

Pregledni rad

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva: antimikrobna i imunoaktivna profilaksa

Ljubica Đukanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Infekcije mokraćnih puteva su najčešće bakterijske vanbolničke infekcije od kojih češće oboljevaju žene, a oko 20% do 35% žena nakon prve ima ponovnu infekciju mokraćnih puteva. Rekurentnom infekcijom mokraćnih puteva se smatra infekcija koje se ponavljala najmanje tri puta u prethodnoj godini. Faktori rizika za rekurentne infekcije mokraćnih puteva su menopauza, pozitivna porodična anamneza o urinarnim infekcijama, seksualna aktivnost, promena seksualnog partnera, korišćenje spermicida, kao i deficit lokalnog imuniteta. U svim slučajevima u kojima se dokaže da se radi o reinfekcijama neophodno je da se primene mere profilakse.

Profilaksa se može sprovoditi antimikrobnim lekovima i drugim metodama i sredstvima. Antimikrobni lekovi se primenjuju kontinuirano ili postkoitalno u trajanju od godinu dana, a kod motivisanih bolesnica može se primeniti samozapočinjanje antimikrobne terapije pri recidivu infekcije.

Ostale ne-antimikrobne mere profilakse obuhvataju vaginalnu primenu estrogena kod žena u postmenopauzi koje nisu na hormonskoj supstitucionoj terapiji estrogenima, vaginalnu primenu laktobacila, imunoprofilaksu, kao i korišćenje produkata brusnice, izbegavanje primene spermicida, izbegavanje kupanja u kadi i penama. Imunoaktivna profilaksa (vaccine) rekurentnih infekcija mokraćnih puteva je uvedena sa ciljem da se stimuliše lokalni imunski odgovor protiv uropatogenih bakterija. Vaccine su sastavljene ili od umrtvljenih uropatogenih bakterija ili od liofilizovanih proteina membrane uropatogenih bakterija. Da bi se prevazišla velika antigenska varijabilnost uropatogenih bakterija i njihovi različiti mehanizmi virulencije, brojna eksperimentalna istraživanja su usmerena ka proizvodnji vakcina protiv pojedinih komponenti virulencije bakterija, kao i vakcina protiv genetski modifikovanih sojeva bakterija.

Postojanje brojnih mera profilakse govori o njihovoj nedovoljnoj efikasnosti, a kombinovano i uporno sprovođenje proverenih mera predstavlja, za sada, jedini način za sprečavanje recidiva infekcije.

Ključne reči: rekurentne infekcije mokraćnih puteva, profilaksa, vaccine

Uvod

Infekcija mokraćnih puteva je naziv koji označava prodor mikroorganizama u prethodno

sterilan mokraćni sistem, njihovo razmnožavanje i održavanje koje izaziva zapaljenje kao odgovor domaćina. One predstavljaju ne samo ozbiljan zdravstveni nego

Adresa autora:
Prof. Dr Ljubica Djukanović
Pere Velimirovića 54/15,
11 000 Beograd
ljubicadjukanovic@yahoo.com

i socijalno-ekonomski problem zbog njihove velike učestalosti, čestog recidiviranja, a u slučaju hroničnih komplikacija i ponavljanih hospitalizacija [1,2].

Infekcije mokraćnih puteva su češće kod žena nego kod muškaraca u svim uzrastima, osim u periodu novorođenčeta kada su češće kod dečaka [1,3]. Kod devojčica školskog uzrasta učestalost infekcija mokraćnog sistema je 1-3%, a sa povećanjem seksualne aktivnosti u adolescentnom dobu ona se povećava i postaje najčešća bakterijska vanbolnička infekcija. Navodi se da svaka žena bar jednom tokom svog života ima infekciju mokraćnih puteva, a kod mnogih se ove infekcije ponavljaju više puta. Posle četrdesete godine života raste prevalenca infekcija mokraćnih puteva kod muškaraca usled opstrukcija izazvanih bolestima prostate i kalkulozom. Asimptomatska bakteriurija je podjednako česta u starijih žena kao i starijih muškaraca i po nekim studijama postoji čak u 40-50% osoba starijeg životnog doba [1,2,4].

Infekcije mokraćnih puteva se mogu podeliti prema:

- uzročnicima infekcije (bakterije, gnjivice, virusi)
- lokalizaciji (donji i gornji mokraćni putevi)
- prisustvu simptoma (asimptomatske i simptomatske)
- toku (akutne, hronične, rekurentne)
- postojanju komplikujućih oboljenja (komplikovane, nekomplikovane) [1].

Iako različiti mikroorganizmi mogu inficirati mokraćni sistem, najčešće su to bakterije koje su uobičajeni stanovnici debelog creva. Oko 80% akutnih infekcija mokraćnih puteva uzrokuje *Escherichia coli*, a zatim bakterije iz roda *Proteus*, *Klebsiella*, ređe *Enterobacter sp*, *Serratia*, *Staphylococcus saprophyticus* [5-7].

Za nastanak infekcije mokraćnih puteva podjednako su značajni virulencija mikroorganizma i osetljivost mokraćnih puteva na infekciju. Mokraćni sistem ima niz odbrambenih mehanizama kojima se suprotstavlja infekcijama i koji će biti nabrojani u sledećoj tački ovog rada, ali postoje i brojni činioci koji mogu da povećaju osetljivost mokraćnog sistema na infekciju (Tabela 1) [1].

