 2018 May 8. 8 (1). 7257.

8. Rineh A., Bremner J.B., Hamblin M.R. et al. *Attaching NorA efflux pump inhibitors to methylene blue enhances antimicrobial photodynamic inactivation of Escherichia coli and Acinetobacter baumannii in vitro and in vivo. Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2018 Sep 1. 28 (16). 2736–2740.

9. Monteiro J.S., de Oliveira S.C., Pires Santos G.M. et al. *Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy (AmPDT) on Staphylococcus aureus using phenothiazine compound with red laser. Lasers Med. Sci*. 2017 Jan. 32 (1). 29–34.

10. Kwok E.S., Howes D. *Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. J. Intensive Care Med*. 2006 Nov–Dec. 21 (6). 359–63.

11. Wainwright M., Phoenix D.A., Nickson P.B., Morton G. *The Use of New Methylene Blue in Pseudomonas aeruginosa Biofilm Destruction. Biofouling*. 2002. 18 (4). 247–249.

12. Rahul P., Moiz A., Venkata S., Shrayanee D. *Nonphotodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimycobacterial and Anticandidal Mode of Actions. Journal of Pathogens*. 2018. 13.

13. Usacheva M.N. *Comparison of the Methylene Blue and Toluidine Blue. Lasers in Surgery and Medicine*. 2001. 29 (2). 165–73.

14. Soukos N.S., Chen P.S., Morris J.T. et al. *Photodynamic Therapy for Endodontic Disinfection. J. Endod*. 2006 Oct. 32 (10). 979–84.

15. Geller M., Gama C.R.B., Guimarães O.R., Varella R.B. *Recurrent urinary tract infections: Evaluation of the prophylactic efficacy of urinary antiseptics methenamine and methylthioninium chloride. Revista Brasileira de Medicina*. 2008 Nov. 65. 367–371.

16. Shatti Z.A., Authman S.H. *Effect of methylene blue on the growth of bacteria isolated from patients with Atopic Dermatitis*. 2015.

17. Ansari M.A., Zeeshan F., Saif H. *Antifungal Action of Methylene Blue Involves Mitochondrial Dysfunction and Disruption of Redox and Membrane Homeostasis in C. albicans. The Open Microbiology Journal*. 2016. 10. 12–22.

Підготувила Іванова М.Д.,
Università degli Studi di Milano-Bicocca, Italy ■