

Микробиом и рецидивирующие инфекции

В связи с внедрением новых методов исследования и изучением микробиоты, в норме заселяющей мочевые пути, во всем мире пересматриваются терапевтические подходы к лечению неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Продолжается поиск альтернативных методов лечения ИМП с целью снижения роста антибиотикорезистентности и негативного влияния антибактериальных препаратов на состав и разнообразие микроорганизмов мочевыводящих путей. В рамках XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023» при поддержке компании «БИОНОРИКА СЕ» 9 февраля 2023 г. состоялся симпозиум, посвященный новым подходам к профилактике и лечению неосложненных ИМП. Ведущие российские эксперты обсудили особенности микробиома и его роль в развитии ИМП, а также эффективность применения альтернативных методов лечения неосложненных ИМП с использованием фитопрепарата Канефрон Н с доказанным антимикробным, противовоспалительным и спазмолитическим действием. По мнению спикеров, назначение Канефрона Н пациентам с неосложненной ИМП можно рассматривать в качестве альтернативной терапии неосложненной ИМП в рамках стратегии рационального применения противомикробных средств.



Профессор, д.м.н.
И.Н. Захарова

Открыла симпозиум сообщением о современных подходах к лечению бактериурии у детей д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России Ирина Николаевна ЗАХАРОВА. Она отметила, что микробиота – совокупность микроорганизмов, которые составляют биоценоз. На сегодняшний день накопленные данные свидетельствуют, что мочевой тракт человека не стерилен, в норме мочевые пути заселяют бактерии, грибы и вирусы.

Микробиом мочи у детей: как лечить, чтобы не повредить?

Виром является самой разнообразной частью микробиома человека, причем большинство входящих в него вирусов – бактериофаги. По данным исследований, в состав виroma человека входят 99% прокариотических вирусов (бактериофагов) с лизогенным жизненным циклом и 1% эукариотических вирусов, относящихся к истинным патогенам. При этом самое большое количество вирусных частиц содержится в кишечнике – 10^9 , в меньшей степени в ротовой полости, носоглотке, слюне – 10^8 , в моче – 10^7 , в крови – 10^5 и наименьшее – 10^6 – на коже¹.

В ряде исследований изучали состав виroma мочи человека. При анализе мочи 10 пациентов с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) и 10 без ИМП вирусные сообщества были обнаружены в моче обеих групп. Большинство идентифицируемых вирусов были бактериофагами, но также у исследованных лиц в моче выделялись эукариоты: папилломавирусы, герпес-вирусы, полиомавирусы. Причем наиболее распространенными вирусами были представители семейства

Papillomaviridae, они встречались как в группе пациентов с ИМП, так и при их отсутствии².

На протяжении последнего десятилетия была не только опровергнута парадигма о стерильности мочи, но и пересмотрены существующие подходы к диагностике и лечению урологических заболеваний с применением антибиотикотерапии. Обзор Cochrane (2011) показал, что лечение бессимптомной бактериурии у детей не уменьшает частоту симптоматической ИМП и не влияет на рост почек³. Кроме того, наличие бессимптомной бактериурии (ББУ) не способствует снижению функции почек, не повышает риск возникновения тяжелой инфекции, отторжения трансплантата и не увеличивает смертность у пациентов после трансплантации почек. Докладчик подчеркнула, что результаты исследований последних лет позволили сформулировать новые подходы к ведению пациентов с ББУ без назначения антибиотиков⁴. Доказано, что антибактериальная терапия ББУ может приводить к раз-

¹ Zárate S., Taboada B., Yocupicio-Monroy M., Arias C.F. Human virome. Arch. Med. Res. 2017; 48 (8): 701–716.

² Santiago-Rodríguez T.M., Ly M., Bonilla N., Pride D.T. The human urine virome in association with urinary tract infections. Front. Microbiol. 2015; 6: 14.

³ Fitzgerald A., Mori R., Lakhanpau I.M. Interventions for covert bacteriuria in children. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 2: CD006943.