Infekcije mokraćnih puteva koje se javе kod prethodno zdravih osoba bez strukturnih ili funkcionalnih nenormalnosti mokraćnog

Tabela 1. Faktori povezani sa komplikovanim infekcijama mokraćnih puteva

Opstrukcija mokraćnih puteva

strikture uretre i uretera
hipertrofija prostate
tumori mokraćnih puteva
urolitijaza
ciste bubrega

Poremećaji mokrenja

vezikoureteralni refluks
cistocela
neurogena bešika
ilealni konduit
inkontinencija

Urološke intervencije

kateterizacija
nefrostoma
operacije

Ostalo

dijabetes
trudnoća
druge bolesti bubrega
imunodeficijencija

sistema označavaju se kao *nekomplikovane infekcije mokraćnih puteva*. Infekcije kod bolesnika kod kojih postoje strukturne i/ili funkcionalne nenormalnosti mokraćnog sistema (Tabela 1) smatraju se *komplikovanim infekcijama mokraćnih puteva* [1-3].

Infekcija mokraćnih puteva - primer, interakcije domaćin-mikroorganizam

Infekcije mokraćnih puteva se dešavaju kada uropatogene bakterije prodru u mokraćni sistem čija je sluznica inače sterilna, za razliku od sluznica drugih sistema (disajni putevi, genitalni organi) koje su i kod zdravih osoba kolonizovane bakterijama. Ipak, svaki prodor patogenih bakterija u mokraćne puteve ne izaziva bolest. Od odnosa između virulencije bakterija i odbrambenih mehanizama domaćina zavisi ishod prodora uropatogenih bakterija u mokraćni sistem.

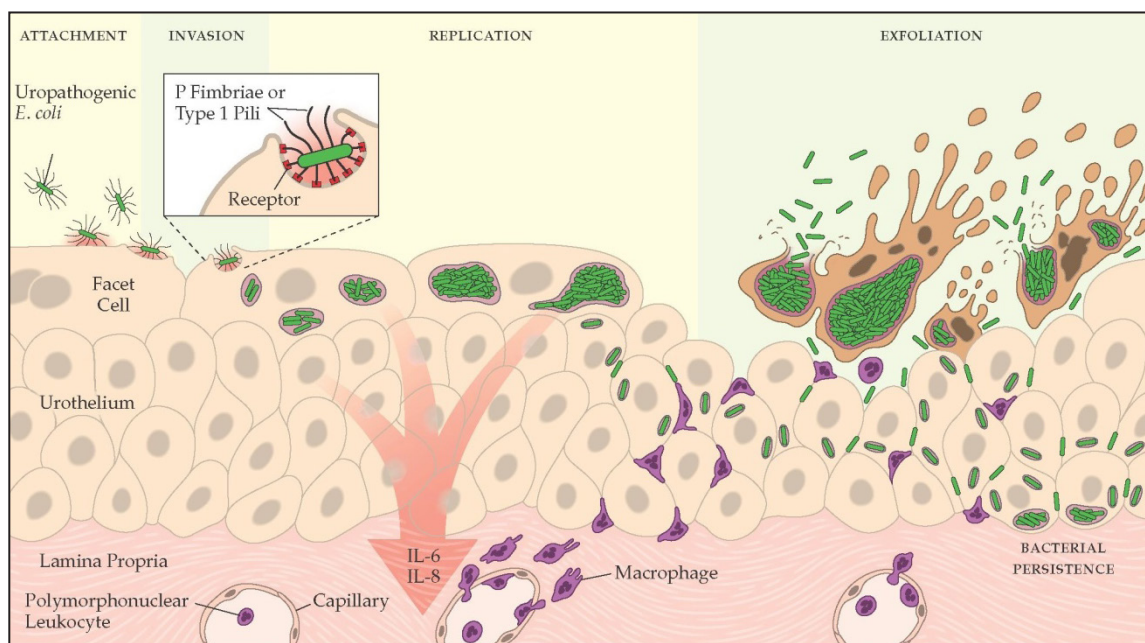
Uropatogene bakterije raspolažu brojnim činiocima koji doprinose njihovoj sposobnosti da izazovu oboljenje. Najviše su ispitivani faktori virulencije uropatogene *E. coli* pa je pokazano da oni uključuju adhezine (npr. tip1 i P fimbrije), toksine (npr. hemolizin, citotoksični faktor nekroze), sistem siderofora i hem receptora, a neke studije smatraju i flagele

faktorima virulencije [8-10].

