

Regenerace sliznice močového měchýře po chronických zánětech

MUDr. Jakub Pavelka, MUDr. Roman Staněk

Urologické oddělení, Slezská nemocnice v Opavě

Močové cesty jsou druhým nejčastějším systémem lidského těla, který bývá postižen infekcí. Opakované a nevhodně léčené močové infekce vedou k oslabení sliznice močového měchýře, která má relativně omezené možnosti regenerace. Z dlouhodobého poškození pak vyplývá odhalení a dráždění nervových zakončení uvnitř stěny měchýře s následnými obtížemi. Ty jsou nejlépe charakterizovány v relativně těžko uchopitelné modalitě nazývané intersticiální cystitida. Onemocnění způsobující na jedné straně pacientům vleklé obtíže shrnuté pojmem syndrom bolestivého měchýře a na straně druhé lékaři svízelnou situaci v léčení, které často nevede ke kýženému vyléčení.

Klíčová slova: regenerace sliznice, chronický zánět, syndrom chronické pánevní bolesti, terapie.

Bladder mucosa regeneration after chronic inflammations

The urinary tract is the second most often location of infections in the human body. Repeated and inappropriately treated infections cause weakening of bladder mucosa, which has relatively restricted means of regeneration. As a result of long-time damaging of the epithelium, revealing and irritating of nerve endings inside the bladder wall with consequent difficulties occur. Those complaints are best characterised in a hard to catch modality called interstitial cystitis. It is an illness summarised as Painful Bladder Syndrome causing lingering troubles to patients on one hand side, on the other hand putting the physician in a difficult position in the question of treatment that often does not lead to the desired healing.

Key words: mucosa regeneration, chronic inflammation, painful bladder syndrome, therapy.

Úvod

Fyziologický stav močových cest má splňovat dvě základní funkce tohoto systému, které jsou skladování a transport moče z těla do vnějšího prostředí. Svá specifika má při bližším pohledu i povrch urotraktu, který je vystlán přechodným epitelem, jehož vícevrstevné složení zabraňuje úniku moči mimo určenou oblast při relativně vysokém tlaku. Spolu s unikátní proteinovou vrstvou pak odráží patogeny či potenciálně agresivní toxiny v moči a chrání tak níže uložená nervová zakončení, svalovou vrstvu a cévní struktury.

Moč je zde standardně ve stavu sterilním, tedy bakterií prostá. Z charakteristiky bakterií, jakožto organismů schopných uchycení, na-

rušení, a tím poškození tkání, vyplývá jejich negativní vliv na tuto soustavu. Nepříznivě však na močové cesty působí i celá řada dalších faktorů, mezi nimiž nelze opomenout ani metabolická onemocnění. Klasický příklad nalezneme u diabetu, kdy dochází k poruše nervových zakončení nebo zvýšenému vylučování glukózy močí (glykosurie) vytvářející spolu s oslabením fagocytární funkce neutrofilních granulocytů živnou půdu pro bakterie (1). Zvýšení kyseliny močové v krvi a její následné extenzivní vylučování ledvinami přináší riziko tvorby kamenů s následným drážděním v močových cestách.

Opakovaná poranění epitelové vrstvy mohou přes zánětlivé stavy vyústit až v poruchu

regenerace povrchové vrstvy s následným jizevnatým procesem, jehož projevy jsou spjaté s dysfunkcí močových cest a zejména močového měchýře a v neposlední řadě způsobující také chronickou bolest. Ta je nejlépe popsána na syndromu chronické pánevní bolesti, či jinak intersticiální cystitidě (2). K umožnění správné regenerace sliznice je potřeba nejprve identifikovat a následně eliminovat všechny faktory vyvolávající poškození, jejichž vylučovací metoda tvoří definici tohoto onemocnění. Mezi nimi jsou terapeuticky ovlivnitelné příčiny obtíží, např. bakteriální zánět v močových cestách či pohlavních orgánech, litiáza nebo nádor v měchýři či močovodu a dále stavy po ozáření okolních orgánů (3).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jakub Pavelka, jakubpavelka9@gmail.com

Slezská nemocnice v Opavě, Urologické oddělení, Olomoucká 470/86, 746 01 Opava

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(1): 42–45

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2017

Příznaky poranění sliznice močových cest

Klasické příznaky potíží s močovými cestami jsou nepříjemné pálení či řezání při močení (dysurie) a bolestivé pocity v oblasti močového měchýře (cystalgie). Vše bývá často doprovázené zvýšenou frekvencí močení (polakisurie) ve dne (frekvencie) a/nebo v noci (nykturie) spolu s náhlým a nepřekonatelným nucením na močení bez možnosti odkladu (urgence) a nezdávka také malými mikčními porcemi. Dojde-li k výraznějšímu poranění tkání, je její součástí i přítomnost krve v moči (hematurie).