⁴ Nicolle L.E. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. Pathogens. 2016; 5 (2): 38.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

витию антибиотикорезистентности и повышению риска возникновения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Микробиом мочи играет определенную роль в поддержании здоровья организма человека. Бактерии продуцируют нейротрансмиттеры, взаимодействующие с нервной системой. Комменсалы могут вытеснять патогены и участвовать в регуляции транспорта в эпителии. Выделяемые микробиомом противомикробные соединения убивают патогенные микроорганизмы, а также участвуют в продукции различных защитных иммунных факторов. Микробиота непосредственно влияет на формирование эпителия, иммунной системы, периферической нервной системы в мочевом пузыре и, самое главное, создает барьер, блокирующий доступ патогенов к уротелию⁵. «Безусловно, на сегодняшний день остается еще много нерешенных вопросов об этиологии ИМП, триггерных факторах их развития, свойствах уропатогенных штаммов микроорганизмов. Однако полученные данные позволяют сделать вывод о том, что бессимптомную бактериурию можно считать вариантом нормы. Необходимо разрабатывать новые критерии для определения нормо- и патобактериурии», – отметила профессор И.Н. Захарова. Микробиологическое исследование мочи позволяет с высокой достоверностью определить качественный и количественный состав флоры. Так, в моче детей без признаков ИМП выявляются аэробы, такие как *Corynebacteria*, коагулаза-отрицательные микроорганизмы, стафилококки, энтерококки, а также анаэробы – *Peptostreptococcus* и *Eubacteria*.

Микробиом верхних мочевых путей пока не так хорошо изучен, это связано с техническими сложностями, но практически не вызывает сомнения тот факт, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении. Клинические исследования, проведенные с применением метода секвенирования генома, показывают значительное разнообразие родов микроорганизмов в моче здоровых людей, так и пациентов с различной патологией мочевых путей. Согласно результатам исследования микробиоты путем секвенирования гена 16S рибосомальная РНК у здоровых женщин и женщин, страдающих недержанием мочи, преобладающими родами микроорганизмов в моче здоровых женщин были *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Gardnerella*. Для понимания роли микробиома при заболеваниях мочевой системы важно знать, как он развивается в раннем детстве. В недавнем исследовании североамериканские врачи оценивали микробиом мочи у 85 детей в возрасте до четырех лет. Они отметили, что микробиом был выявлен у каждого ребенка, даже у новорожденных и только девять пациентов страдали ИМП, причем у всех них было значительно снижено альфа-разнообразие (t-тест, $P < 0,001$) и состав микробиома, по сравнению с пациентами без ИМП⁶. В другом исследовании было показано взаимодействие микробиома мочи и кишечника и влияние их на развитие ИМП. По мнению авторов, микробиом мочи играет защитную роль против инфекций, что позволяет предположить, что дисбиоз мочевыводящих путей может быть предрасполагающим фактором для их развития, по-

скольку он освобождает нишу, обычно занимаемую нормальной флорой, для колонизации патогенами⁷.

По словам профессора И.Н. Захаровой, на сегодняшний день обсуждается защитная роль определенных микроорганизмов для профилактики симптоматической ИМП, в частности штамма *E. coli* 83972. Установлено, что данный подвид бактерии может конкурировать с уропатогенными штаммами, в том числе за участки адгезии к уротелию, участвовать в продукции бактериоцинов (колицинов и микроцинов) и предотвращать образование биопленки⁸. К механизмам, обеспечивающим защиту мочевыводящего тракта, относят уникальное строение уротелия, слой муцина, компоненты врожденного иммунитета, *toll-like*-рецепторы, антимикробные пептиды, другие белки-протекторы уротелия и микробиома мочевых путей.

Таким образом, открытия последних лет свидетельствуют о необходимости бережного отношения к видовому составу микробиома и поиска принципиально новых методов терапии ИМП. В течение последних двух десятилетий в нашей стране и за рубежом продолжают исследования, посвященные этиологии ИМП. В большинстве исследований показана главенствующая роль *E. coli* в развитии ИМП у детей⁹. Тем не менее результаты исследований варьируют в зависимости от особенностей детской популяции, а также распространения антибиотикорезистентности в отдельно взятых странах^{10, 11}. В российском исследовании, которое было проведено на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы в 2021 г.,

⁵ Whiteside S.A., Razvi H., Dave S., et al. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat. Rev. Urol.* 2015; 12 (2): 81–90.

⁶ Kinneman L., Zhu W., Wong W.S.W., et al. Assessment of the urinary microbiome in children younger than 48 months. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (7): 565–570.