Odbrambeni mehanizmi kojima se mokraćni sistem brani od infekcije se mogu podeliti na nespecifične i specifične. Nespecifične odbrambene mehanizme čine: normalna bakterijska flora vagine i periureteralne regije, protok urina i mikcija, sastav i kiselost urina, antibakterijske supstance koje oblažu sluznicu, Tamm-Horsfall glikoprotein, polimorfonuklearni leukociti [1]. Pored toga, epitelne ćelije urinarnog trakta sekretuju citokine koji posreduju u inflamatornom odgovoru domaćina. Tako produkcija IL-8 sa snažnim hemotaktičkim dejstvom ima veoma značajan uticaj na migraciju polimorfonuklearnih neutrofilnih leukocita koji predstavljaju važan odbrambeni mehanizam u odgovoru na infekciju uropatogenim bakterijama [11,12]. Specifični odbrambeni mehanizmi obuhvataju humoralni i celularni imunski odgovor. Pored klasičnog sistemskog humoralnog odgovora, koji podrazumeva produkciju antitela na različite bakterijske antigene, veoma je značajan lokalni odgovor u kom dominira produkcija sekretornih imunoglobulina A (IgA) koji imaju glavnu ulogu u odbrani protiv uropatogenih bakterija [12,13].

Slika 1 prikazuje uzajamno dejstvo bakterija i domaćina posle prodora uropatogene *E. coli* u mokraćnu bešiku. Ako se, uprkos svim nespecifičnim odbrambenim mehanizmima,

bakterija putem svojih fimbrija veže za receptore na površni epitelne ćelije, ona prodire u ćeliju u kojoj može da se deli. Samo vezivanje bakterije za ćeliju, a posebno njen prodor i razmnožavanje u ćeliji, može da izazove apoptozu ćelije i njenu eksfolijaciju, a time odstranjenje inficirane ćelije. Da bi izbegle da budu odstranjene eksfolijacijom, bakterije izlaze iz ćelije i inficiraju druge epitelne ćelije. Interakcija bakterije i epitelne ćelije može da indukuje produkciju inflamatornih citokina (IL-6, IL-8) koji svojim hemotaktičkim dejstvom uzrokuju migraciju polimorfonuklearnih neutrofila u uroepitelijum. Polimorfonuklearni leukociti fagocituju bakterije, što predstavlja veoma značajan odbrambeni mehanizam. Pored toga, različiti antigeni bakterija indukuju lokalnu i sistemsku produkciju antitela. Posebno je značajno da epitelne ćelije mogu da sekretuju sekretorne IgA koji se vezuju za bakterije u urinu i sprečavaju njihovo vezivanje za epitelne ćelije. Takođe, bakterije obložene IgA fagocituju polimorfonuklearni leukociti i time one bivaju odstranjene iz bešike pri mokrenju. Međutim, bakterije mogu da izbegnu ove odbrambene mehanizme i da u epitelnim ćelijama formiraju grupice u obliku grozdova u kojima su zaštićene i mogu predstavljati rezervoare nedostupne odbrambenim mehanizmima [12-14]. Značaj ovih intraćelijskih rezervoara za nastanak rekurentnih infekcija opisan je



Slika 1. Interakcija između uropatogene *E. coli* i epitelijuma mokraćne bešike
(Kopirano sa: <http://what-when-how.com/acp-medicine/urinary-tract-infections-part-1/>)

u eksperimentalnim modelima, ali njihova uloga nije potvrđena u humanim rekurentnim infekcijama [15-17].

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva se definišu kao infekcije koja su se ponavljale najmanje tri puta tokom prethodne godine ili dve infekcije u prethodnih šest meseci. One predstavljaju poseban problem, jer oko 20% do 35% žena nakon prve infekcije mokraćnih puteva ima ponovnu infekciju, a 10% žena ima tri do pet infekcija godišnje [18,19].

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva se dele na reinfekcije i relapse. Relaps je povratak infekcije istom vrstom bakterije u toku dve nedelje posle kompletnog lečenja kojim je iskorenjena bakteriurija. Izvor je obično izloveni fokus najčešće u bubregu ili prostati, gde su bakterije bile zaštićene od dejstva antibiotika. Reinfekcija označava novu infekciju, uzrokovanu različitim mikroorganizmom, koja se razvija u toku 7-10 dana posle uspešne terapije kojom je iskorenjena prethodna bakteriurija, ili novu infekciju uzrokovanu istim mikroorganizmom posle više od 2 nedelje od prethodnog lečenja kojim je iskorenjena bakteriurija. Izvor je najčešće flora debelog creva, a ne skriveni fokus. Velika većina rekurentnih infekcija su reinfekcije [1,3,18].

U odsustvu anatomskih i funkcionalnih anomalija, odnosno u slučaju nekomplikovane infekcije mokraćnih puteva, brojni faktori povećavaju sklonost za nastanak rekurentnih infekcija mokraćnih puteva. One su češće kod žena sa porodičnom anamnezom o urinarnim infekcijama, seksualno aktivnih žena, posebno onih koje koriste spermicide ili su skoro promenile seksualnog partnera, ali i žene u menopauzi imaju veću sklonost ka ovim infekcijama [2,3,18]. Navodi se da nastanku rekurentnih infekcija doprinosi neredovno pražnjenje mokraćne bešike, izbegavanje pražnjenja bešike posle koitusa, tesan donji veš, nepravilno brisanje posle mokrenja ili defekacije, iako za sve ovo nema pouzdanih dokaza [18,20]. Neki medicinski uslovi doprinose nastanku rekurentnih infekcija mokraćnih puteva kao što su trudnoća, dijabetes, imunosupresivna terapija [20]. Pored toga, ponavljane infekcije mokraćnih puteva mogu biti posledica

deficita lokalnog imuniteta. Na to ukazuje podatak da kod žena sklonih reinfekcijama mokraćnih puteva postoji nedostatak opsonizujućih antitela u sluznici mokraćne bešike [21]. Pored toga, infekcija mokraćnih puteva može da utiče na odbrambene sposobnosti domaćina pa je pokazano da bakterije smanjuju funkciju neutrofila [22]. Sve to ukazuje da je čitav niz činilaca povezan sa nastankom rekurentnih infekcija mokraćnih puteva.