Terapeutické možnosti

Nedílnou součástí léčby zánětlivých onemocnění je odstranění vyvolávající příčiny. Vynecháme-li operační přístupy k řešení nádorových onemocnění či konkrémentů, můžeme se zaměřit na snáze dostupné modalit pro každodenní medicínu.

Při symptomatické bakteriální infekci je nezbytnou součástí léčby antibiotická terapie, kterou lze eventuálně podávat i v dlouhodobém profylaktickém dávkování zejména na noc, kdy se snižuje možnost uchycení bakterií a jejich pomnožení při současném snížení nežádoucích účinků. Při recidivujících infekcích je nezbytné dbát na cílenou antibiotickou terapii dle kultivace moče (4), ač je stále nejčastějším původce infekcí *Escherichia coli* přestupující z oblasti gastrointestinálního traktu. Po opakované instrumentaci, ať již diagnostické či terapeutické, nebo při nutnosti delšího zavedení permanentního močového katétru, je ovšem třeba myslet i na rezistentní či nozokomiální kmeny patogenů (5), jejichž léčba je často spojena s parenterálním podáváním antibiotik a tedy nutností hospitalizace. Nešvarem je nespokojenost velké části pacientů ambulantního sektoru se službami svého lékaře, pokud odchází z ordinace a součástí léčby není antibiotická terapie.

Při neustálém vyžadování a následném předepisování antibiotik dochází k poruše regulace tělu vlastních komensálních kmenů mikrobů, které tvoří nedílnou oblast lidského zdraví. Hypotéza mikrobioty, dříve mikroflóry, tvoří důležitou součást obranyschopnosti lidského organismu a je sledována pro úzké sepetí s autoimunitními onemocněními. Mikroorganismy jsou totiž nezbytné pro vyzrávání epitelů a pomáhají zesílit bariérové funkce slizničních imunit-

ních mechanismů (6). Dochází k tomu především cestou zvýšené koncentrace IgA a zlepšením fagocytární funkce monocytů a polymorfonukleárních leukocytů a to jak lokálně, jelikož je nejlépe popsána ve střevech, tak i systémově. Na bázi podpory této oblasti lidského zdraví pomocí imunomodulace působí aplikace částí oslabených bakterií při imunoprofylaxi, kdy dochází k intenzivnějšímu kontaktu buněk imunity s antigeny bakteriálních extraktů a tím podpoře obranyschopnosti (7). Zejména se jedná o nejčastějšího původce zánětů *E. coli*.

Možnou alternativou k antibiotické terapii či jejím doplněním je podávání preparátů s D-manózou. Ta přináší neodmyslitelnou výhodu u druhého extrému patientského spektra zarytě odmítající antibiotickou léčbu a také u recidivujících infekcí, kdy dochází po opakované antibiotické terapii k nárůstu rezistence bakteriálních kmenů. D-manóza se váže na adheziny uropatogenního kmene *E. coli* a brání tak jejímu uchycení na epitel močových cest a umožňuje odplavení. Výsledky účinnosti zejména v dlouhodobé profylaxi jsou srovnatelné s antibiotiky. Ve studii profylaktického užívání nitrofurantoinu, 2 g dávky D-manózy či žádné profylaxe, kterou provedl Kranjčec na 300 pacientkách, došlo během 6 měsíců k recidivě infekce u 20,4 % žen s nitrofurantoinem, pouze 14,6 % uživatelů D-manózy a celých 60,8 % žen bez antibiotické profylaxe (8). Podobný a mírně lepší výsledek, ač nikterak signifikantní, byl doplněn nespornou výhodou lepší tolerance D-manózy díky významně nižšímu výskytu nežádoucích účinků, zejména v oblasti gastrointestinálního traktu.