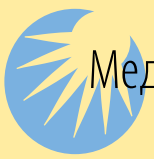
⁷ Cicchinelli S., Nuzzo E., Franceschi F., et al. Purple urine bag syndrome: rethinking the role of urinary and gut microbiome in the pathogenesis of urinary tract infections. *Microb. Health Dis.* 2020; 2: e312.

⁸ Hull R., Rudy D., Donovan W., et al. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J. Urol.* 2000; 163 (3): 872–877.

⁹ Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* 2015; 67 (3): 546–558.

¹⁰ Werbel K., Jankowska D., Wasilewska A., Taranta-Janusz K. Clinical and epidemiological analysis of children's urinary tract infections in accordance with antibiotic resistance patterns of pathogens. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (22): 5260.

¹¹ Huang L., Huang C., Yan Y., et al. Urinary tract infection etiological profiles and antibiotic resistance patterns varied among different age categories: a retrospective study from a tertiary general hospital during a 12-year period. *Front. Microbiol.* 2022; 12: 813145.



участвовали дети с ИМП в возрасте от одного года до 17 лет. Практически у половины из них причиной инфекции являлась кишечная палочка, так *E. coli* была выявлена в 45% случаев. А в подгруппе детей-подростков в возрасте 12–14 лет наиболее частыми возбудителями ИМП оказались представители рода *Staphylococcus*.

Далее докладчик прокомментировала современные особенности антибактериальной терапии ИМП у детей и подчеркнула, что во всем мире растет частота резистентности бактерий, в том числе вызывающих ИМП (в частности *E. coli*). Так, данные исследования чувствительности микроорганизмов, вызывающих ИМП у детей, проведенного на базе московской больницы, показали, что чувствительность *E. coli* к нитрофурантоину составляет 87,5%, амоксициллину/клавулановой кислоте – 80%. Сохраняется высокая чувствительность микроорганизмов к аминогликозидам и карбапенемам благодаря тому, что препараты этого ряда в педиатрии не используют. Отмечается тенденция к формированию устойчивости *E. coli* к наиболее распространенным антибактериальным препаратам для лечения ИМП в детской популяции.

Результаты наблюдений профессора Р.И. Козлова также подтверждают растущую антибиотикорезистентность

микроорганизмов: чувствительность *E. coli* в целом по стране к цефалоспорином составляет всего 80%.

Современные клинические рекомендации по лечению ИМП у детей (2021) разработаны с учетом необходимости индивидуального назначения терапии. Эксперты рекомендуют проводить противорецидивную терапию ИМП только при наличии более двух рецидивов в течение шести месяцев. В отдельных случаях дополнительно при лечении ИМП рекомендовано использование фитотерапии с противомикробным действием¹².

Фитотерапия рекомендуется как вспомогательное лечение на этапе долечивания ИМП. Рекомендовано применение комбинированных форм фитопрепаратов, в состав которых входят трава золототысячника, корень любистока, листья розмарина. После купирования острой фазы заболевания следует продолжить лечение еще две–четыре недели, возможно применение фитотерапии до трех месяцев непрерывно^{13,14}. В исследовании отечественных авторов изучали эффективность фитопрепарата Канефрон Н и поддерживающих доз нитрофуранов у детей в качестве профилактики рецидивов после лечения ИМП. Показано, что Канефрон Н эффективно и безопасно

снижает частоту рецидивов ИМП у детей. По сравнению с препаратами из группы нитрофуранов на фоне терапии Канефроном Н отмечено в 10 раз меньше побочных эффектов¹⁵.

В другом исследовании установлено, что Канефрон Н нормализует суточную экскрецию солей при дисметаболической нефропатии¹⁶.

В заключение профессор И.Н. Захарова отметила, что результаты масштабного многоцентрового исследования у детей в амбулаторных условиях доказали высокую степень безопасности применения препарата Канефрон Н в амбулаторных условиях, а также хорошую переносимость и практически полное отсутствие побочных эффектов. Благодаря своему комплексному эффекту (антимикробному, противовоспалительному, диуретическому и спазмолитическому) препарат способствует снижению кристаллообразования мочи и риску формирования почечных камней и улучшает их отхождение. Поэтому, помимо терапии ИМП Канефрон Н может использоваться в качестве средства профилактики мочекаменной болезни. Кроме того, важным преимуществом фитопрепарата в профилактике и лечении ИМП у детей и взрослых является отсутствие негативного влияния на микробиом.