Lečenje akutne epizode rekurentne infekcije mokraćnih puteva

Kod svakog bolesnika sa rekurentom infekcijom mokraćnih puteva neophodno je da se proverí da li postoji neka anomalija mokraćnih puteva ili neki drugi činilac koji može da povećá osetljivost mokraćnog sistema na infekciju i uslovi ponavljane infekcije (Tabela 1). Pored toga, kod žena koje se žale na vaginalne simptome neophodan je ginekološki pregled, posebno ako postoji leukociturija bez bakteriurije. Ako u tim slučajevima postoje podaci o čestoj promeni partnera ili novom seksualnom partneru, nekorišćenju kontracepcije na bazi barijere ili se tegobe razvijaju postepeno, a ne naglo, treba posumnjati na seksualno prenosive bolesti i dijagnostiku usmeriti u tom pravcu [19,23].

Pre početka lečenja neophodno je da se pošalje uzorak urina u laboratoriju da bi se uradio kvalitativni pregled, urinokultura i antibiogram. Ako simptomi nisu izraženi, savetuje se da se sačeka rezultat urinokulture i antimikrobna terapija odredi prema antibiogramu. Međutim, ako su simptomi izraženi, predlaže se započinjanje antimikrobne terapije [24]. Za nekomplikovane infekcije donjih mokraćnih puteva savetuje se lečenje u trajanju od 3 dana, jer se pokazalo da je podjednako efikasno kao i lečenje od 7 dana, a bolesnice ga doslednije sprovode, neželjena dejstva lekova su ređa i jeftinije je. Međutim, ako je dokazano da se radi o relapsu savetuje se produženo lečenje u trajanju od 2 nedelje [24]. Za lečenje akutne epizode rekurentne infekcije mokraćnih puteva preporučuju se anitmikrobni lekovi navedeni u tabeli 2. Treba istaći da nedelju dana posle završenog lečenja treba ponoviti urinokulturu da bi se proverila efikasnost sprovedenog lečenja. Kod bolesnica sa rekurentnim infekcijama kod

kojih je dokazano da se radi o reinfekciji neophodno je da se posle ovog početnog lečenja nastavi primena mera profilakse [2,19,23].

Mere profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva

Složena patogeneza rekurentnih infekcija zahteva uporno sprovođenje različitih mera profilakse (Tabela 3). Profilaksa antimikrobnim sredstvima savetuje se u svim vodičima, dok za većinu ostalih mera ne postoje pouzdani dokazi pa je i odnos pojedinih vodiča prema njima različit.

Profilaksa antimikrobnim lekovima može da se sprovodi bilo kao kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima, postkoitalna primena antimikrobnih lekova ili kao samolečenje.

Kontinuirana antimikrobna profilaksa se smatra efikasnom i savetuje je većina vodiča [2,19,23,24]. Preporučuje se primena trimetoprim-sulfametoksazola, cefalosporina, nitrofurantoina i hinolona, a doze su navedene u Tabeli 2. Meta-analiza koju je sprovedla Cochrane Database, a koja je obuhvatila 10 studija sa 430 žena, pokazala je da je posle primenjene kontinuirane terapije relativni rizik za ponovnu infekciju po bolesniku godišnje 0,15. Neželjena dejstva su bila vaginalna i oralna kandidijaza, gastrointestinalni simptomi i ospa [25]. Kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima sprovodi se svakodnevno ili tri puta nedeljno tokom 6-12 meseci. Nema dokaza da bi duža primena bila korisna, iako su rizici od neželjenih dejstava pri dužoj anitimikrobnoj profilaksi mali [26].

Postkoitalna antimikrobna profilaksa se pokazala podjednako efikasnom kao i kontinuirana profilaksa [18,27,28]. Sprovodi se uzimanjem

jedne doze antibiotika unutar 2 sata od koitusa (Tabela 2). Ova vrsta profilakse je jeftinija, a neželjena dejstva su ređa.

Samolečenje antimikrobnim lekovima moguće je kod bolesnica koje su sposobne da prepoznaju simptome urinarne infekcije i dobro sarađuju. Odmah po pojavi simptoma bolesnice započinju trodnevnu antimikrobnu terapiju prema prethodnom savetu lekara. Bolesnicima se savetuje da se u slučaju trudnoće ili održavanja simptoma i posle 48 sati obrate svom lekaru [2]. Prospektivne studije su pokazale da je infekcija potvrđena bakteriološkim pregledom u preko 80% slučajeva u kojima su bolesnice same započele antimikrobno lečenje, a kliničko i mikrobiološko izlečenje je postignuto kod preko 90% bolesnica [2,29,30]. U nedavnoj studiji Zhonga i sar. [31] upoređena je efikasnost kontinuirane profilakse i samolečenja kod žena u menopaazi i nije pokazana razlika u efikasnosti, a neželjena dejstva su bila značajno ređa kod bolesnica koje su intermitentno

Tabela 3. Mere profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva

Profilaksa antimikrobnim lekovima	
-	Kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima
-	Postkoitalna primena antimikrobnih lekova
-	Samo-započinjanje lečenja
Ostale (ne-antimikrobne) mere profilakse	
-	Imunoaktivna terapija (vaccine)
-	Vaginalna primena estrogena kod žena u post menopaazi
-	Vaginalna primena laktobacila
-	Primena produkata brusnice
-	Izbegavanje primene spermicida
-	Izbegavanje kupanja u kadi i penama
-	Unos oko 2 l tečnosti dnevno
-	Pražnjenje mokraćne bešike posle koitusa i češće tokom dana

Tabela 2. Antimikrobna profilaksa: izbor i doza lekova za kontinuiranu i postkoitalnu profilaksu

	Kontinuirana profilaksa	Postkoitalna profilaksa
Trimetoprim-sulfametoksazol	40/200 mg dnevno ili 3 puta nedeljno	40/200 – 80/400 mg
Ciprofloxacín	125 mg/dan	125 mg
Cephalexin	125 - 250 mg/dan	250 mg
Cefaclot	125 - 250 mg/dan	250 mg
Nitrofurantoin	50 - 100 mg/dan	50 - 100 mg
Norfloxacin	200 mg/dan	200 mg
Fosfomicin	3 g svakih 10 dana	
Ofloxacin		100 mg

koristile lekove.

Imunoaktivna profilaksa (vaccine). Ponavljane infekcije urinarnog sistema mogu biti i rezultat nesposobnosti organizma da ostvari efikasan imunski odgovor. Zbog toga se pretpostavilo da bi imunizacija bolesnika sa rekurentnim infekcijama bila korisna profilaktička mera, jer bi stimulisala lokalni imunski odgovor protiv uropatogenih bakterija. Potreba da se vaccine koriste u profilaksi infekcija mokraćnih puteva rasla je kako se povećavala rezistencija uropatogenih bakterija na antibiotike. Posle eksperimentalnih studija na miševima i primatima koje su pokazale da specifična imunizacija ima zaštitni efekat u prevenciji i lečenju infekcija mokraćnih puteva [32,33], započeta su klinička ispitivanja. Najpre je pokušana imunizacija kapsularnim polisaharidima i antigenima, ali njihova raznolikost i slab imunski odgovor bio je razlog da se od ovakve imunizacije odustane [34]. Da bi se prevazišli ovi nedostaci, počele su da se ispituju vaccine sastavljene od smeše umrtvljenih uropatogenih bakterija. Na tržištu Evrope pojavila se krajem 80-tih godina prošlog veka prva registrovana vakcina protiv infekcija mokraćnih puteva *SolcoUrovac* (Solco, Basel, Švajcarska). To je koktel celih ćelija toplotom umrtvljenih uropatogenih bakterija koje su najčešći uzročnici infekcija mokraćnih puteva (6 serotipova *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae*) i primenjivana je intramuskularno. Pokazalo se da se vakcinacijom postizao značajan porast specifičnih antitela IgG i i IgA klase na vakcinalne antigene u urinu i da su ponovne infekcije ređe [35]. Nedostatak vaccine je bio je relativno kratkotrajan zaštitni efekat i neželjena reakcija posle intramuskularnog davanja [35].

Po uzoru na ove vaccine celim umrtvljenim bakterijama Zavod za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd, proizveo je vakcinu *Prevalur*, preparat za intramuskularnu primenu koji je u jedinici zapremine sadržao tačno utvrđen broj nekoliko uropatogenih bakterija (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus spp*, *Enterococcus*, *Serratia*). Pokazano je da su recidivi infekcija posle primena ove vaccine značajno ređi, a titar antitela na ukupne vakcinalne antigene i antigene pojedinih bakterija se značajno povećao. Neželjena dejstva bila su slična onim opisanim od drugih autora i ispoljavala su se najčešće lokalnim

bolom, crvenilom i otokom na mestu intramuskularnog davanja vaccine [36,37].

Da bi se izbegla neželjena dejstva i stimulisao, pre svega, mukozni imunski odgovor, napravljene su vaccine za oralnu (*Uro-Vaxom*, OM Pharma, Švajcarska) i vaginalnu primenu (*Vaginalni Urovac*). Ideja je zasnovana na činjenici da je sekretorni IgA najvažniji imunoglobulin imuniteta sluznica, a s obzirom na postojanje jedinstva mukoznog sistema, mogla bi da se koristiti bilo koja sluznica za podsticanje produkcije IgA antitela. Vakcinacija preko sluznica se pokazala efikasnom i bezbednom [38,39], ali dugotrajnost imunskog odgovora i efikasnost prema heterogenim sojevima nije dokazana [40].

Novije vaccine su napravljene kao mešavine liofilizovanih proteina membrane uropatogenih bakterija. Takva je *OM-89/Uro-Vaxom* (OM Pharma, Myerlin, Švajcarska) oralna vakcina koja sadrži proteine 18 vrsta uropatogenih bakterija i za koju je pokazano da smanjuje recidive infekcija. Ipak, ova vakcina je, takođe, bila praćena neželjenim dejstvima, a njena svakodnevna primena često nije bila dosledno sprovedena [41].