V léčbě nedostatečnosti mukopolysacharidové GAG vrstvy je všeobecně uznávaná i substituční léčba, jež se uplatňuje jako doplňková léčba při neúčinnosti konvenčních metod. Ve světě jsou nyní komerčně dostupné přípravky k lokální aplikaci do močového měchýře na bázi chondroitin sulfátu (CS), pentosan polysulfátu (PPS), kyseliny hyaluronové (HA) a heparinu. Poslední dva ze jmenovaných jsou dostupné i v našich podmínkách. V neposlední řadě se na trh dostávají i kombinace CS a HA s relativně slibnými výsledky (9). U všech látek jsou ve světě popisovány jak výrazně pozitivní, tak ve srovnání s placebem nižší až nulové hodnoty účinnosti. Například nejdéle užívaná aplikace HA dosáhla v dlouhodobé studii Engelhardta

v 50 % úplné remise po 5 letech bez nutnosti další terapie, u 41,7 % pacientů s návratem symptomů pak udržovací dávky HA vedly ke zlepšení příznaků (10). Naopak Hanno ve dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické studii neprokázal významnou účinnost oproti placebu ani v různých koncentracích aplikované dávky (11). Kombinovaná terapie byla studována na aplikaci 40 ml 1,6 % HA s 2,0 % CS v 0,9 % solném roztoku nejprve jednou týdně po dobu 8 týdnů a následně co 2 týdny po dalších 6 měsících.

Pro pacienta často neodmyslitelnou modalitou léčby jsou i nesteroidní antiflogistika tisíci klinické příznaky zánětu a bolesti, stejně tak jako mohou být účinná antihistaminika. Vzhledem k výrazné časové náročnosti léčby se mnohdy nevyhne ani podávání antidepresiv, pro jejich lepší dlouhodobou toleranci při farmakologicky hůře ovlivnitelných algických příznacích (12). Symptomatickou terapií urgencí a frekvencí spasmolytiky pak umožníme návrat k běžným činnostem a zbavíme pacienty snadno se rozvíjející sociální fobie pro neustálou potřebu blízkosti toalety.

Nové poznatky regenerace buněk

Malé okénko do budoucnosti otevřeli vědci na Columbia University pod vedením C. Mendelsohnové, když identifikovali na myších modelech progenitorové buňky v měchýři zodpovědné za tvorbu a regeneraci sliznice (13). Buňky se podle dostupných informací liší v embryonálním a následném dospělém systému a potřebují ke své správné funkci derivát vitamínu A retinovou kyselinu. Tyto poznatky by tedy mohly být v budoucnu užity jako jedna z modalit podpůrné léčby u pacientů s chronickým poškozením sliznice močového měchýře. Současně také dávají příležitost tkáňovému inženýrství, které by tak mohlo najít eventuální cestu k tvorbě nových tkání pro pacienty po odstranění močového měchýře pro nádor či v rámci poslední možnosti terapie při chronických bolestech, mezi jinými pro chronické záněty. Existuje totiž velký předpoklad, že na podobném principu progenitorových buněk funguje i obnova lidského urotelu.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Kladenský J. Infekce močových cest a diabetes mellitus. Urol. praxi, 2013; 14(2): 56–58. Dostupný z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/02/03.pdf>
2. Hanuš T. Intersticiální cystitida. Praha: Nucleus HK 2002: 6.
3. Kawaciuk I. Urologie. Praha: Galén 2009: 229–233.
4. Staněk R. Infekce močových cest II – speciální část. Urol. praxi, 2010, 11(1): 41–44. Dostupný z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2010/01/10.pdf>
5. Štefan M. Léčba infekcí močových cest v éře antibiotické rezistence. Urol. praxi, 2017; 18(1): 17–20. Dostupný z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2017/01/05.pdf>
6. Netušený význam střevního mikrobiálního ekosystému. Med. Tribune [online] 2015-06-30. Dostupný z: <https://www.tribune.cz/clanek/36579-netuseny-vyznam-strevniho-mikrobiálního-ekosystemu>
7. Petanová J. Imunostimulační léčba v urologii. Urol. praxi, 2013; 14(3): 100–103. Dostupný z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/03/02.pdf>
8. Kranjčec B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014, 32(1): 79–84. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633128>
9. Cervigni M. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and glycosaminoglycans replacement therapy. Transl Androl Urol, 2015 Dec; 4(6): 638–342. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708541/>
10. Engelhardt PF. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J, 2011; 22(4): 401–405. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938644>
11. Hanno PM. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 2011 Jun; 185(6): 2162–2170. Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497847>
12. Nosková P. Léčba bolesti u intersticiální cystitidy. Urol. praxi, 2008; 9(3): 112–115. Dostupný z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2008/03/03.pdf>
13. Conova S. Researchers Discover Cells that Restore Bladder's Unique Lining [online] 2013-09-19. Dostupný z: <http://newsroom.cumc.columbia.edu/blog/2013/09/19/bladder-progenitors-discovered/>