Профессор, д.м.н.
А.В. Зайцев

Новая роль микробиома в профилактике инфекций мочевыводящих путей

Продолжил тему микробиома мочевыводящих путей д.м.н., профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Андрей Владимирович ЗАЙЦЕВ. Он подчеркнул, что роль микробиома в жизнедеятельности организма человека продолжает активно изучаться. Сдвиг в микробном балансе связан с разви-

тием широкого спектра заболеваний, поэтому понимание структуры микробиома открывает потенциальные возможности для разработки на его основе лекарств следующего поколения и диагностических биомаркеров. Кишечник, влагалище и мочевой пузырь представляют триаду анатомических областей, вовлеченных в патогенез ИМП у женщин. При этом вагинальные бактерии играют ключевую роль в па-

¹² Клинические рекомендации «Инфекции мочевыводящих путей у детей». 2021. Утверждены Минздравом РФ.

¹³ Клинические рекомендации по ИМП у детей. 2017. Утверждены Минздравом РФ.

¹⁴ Клинические рекомендации по диагностике и лечению цистита. 2016. Утверждены Минздравом РФ.

¹⁵ Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (5): 38–40.

¹⁶ Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. 2008; 5 (4): 66–69.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

тогенезе ИМП, в то время как кишечная микробиота является основным источником бактериальных штаммов. Постоянная, свойственная этим областям микробиота является резервуаром уропатогенных бактерий, но в то же время может и защищать мочевые пути от активного воспалительного процесса. По мнению специалиста по инфекционным заболеваниям профессора А. Степлтона, влагалище является ключевым анатомическим звеном в патогенезе ИМП, потенциальным резервуаром уропатогенных микроорганизмов. Микробиота влагалища – динамический, нередко критический патогенетический фактор. Ее изменения и потеря нормальной защитной роли лактобактерий увеличивают риск развития ИМП. Нарушение нормоценоза влагалища происходит по разным причинам, может быть результатом дефицита женских половых гормонов (эстрогенов), антимикробной терапии, применения контрацептивов и самих эпизодов ИМП¹⁷. В связи с этим изучение и поиск оптимальных методов коррекции дисбиотических нарушений влагалища являются важной задачей, поскольку даже при успешном лечении бактериального цистита у женщин нарушения влагалищной микробиоты будут источником постоянных рецидивов, что обусловлено наличием восходящего пути инфицирования и реинфицирования нижних мочевых путей. Как уже отмечалось ранее, нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. Продолжает расти количество опубликованных работ, посвященных изучению уробиота. По данным исследований, резидентные микробные сообщества в моче обнаружены у женщин и мужчин с помощью метагеномных (ДНК-зависимых) и метакультуральных (культурально-зависимых) методов. При этом речь идет о так называемом расширенном количественном протоколе, а не о стандартном посеве мочи.

Использование методов расширенной количественной культуры мочи позволяет обнаружить до 92% видов микроорганизмов, не выявляемых с помощью стандартных методов посева мочи. Также современным высокоинформативным методом исследования уробиота является высокопроизводительное секвенирование ампликона гена рибосомной РНК¹⁸. Докладчик отметил, что ДНК-зависимые методы не позволяют судить о жизнеспособности выявленных микроорганизмов. Только расширенный количественный протокол, который может выполняться в сочетании с ДНК-зависимыми методами, дает полную информацию не только о видовом составе, но и состоянии сообщества микроорганизмов. Уробиом связан с множеством заболеваний, включая гиперактивный мочевой пузырь и ИМП. Существует огромный потенциал для улучшения диагностики и лечения людей, страдающих широким спектром заболеваний мочевыводящих путей. Растущее понимание значения мочевого уробиота крайне важно для клинической практики, поскольку может помочь в более глубоком изучении этих расстройств и дать руководство по оптимизации лечения. В одной из зарубежных исследовательских работ полногеномное секвенирование не показало различия в геномном составе генов факторов вирулентности между штаммами, выделенными от пациентов с ИМП и здоровых людей. По мнению авторов, *E. coli* является частью комменсального микробиома мочи. Ее участие в развитии симптомов со стороны мочевыводящих путей могут определять другие факторы. Как известно, у пациентов с бессимптомной бактериурией долгие годы отсутствуют симптомы, а у других больных иногда первое появление кишечной палочки в моче вызывает тяжелую симптоматику, воспалительные