Posle gotovo dvadeset godina od početka primene vakcina u profilaksi infekcija mokraćnih puteva urađena je meta-analiza objavljenih studija i zaključeno da, osim za vakcinu *OM-89/Uro-Vaxom*, nedostaju studije sa rezultatima faze III kliničkog ispitivanja za većinu preparata pa da se ne može izvesti definitivni zaključak o njihovoj efikasnosti [42].

Konvencionalne vaccine nisu mogle da prevaziđu veliku antigenu varijabilnost uropatogenih bakterija i njihove brojne i različite mehanizme virulencije. Zato je pokušano da se naprave vaccine protiv pojedinih komponenti virulencije bakterija. Cilj ovog funkcionalnog pristupa vakcinaciji bio je da se blokira interakcija između uropatogenih bakterija i domaćina ili da se neutrališu proizvodi bakterija koji oštećuju tkiva. Napravljene su vaccine protiv hemolizina [43], pojedinih subjedinih fimbrija [44], receptora siderofora [45], ali uspešnost ovih vakcina nije bila velika. Nešto više obećava vakcina protiv receptora za gvožđe koja se zasniva na činjenici da je gvožđe neophodno za rast bakterija i sprečavanje korišćenja gvožđa bi sprečilo preživljavanje bakterija [46].

Noviji pristup su vaccine genetski modifikovanim sojevima uropatogenih bakterija

koji stimulišu imunski odgovor domaćina i tako omogućavaju zaštitu ali i odstranjivanje bakterija. Ovakve vakcine su do sada ispitivane u različitim eksperimentalnim modelima [47,48]. Takođe, očekuje se da će analize genoma uropatogenih bakterija omogućiti da se identifikuju antigeni koji bi se kombinovali u multikomponentnim rekombinantnim vakcinama [49].

Oko 40 godina sprovode se brojna eksperimentalna i klinička ispitivanja različitih vakcina. Iako studije o efikasnosti i bezbednosti ovih vakcina navode da one stimulišu imunski odgovor domaćina i smanjuju recidive infekcija, one još uvek nisu u značajnijoj kliničkoj primeni. Mnogi vodiči i ne pominju vakcine među merama profilakse [2,23] ili ih samo pominju kao jedan od ispitivanih metod profilakse [19]. Jedino vodič Evropskog udruženja urologa navodi da je *OM-89 Urovaxom* vakcina, koja je ispitana u placebo-kontrolisanim studijama, korisna u kliničkoj praksi [24].

Ostale metode profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva obuhvataju niz mera u kojima se koriste ne-antimikrobna sredstva.

Estrogen se koristi vaginalno kao krema ili prsten kod žena u postmenopauzi koje nisu na hormonskoj supstitucionoj terapiji estrogenima. On obnavlja atrofičnu sluznicu vagine i trigonuma mokraćne bešike, stimuliše proliferaciju laktobacila i smanjuje pH, što negativno utiče na kolonizaciju enterobakterijama. Cochrane Database je obradila dve manje studije koje su pokazale povoljno profilaktično dejstvo vaginalno primenjenog estrogena [50]. Neželjena dejstva su bila osetljivost dojki, vaginalno krvarenje, iritacija, žarenje, svrab. S druge strane, poređenje efikasnosti vaginalnog pesara sa estriolom i oralne terapije nitrofurantoinom kod žena u postmenopauzi sa rekurentnim infekcijama mokraćnih puteva je pokazalo bolju efikasnost nitrofurantoina. Pesar sa estradiolom nije obnovio populaciju laktobacila niti redukovao vaginalni pH pa nije ni imao povoljno dejstvo [51].

Laktobacili mogu da spreče adherenciju, rast i kolonizaciju urogenitalnog epitelijuma uropatogenim bakterijama. Naime, infekcije mokraćnih puteva najčešće izazivaju bakterije koje kolonizuju vaginu i periuretralni prostor i koje najčešće prodiru u mokraćnu bešiku tokom seksualne aktivnosti. Zato ob-

nova vaginalne flore preparatima laktobacila može da spreči kolonizaciju ove regije uropatogenim bakterijama i smanji rizik od infekcije mokraćnih puteva [52,53]. Do sada objavljene studije su pokazale različite rezultate i ima se utisak da efikasnost zavisi od soja laktobacila [52,53]. Zbog toga većina vodiča navodi da nema dovoljno dokaza za primenu ove vrste profilakse [2,19,23].

Soli metenamina proizvode formaldehid iz heksamina koji deluje bakteriostatski pa je zato pokušana njihova primena u profilaksi urinarnih infekcija. Meta-analiza 13 studije u kojima je korišćen metanamin hipurat je pokazala njegovo povoljno dejstvo kod bolesnika sa nekomplikovanim urinarnim infekcijama, a neželjena dejstva su bila retka [54]. Međutim, pošto je formaldehid proglašen karcinogenom, primena ovih preparata se savetuje samo tokom jedne nedelje [53].

Brusnice se, takođe, koriste u profilaksi infekcija mokraćnih puteva. One sadrže tip A proantocijanidin koji inhibira vezivanje P fimbrija *E. coli* za receptore epitela mokraćnih puteva [53]. Postoji veći broj studija u kojima je upoređivana efikasnost brusnica sa drugim merama profilakse. Iako su rezultati različiti, ipak se može zaključiti da primena različitih produkata brusnice može da smanji učestalost ponovnih infekcija, ali je njihova efikasnost ipak manja od antimikrobne profilakse [53].

Pored ekstrakta brusnice ispituju se i druga antiadheziona sredstva koja se vezuju za adhezine patogenih bakterija i sprečavaju njihovu adheziju za epitelne ćelije domaćina. Novija antiadheziona sredstva su manozidi, kurlicidi i pilicidi [55-57].

U tabeli 3 su kao mere za sprečavanje ponavljanih infekcija mokraćnih puteva navedene i sledeće mere: unos oko 2 litra tečnosti dnevno, pražnjenje mokraćne bešike posle koitusa i češće tokom dana, komotan pamučni veš, pravilno održavanje higijene posle defekacije, izbegavanje kupanja u kadi i penama za kupanje. Bolesnicama koje koriste dijafragmu sa ili bez spermicidne paste ili spermicidnog kondoma, savetuje se drugi kontraceptivni metod. Iako nema pouzdanih podataka da su ove mere efikasne, one doprinose efikasnosti antimikrobnih sredstava pa ih savetuje i naš nacionalni vodič za prevenciju i lečenje infekcija mokraćnih puteva [23].

Zaključak

Infekcije mokraćnih puteva predstavljaju značajan zdravstveni, socijalni i ekonomski problem, a rekurentne infekcije zahtevaju posebnu pažnju i upornost u sprovođenju mera profilakse. Postojanje brojnih mera profilakse govori o njihovoj nedovoljnoj efikasnosti ali kombinovano i uporno sprovođenje prove-

renih mera predstavlja za sada jedini način sprečavanja recidiva infekcije. Očekuje se da će istraživanja molekularnih mehanizama pomoću kojih uropatogene bakterije kolonizuju mokraćne puteve doprineti razvoju novih metoda prevencije i lečenja svih, a posebno rekurentnih infekcija mokraćnih puteva.

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

- Djukanović Lj, Simić Ogrizović S. Infekcije mokraćnih puteva. U: Djukanović Lj, Oštrić V, urednici. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. p. 259–98.
- Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):316–22.
- Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* 2011;95:27–41.
- Petrović-Tepić S, Vlatković V, Stoisavljević-Šatara S, Jović D, Jandrić K, Milanović S. Učestalost i karakteristike infekcija urinarnog trakta kod djece u prvoj godini života hospitalizovane na Klinici za dječje bolesti Banja Luka. *Biomedicinska istraživanja* 2014;5(2):30–8.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–20.
- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):14S–9S.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269–84.
- Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol* 2008;85(1):11–9.
- Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002;12(1):33–8.
- Lane MC, Alteri CJ, Smith SN, Mobley HL. Expression of flagella is coincident with uropathogenic *Escherichia coli* ascension to the upper urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(42):16669–74.
- Totsika M, Moriel DG, Idris A, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection. *Curr Drug Targets* 2012;13(11):1386–99.
- Godally G, Proudfoot A, Offord R, Svanborg C, Agace W. Role of epithelial interleukin-8 (IL-8) and neutrophil IL-8 receptor A in *Escherichia coli*-induced transuroepithelial neutrophil migration. *Infect Immun* 1997;65:3451–6.
- Uehling DT, Johnson DB, Hopkins WJ. The urinary tract response to entry of pathogens. *World J Urol* 1999;17(6):351–8.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(8):430–41.
- Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic* 2005;6:18–31.
- Barber AE, Norton JP, Spivak AM, et al. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013;57:719–24.
- Kaye D, Sobel JD. Persistence of intracellular bacteria in the urinary bladder. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):444.
- Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082–101.
- University of Michigan. Guidelines for Clinical Care. Ambulatory. Urinary Tract Infection. Update 2011. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti.html> Accessed August 18, 2015
- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13(3):359–67.
- Cramer DA. Recurrent urinary tract infection: new theories and old remedy. *Ann Intern Med* 1998;128(4):333–4.
- Khan AJ, Kumar K, Evans HE. Role of neutrophil chemotaxis in the pathogenesis of urinary

- tract infection. *J Urol* 1987;137:342-4.
23. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Infekcije mokraćnih puteva. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID - Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost; 2004. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/URINARNE%20INFEKCIJE.pdf> Accessed August 18, 2015
 24. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2014. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR.pdf Accessed August 18, 2015
 25. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001209.
 26. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int* 2009;103:567-9.
 27. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
 28. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
 29. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
 30. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135(1):9-16.
 31. Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ, et al. Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Int Med Res* 2011;39(6):2335-43.
 32. Brooks SJ, Lyons JM, Braude AI. Immunization against retrograde pyelonephritis. II. Prevention of retrograde *Escherichia coli* pyelonephritis with vaccines. *Am J Pathol* 1974;74(2):359-64.
 33. Kaijser B, Larsson P, Olling S. Protection against ascending *Escherichia coli* pyelonephritis in rats and significance of local immunity. *Infect Immun* 1978;20(1):78-81.
 34. Pluschke G, Achtman M. Antibodies to O-antigen of lipopolysaccharide are protective against neonatal infection with *Escherichia coli* K1. *Infect Immun* 1985;49(2):365-70.
 35. Nayir A, Emre S, Sirin A, Bulut A, Alpay H, Tanman F. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine* 1995;13(11):987-90.
 36. Popović Z. Vakcinacija inaktiviranim uropatogenim bakterijama kod bolesnika sa ponavljanim infekcijama mokraćnih puteva. Magistrska teza. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2006.
 37. Stojanović M, Inić-Kanada A, Popović Z, Zivković I, Dimitrijević L. Changes in pools of autoantibodies and anti-bacterial antibodies in patients suffering from recurrent infections of the urinary tract and undergoing bacterial immunization treatment. *Immunol Lett* 2004;94(1-2):123-33.
 38. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993;150(3):917-21.
 39. Uehling DT, Jensen J, Balish E. Vaginal immunization against urinary tract infection. *J Urol* 1982;128(6):1382-4.
 40. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001;183 Suppl 1:S81-3.
 41. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47(4):542-8.
 42. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9.
 43. O'Hanley P, Lalonde G, Ji G. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of pilated digalactoside-binding *Escherichia coli* in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun* 1991;59(3):1153-61.
 44. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, et al. Antibody responses and protection from pyelonephritis following vaccination with purified *Escherichia coli* PapDG protein. *J Urol* 2004;171(4):1682-5.
 45. Russo TA, McFadden CD, Carlino-MacDonald UB, Beanan JM, Olson R, Wilding GE. The Siderophore receptor IroN of extraintestinal

- pathogenic *Escherichia coli* is a potential vaccine candidate. *Infect Immun* 2003;71(12):7164–9.
46. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, Smith SN, Mobley HL. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog* 2009;5(9):e1000586. doi: 10.1371/journal.ppat.1000586.
 47. Russo TA, Beanan JM, Olson R, et al. A killed, genetically engineered derivative of a wild-type extraintestinal pathogenic *E. coli* strain is a vaccine candidate. *Vaccine* 2007;25(19):3859–70.
 48. Billips BK, Yaggie RE, Cashy JP, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. A live-attenuated vaccine for the treatment of urinary tract infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2009;200(2):263–72.
 49. Moriel DG, Bertoldi I, Spagnuolo A, et al. Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(20): 9072–7.
 50. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005131.
 51. Raz R, Colodner R, Rohana Y, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1362–8.
 52. Foxman B, Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(2):124–9.
 53. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):135–47.
 54. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003265.
 55. Pinkner JS, Remaut H, Buelens F, et al. Rationally designed small compounds inhibit pilus biogenesis in uropathogenic bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17897–902.
 56. Han Z, Pinkner JS, Ford B, et al. Structure-based drug design and optimization of mannoside bacterial FimH antagonists. *J Med Chem* 2010;53:4779–92.
 57. Barras A, Martin FA, Bande O, et al. Glycan-functionalized diamond nanoparticles as potent *E. coli* anti-adhesives. *Nanoscale* 2013;5:2307–16.

Recurrent urinary tract infection: antimicrobial and immunoactive prophylaxis

Ljubica Djukanović

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Urinary tract infections (UTI) are the most common out-patient bacterial infections affecting women more frequently, and after first urinary tract infection approximately 20% to 35% of females suffer from the recurrent infection. Recurrent UTIs are defined by three episodes of a UTI in the preceding 12 months. They are more common in sexually active women, whereas risk factors include the change of a partner, the use of spermicides, menopause, a family history of urinary infections, as well as deficiency of local immunity. It is necessary to apply prophylaxis strategies in all cases proven to be related to recurrent infections.

Prophylaxis can be carried out using antimicrobial agents and other non-antimicrobial strategies. Antimicrobial agents are used continuously or post-coitally for a year, and in motivated patients it is possible to apply the self-initiated antibiotic therapy.

Non-antimicrobial prophylactic measures include the vaginal use of estrogen in women being in menopause who are not subjected to hormonal substitute estrogen therapy, the vaginal use of lactobacillus, immunoprophylaxis, the use of cranberry products, the avoidance of spermicides and bathing in baths or foam. Immunoactive prophylaxis (vaccines) of recurrent UTI has been introduced with the aim of stimulating the local immune response against uropathogenic bacteria. The first vaccines were made as a mixture of heat-killed uropathogenic bacteria and they were firstly administered intramuscularly and later orally and vaginally. The newer vaccines are made as mixtures of liophilized outer membrane proteins of uropathogenic bacteria. In order to overcome a great antigenic variability of uropathogenic

bacteria and their different mechanisms of bacteria virulence, experimental investigations are directed to vaccines against bacteria virulence factors and vaccines against genetically modified types of bacteria. It is expected that the analysis of genomes of uropathogenic bacteria will enable identification of antigens which will be used for production of effective recombinant vaccines.

The existence of numerous prophylactic measures indicates their insufficient efficacy, and combined and persistent implementation of proven prophylactic measures presents the only way of preventing the recurrence of infection for the time being.

Keywords: recurrent urinary tract infections, antimicrobial prophylaxis, vaccines

Primljen – Received: 31/08/2015

Prihvaćen – Accepted: 11/10/2015