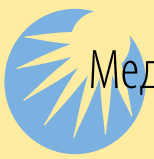
процессы в мочевом пузыре и даже восходящую мочевую инфекцию. Считают, что *E. coli* более патогенна при полимикробных ассоциациях, в основном вместе с энтерококком. Исследователи предположили, что некоторые случаи ИМП могут быть результатом дисбаланса микробиома мочи, а не вторжения какого-то экзогенного патогенного организма¹⁹. Во всем мире сегодня особое внимание уделяется биологической безопасности. В нашей стране в 2020 г. Государственной Думой и Советом Федерации утвержден Федеральный закон № 492 «О биологической безопасности в Российской Федерации». В нем отмечено, что в целях профилактики и лечения болезней, связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, животных и растений, осуществляются меры по ее сохранению или восстановлению. Поэтому совершенно справедливо сегодня многие специалисты говорят о том, что при неосложненной ИМП необходима комплексная терапия, не нарушающая нормальный состав уробиота. Альтернативный подход к неосложненной ИМП оправдан. Текущая парадигма не принимает во внимание дисбактериоз уробиота и способствует общей проблеме роста резистентности, вследствие частого применения антибактериальных препаратов. Для снижения частоты рецидивов ИМП комплексный мультимодальный подход, направленный на устранение дисбиоза влагалища и мочевых путей, может быть более эффективным. По мнению некоторых исследователей, польза от назначения антибиотиков при цистите больше не перевешивает известный вред. Немедикаментозные стратегии лечения неосложненной ИМП заслуживают большего внимания и ресурсов для их успешного внедрения в клиническую практику²⁰.

¹⁷ Stapleton A.E. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (6): 10.

¹⁸ Shoemaker R., Kim J. Urobiome: an outlook on the metagenome of urological diseases. *Investig. Clin. Urol.* 2021; 62 (6): 611–622.

¹⁹ Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 617002.

²⁰ Garofalo L., Nakama C., Hanes D., Zwickey H. Whole-Person, urobiome-centric therapy for uncomplicated urinary tract infection. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (2): 218.



Применение фитопрепаратов в комплексной терапии неосложненных ИМП практикуется уже давно. Важно помнить, что выбор схемы лечения строго индивидуален. При легких формах цистита можно назначать монотерапию фитопрепаратом, тогда как при выраженном воспалительном процессе следует отдавать предпочтение антибиотикам. В некоторых случаях целесообразным выбором лечения ИМП будет комплексная терапия, включающая антибиотики и фитопрепараты. Сегодня фитопрепарат Канефрон Н, в состав которого входят три лекарственных растения (золототысячник, любисток и розмарин), рассматривается как один из вариантов альтернативы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных ИМП²¹.

Эффективность препарата Канефрон Н изучена в 19 клинических исследованиях в разных странах у детей, взрослых, беременных. Доказано, что Канефрон Н обладает спазмолитическим, диуретическим, антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и антиинфицирующим действием.

В исследовании было показано, что ультратонкий срез биопленки *E. coli* при воздействии Канефрона Н меняется. Трансмиссионная электронная микроскопия показала, что клетки *E. coli* в зоне контакта с препаратом подвергались деструктивным изменениям на уровне клеточной стенки, цитоплазматической мембраны и цитоплазмы. Канефрон Н обладает способностью проникать в биопленки кишечной палочки, тормозить их рост, не повреждая при этом микробиоценоз кишечника. Важно, что при повышении концентрации препарата в моче увеличивается его антиадгезивный эффект.

Как отметил профессор А.В. Зайцев, безусловным преимуществом фитопрепаратов является отсутствие

отрицательного воздействия на микробиом, в отличие от антибиотиков. Оказывая терапевтическое действие, фитопрепарат Канефрон Н практически не влияет на количественный и качественный состав микробиома человека и обладает минимумом побочных эффектов.

В многоцентровом международном исследовании оценивали безопасность и эффективность монотерапии Канефроном Н у пациенток с неосложненным циститом. В ходе исследования показано, что на фоне терапии препаратом улучшение в течение семи дней терапии наступало в 71,2% случаев и лишь в 2,4% случаев появилась необходимость в назначении антибиотика. Таким образом, было доказано, что своевременное назначение Канефрона Н, особенно на начальных стадиях ИМП, является эффективным средством лечения без риска развития нежелательных явлений на фоне терапии. Эти данные подтвердила работа коллег из Новосибирска. В исследовании назначали Канефрон Н пациенткам с острым неосложненным циститом при ранних (до 12 часов с момента заболевания) сроках обращения. Установлено, что у 82,4% пациенток острый неосложненный цистит был излечен на фоне терапии фитопрепаратом без применения антибиотиков, только в 17,6% случаев потребовалось дополнительное назначение антибактериальных препаратов²².

В свою очередь, в работе ученых из Санкт-Петербурга продемонстрировано, что назначение Канефрона Н пациенткам с острым неосложненным циститом приводит к регрессу бактериурии, улучшению лабораторных показателей, клинической симптоматики, а также снижает потребность в дополнительном назначении антибактериальных препаратов²³.

Интерес представляют результаты масштабного исследования данных рутинной практики (real-world-data), проведенного в Германии, в котором была проанализирована база данных 232 875 пациентов с диагнозом «ИМП» или «острый цистит». Канефрон был назначен в 3343 случаях, антибиотики – в 160 082 случаях. Спорадическая рецидивирующая ИМП в течение наблюдения (30–365 дней) была отмечена у 12,3% пациентов в группе Канефрона и у 17,2% пациентов, которые получали антибиотики. Часто рецидивирующие ИМП (не менее трех эпизодов в течение года) – 3,1% случаев у пациентов в группе Канефрона и 5% в группе антибиотикотерапии. Пиелонефрит зафиксирован у 1,6% пациентов, получающих Канефрон, и у 1,5% получающих антибиотики. Таким образом, результаты лечения в группах антибактериальной терапии и фитотерапии были сравнимы. Результаты этого исследования наглядно продемонстрировали эффективность монотерапии Канефроном в качестве симптоматического лечения ИМП. Полученные данные подтверждают важную роль Канефрона в снижении использования антибиотиков и роста резистентности к ним²⁴.

В завершение выступления профессор А.В. Зайцев подчеркнул, что роль микробиома в развитии рецидивирующей ИМП очень важна. Необходимы дополнительные исследования взаимосвязи кишечной, влагалищной микробиоты и уробилома, включая их влияние на развитие ИМП, с использованием современных методик, относящихся к молекулярной биологии. Накопление опыта и проведение доказательных исследований эффективности неантибактериальных мер профилактики рецидивирующих ИМП позволят оптимизировать существующие подходы к ведению этой категории пациентов.

²¹ Набер К.Г., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология. 2014; 6: 5–14.

²² Кульчавеня Е.В., Бреусов А., Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Острый цистит: всегда ли нужен антибиотик? Урология. 2016; 1: 25–28.

²³ Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. и др. Опыт применения Канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. Урологические ведомости. 2016; 6 (2): 16–22.

²⁴ Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., et al. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (6): 685.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

Место растительных препаратов при инфекции мочевыводящих путей

В завершении симпозиума выступила д.м.н., профессор, руководитель группы НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель Московского общества урологов Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА. Спикер отметила, что в связи с открытием многогранного симбиотического микробиома в здоровом урогенитальном тракте происходит смена подходов к определению ИМП. Как известно, ИМП – неоднозначный, обширный, часто выставляемый диагноз, использование которого может привести к необоснованному лечению антибиотиками, поскольку этим определением обозначают не только инфекционно-воспалительные процессы в мочевых путях, но и бессимптомную бактериурию. Полученные знания о значении микробиома обуславливают необходимость введения новой терминологии. По мнению многих современных ученых, использование термина «дисбиоз мочевыводящих путей» вместо ИМП будет способствовать более широкому изучению взаимосвязей между болезнью, микробиомом и применением антибиотиков²⁰.

В клинической практике к врачу первичного звена часто приходят женщины с дизурией, жалобами на неприятные ощущения, частое мочеиспускание и боли различной выраженности. Следует учитывать, что причины дизурии могут быть самыми разнообразными: инфекция, дисбиоз мочевых путей, уроэпителиальная дисфункция, синдром центральной сенсibilизации. Кроме того, причинами дизурии могут быть функциональные урологические расстройства, такие как гиперактивный мочевой пузырь, интерстициальный цистит с синдромом хронической тазовой боли, urgentное недержание мочи и хронический простатит у мужчин с синдромом хронической тазовой боли. В условиях первичной медицинской

помощи трудно отличить ИМП от других заболеваний. В результате многие пациенты с циститом неинфекционной этиологии и дизурией получают ненужные назначения антибиотиков.

Согласно данным исследований, 97 млн амбулаторных посещений в год связаны с назначением антибиотиков, причем большинство при ИМП. Инфекция мочевых путей вносит огромный вклад в проблему антибиотикорезистентности. Установлено, что 10,5 млн обращений пациентов за медицинской помощью связаны с ИМП. Наиболее высокая частота встречаемости ИМП у пожилых людей, у которых она связана со значительным бременем заболеваемости и смертности²⁵.

Бессимптомная бактериурия встречается в разных возрастных группах: у 1% школьников, 2% беременных женщин, 20% пожилых людей. Ряд специалистов рассматривают ее как ИМП и в большинстве случаев необоснованно назначают антибактериальную терапию. По словам докладчика, частое назначение антибактериальной терапии вызывает повышенный риск рецидива ИМП, а также является фактором риска появления устойчивых изолятов уропатогенов и способствует формированию перекрестной резистентности.

Защита мочевыводящих путей от инфекции осуществляется благодаря ряду факторов, таких как частое обновление урогенитального эпителия, кислой реакции мочи, мукозальному и врожденному иммунитету. Барьерная защита и уробиом имеют большее значение, чем специфический иммунитет.

Открытие микробиома мочевыводящих путей, высокая распространенность бессимптомной бактериурии и других неинфекционных причин цистита, рост антибиотикорезистентности микроорганизмов явились причинами поиска альтернативных методов лечения несложной ИМП. Кроме того, альтернативные методы лечения заболеваний мочевыводящих путей необходимо использовать при ведении особенных па-



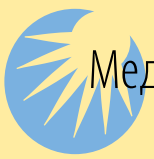
Профессор, д.м.н.
Т.С. Перепанова

циентов, в частности пожилых больных. Так, у пожилых женщин наблюдаются возрастные изменения уробиома вследствие дефицита эстрогенов на фоне менопаузы, снижение иммунитета, периодической колонизации лекарственно-устойчивыми бактериями. Лечение антибиотиками бессимптомной бактериурии, особенно у пожилых женщин, не рекомендовано из-за отсутствия пользы для снижения смертности и вреда от чрезмерного использования антибиотиков.

Долгосрочные изменения нормальной микробиоты кишечника вследствие действия мультирезистентных микроорганизмов обуславливают внедрение альтернативных методов лечения для борьбы с инфекцией. Известно, что 50% острых эпизодов цистита самопроизвольно разрешаются без антибактериального лечения. Но в то же время надо помнить, что без применения антибиотиков увеличиваются такие показатели, как симптоматическая нагрузка, длительность течения ИМП и риск развития пиелонефрита.

На сегодняшний день накоплены данные исследований, подтверждающие, что у пожилых пациентов с ИМП вред долгосрочной профилактики антибактериальными препаратами может перевешивать ее преимущества. В исследовании с участием 33 732 пожилых пациентов с ИМП, получавших и не получавших антибиотики в качестве профилактики ИМП в течение 30 дней, оценивали пользу и вред антибактериальной профилактики. Анализ результа-

²⁵ Simmering J.E., Tang F., Cavanaugh J.E., et al. The increase in hospitalizations for urinary tract infections and the associated costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4 (1): ofw281.



тов исследования показал, что обращаемость пациентов с ИМП, синдромом системной воспалительной реакции, сепсисом была выше в группе пациентов, получающих антибиотики. Также в этой группе были выше показатели развития антибиотикорезистентности, риск развития диареи, обусловленной *Clostridium difficile*, по сравнению с пациентами, не получающими антибиотиков²⁶.

В другой работе показано, что исходы терапии антибиотиками у пожилых больных с бессимптомной бактериурией связаны с большим количеством нежелательных побочных эффектов²⁷. Таким образом, альтернативный подход к профилактике и лечению неосложненной ИМП оправдан, поскольку устаревшая парадигма не учитывает дисбиоз уробиома и усугубляет общую проблему резистентности микроорганизмов. Комплексный, мультимодальный подход, направленный на решение проблемы вагинального и мочевого дисбиоза, может быть более эффективным в снижении рецидивов ИМП. Современная рациональная стратегия лечения неосложненного ИМП включает уменьшение количества патогенных бактерий при одновременной поддержке комменсальных урогенитальных бактерий, стимулирование диуреза, поддержание оптимального уровня рН и уменьшение воспаления.

Профессор Т.С. Перепанова отметила, что при выборе терапии ИМП принципиально важно различать осложненные и неосложненные циститы, оценивать выраженность симптоматики, риск развития рецидива и осложнений в каждом конкретном случае.

На сегодняшний день разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые альтернативные методы лечения ИМП, в частности трансплантация фекальной микробиоты, интравагинальные пробиотики в профилактике

рецидивирующей инфекции и др. В то же время мультимодальный подход, состоящий из изменений в поведении и фитотерапии, может быть безопасным вариантом первой линии лечения неосложненной ИМП. Современные комбинированные растительные препараты содержат сложный набор фитохимических веществ, обладающих антимикробными, антиадгезивными и противовоспалительными эффектами.

Канефрон Н – комбинированный трехкомпонентный фитопрепарат с широким спектром действия и большой доказательной базой. Сегодня применение этого средства рассматривается как важная составляющая схемы комплексного лечения неосложненной ИМП.

Эффективность и безопасность данного фитопрепарата в лечении больных неосложненной ИМП доказаны в многочисленных исследованиях в нашей стране и за рубежом. В отечественном исследовании изучали эффективность терапии Канефроном Н пациентов с неосложненной ИМП. На фоне лечения у пациентов отмечены выраженный диуретический и антиадгезивный эффекты, снижение уровня бактериурии, увеличение безрецидивного периода.

В обзоре клинического опыта в Восточной Европе и Центральной Азии, подготовленном К.Г. Naber, были проанализированы эффективность и безопасность фитотерапевтического препарата Канефрон Н в профилактике и лечении урогенитальных и гестационных заболеваний. Обзор включал данные 17 исследований, в которых препарат применялся у различных категорий пациентов и при различной нозологии: профилактика и лечение ИМП у взрослых и детей; терапия и метафилактика у пациентов с мочекаменной болезнью, лечение и профилактика ИМП и других гестационных заболеваний во время беременности. Кроме этого, оценивалась безопасность и переноси-

мость терапии. Было установлено, что Канефрон Н эффективен при лечении и профилактике ИМП по сравнению со стандартной терапией как у взрослых, так и у детей. На фоне применения препарата не отмечено никаких тератогенных, эмбриотоксических или фитотоксических эффектов²⁸.

В исследовании F.M. Wagenlehner и соавт. у пациенток с острыми неосложненными ИМП сравнивали эффективность терапии Канефроном Н и фосфомицина трометамола. Было показано, что терапия растительным препаратом не уступала по выраженности терапевтического эффекта антибактериальному. Исследователи сделали вывод, что назначение Канефрона Н пациентам с неосложненной ИМП позволяет уменьшить применение антибиотиков в амбулаторных условиях²⁹.

По мнению большинства исследователей, Канефрон Н является эффективным и безопасным средством для симптоматического лечения острого цистита или ИМП. В связи с этим следует рассматривать препарат Канефрон Н в качестве альтернативной терапии ИМП, особенно в рамках стратегии рационального применения противомикробных средств.

В то же время антибиотики остаются золотым стандартом лечения и профилактики ИМП. Однако изменение терапевтической стратегии путем включения неантибактериальных методов в лечение ИМП может быть успешным в предотвращении устойчивости к противомикробным препаратам.

Подводя итог, профессор Т.С. Перепанова еще раз подчеркнула: «Стратегия применения мультимодальной терапии до назначения антибиотиков безопасна и может одновременно способствовать разрешению синдрома, сохранению микробиома и экономии антибиотиков».

²⁶ Langford B.J., Brown K.A., Diong C., et al. Benefits and harms antibiotic prophylaxis for urinary tract infection in older adults. Clin. Infect. Dis. 2021; 73 (3): e782–e791.

²⁷ Krzyzaniak N., Forbes C., Clark J., et al. Antibiotics versus no treatment asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Gen. Pract. 2022; 72 (722): e649–58.

²⁸ Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res. Rep. Urol. 2013; 5: 39–46.

²⁹ Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. Urol. Int. 2018; 101 (3): 327–336.



Bionorica®

При хроническом цистите,
пиелонефрите, МКБ

Растительный лекарственный препарат

Канефрон® Н

РУ: П N014244/02 от 29.12.2011



- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ☛ Помогает сократить количество рецидивов ИМП
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней

Природа. Наука. Здоровье.



www.canephron.ru



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников