

УДК 616.613/.62-022:579.61

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

Инфекции мочевыводящих путей и микробиота

© Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют значительный практический интерес ввиду широкой распространенности, наличия осложнений в виде генерализации инфекции с развитием сепсиса, рецидивирующего течения, негативных последствий для матери и плода у беременных женщин и связанных с интенсивным применением антибактериальных лекарственных средств в виде развития *Clostridioides difficile*-ассоциированных колитов и антибиотикорезистентности. Подходы к лечению инфекций мочевыводящих путей претерпевают изменения. Если ранее считалось, что моча стерильна и выявление бактериурии приводило к необоснованному назначению антибиотиков, то в настоящее время внедрение новых методов исследования мочи доказало обратное: бессимптомная бактериурия представляет собой фракцию микробиоты, в норме заселяющую мочевые пути и выполняющую протективную роль. Новые знания привели к пониманию негативного влияния антибактериальных лекарственных средств на состав и видовое разнообразие микроорганизмов мочевыводящих путей, генитального тракта, кишечника, переосмыслению подходов и показаний к их назначению и поиску альтернативных методов лечения пациента путем модификации диеты, назначения пре-, про-, синбиотиков, синтетической микробиоты, вакцин, бактериофагов, трансплантации микробиома.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, микробиом, микробиота, уробиом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):5–14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

Urinary tract infections and microbiota

© Ekaterina G. Malaeva

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are of considerable practical interest due to their high prevalence, presence of complications in the form of generalized infection with the development of sepsis, relapsing course, negative effects on the mother and fetus in pregnant women associated with the intensive use of antibacterial drugs leading to the development of *Clostridioides difficile*-associated colitis and antibiotic resistance. The approaches to the treatment of urinary tract infections are undergoing changes. If earlier it was believed that urine is sterile and the detection of bacteriuria led to an unjustified prescription of antibiotics, then now the introduction of new methods of urine testing has proved the opposite — asymptomatic bacteriuria is a fraction of the microbiota which normally inhabits the urinary tract and performs a protective role. New knowledge has led to an understanding of the negative impact of antibacterial drugs on the composition and the species diversity of the microorganisms of the urinary tract, genital tract, intestines, rethinking of approaches and indications for their prescription and search for alternative methods of patient treatment by modifying the diet, prescribing pre-, pro-, synbiotics, synthetic microbiota, vaccines, bacteriophages, microbiome transplantation.

Keywords: urinary tract infections, microbiome, microbiota, urobiome.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):5–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

Введение

ИМВП относятся к категории наиболее распространенных бактериальных инфекций, поражая около 150 млн человек в мире ежегодно [1]. Актуальными вопросами являются гипердиагностика ИМВП и необоснованное назначение антибактериальных лекарственных средств, что вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов [2, 3]. С внедрением новых методов исследования догма о стерильности мочи разрушилась после выявления микробных сообществ у асимптомных лиц [4]. Классическая микробиология заложила основы изучения микробиоты человека. Однако классические культуральные методы несостоятельны для исследования микробиоты человека. Результаты посевов биологических материалов на среды не отражают реального состава и плотности микроорганизмов. Более того, они вводят в заблуждение некоторых врачей и многих пациентов, следствием чего может быть необоснованное применение антибактериальных и других лекарственных средств [5].

Инфекции мочевыводящих путей: основные понятия

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям (2021) признана классификация ИМВП на неосложненные и осложненные в зависимости от риска развития уросепсиса (низкий, высокий). К неосложненным ИМВП относят острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин без известных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или коморбидных заболеваний. ИМВП относят к категории осложненных у пациентов с заведомо высоким риском осложненного течения — мужчин, беременных женщин, пациентов с анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей, постоянным мочевым катетером, заболеваниями почек и/или другими иммунокомпрометирующими заболеваниями, например сахарным диабетом. Осложненные и неосложненные ИМВП отличаются друг от друга спектром микроорганизмов и особенностями проведения эрадикационного лечения [2].

К неосложненному циститу относится острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин

с отсутствием известных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или коморбидных заболеваний [2]. Факторами риска развития цистита являются женский пол, ИМВП в анамнезе, сексуальная активность, инфекции влагалища, сахарный диабет, ожирение и генетическая предрасположенность [6].

Необходимо дифференцировать неосложненный цистит от бессимптомной бактериурии, которая рассматривается не как инфекция, а как комменсальная микрофлора, которая не требует лечения и диагностики, за исключением случаев, когда она считается специфическим фактором риска [2].

Бессимптомная бактериурия — рост бактерий в моче, не сопровождающийся симптомами, часто встречается и связан с колонизацией комменсалами. Бессимптомная бактериурия у пациентов без клинических проявлений определяется как концентрация бактерий в средней порции мочи $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах у женщин и одном анализе — у мужчин. При катетеризации мужчин и женщин наличие в моче бактерий в титре 10^2 КОЕ/мл и выше расценивается как истинная бактериурия. В исследованиях показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП [1, 2]. Например, при наблюдении за 699 молодыми женщинами с бессимптомной бактериурией в течение 12 месяцев выявлено, что у половины из них, которая получала антибиотики, наблюдался рост симптомных ИМВП [7].

Вследствие этого лечение бессимптомной бактериурии должно быть обоснованным и проводиться с учетом факторов риска и пользы для пациента. Например, лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин улучшает прогноз для матери и плода. Но лечение рецидивирующих ИМВП может нанести вред пациенту за счет эрадикации потенциально полезных штаммов микроорганизмов [2].

К рецидивирующим относят повторные эпизоды неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой, по крайней мере, трех ИМВП в год или двух ИМВП за последние 6 месяцев. Рецидивирующий пиелонефрит требует проведения дополнительных диагностических мероприятий и исключения осложненной ИМВП [2].

Катетер-ассоциированные ИМВП у пациентов с мочевым катетером или катетеризацией мочевыводящих путей в течение 48 ч

перед исследованием являются осложненными, характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью и являются наиболее распространенной причиной вторичных инфекций кровотока [2, 6].

Микробиота: основные понятия

На протяжении последних двух десятилетий микробное сообщество организма — микробиота — признана фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию человека. Термины «микробиом» и «микробиота» становятся частью лексики практического врача [5, 8].

Микробиом является более обширным понятием, чем микробиота, так как в его состав входят живые микроорганизмы (бактерии, археи, грибы, алгеи, маленькие протисты), фаги, вирусы, плазмиды, мобильные генетические элементы, спектр молекул, синтезируемых микроорганизмами, в том числе их структурные элементы (нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полисахариды), метаболиты (сигнальные молекулы, токсины, органические и неорганические молекулы) и молекулы, синтезируемые организмом хозяина. В связи с этим правильнее использовать термин «сообщество бактерий (архей, грибов, вирусов)», чем «бактериом (археом, микробиом, виром)». До настоящего времени нет четкого понимания, принадлежит ли экстрацеллюлярная ДНК, выделенная из мертвых клеток, к микробиому [9].

Микробиота — это совокупность живых организмов (бактерий, археев, грибов, алгев, маленьких протист). Микробные сообщества — коллекция существующих вместе микроорганизмов [9].

Базовые характеристики микробиоты:

- ядро микробиоты (ключевая микробиота) — постоянные и стабильные участники, на которые не оказывает влияние большинство внешних и внутренних факторов (назначение антибактериальных лекарственных средств, влияние факторов окружающей среды, циркадных ритмов, других) [9, 10]; ядро микробиоты в разных биотопах может отличаться;

- видовое (таксономическое) разнообразие — биоразнообразие, прямо пропорционально устойчивости к негативным факторам окружающей среды [10];

- альфа-разнообразие — разнообразие в одном образце биоматериала, бета-разнообразие — между несколькими образцами [4];

- стабильность — устойчивость микробных сообществ в отношении различного

рода экологических факторов как абиотических, так и биотических, в том числе антропогенных; ключевая микробиота образует стабильные популяции в течение длительных периодов времени — от 1 года до 10 лет и более [10];

- функциональная избыточность — показатель, отражающий метаболический потенциал микробиоты; метаболические пути бактерий различных локализаций остаются практически неизменными [5, 10];

- динамический характер микробиоты [10].

Большинство исследований микробиома основаны на определении последовательности вариабельных областей высококонсервативного гена, кодирующего 16S субъединицу рибосомальной РНК (16S рРНК) микроорганизмов. Результатом секвенирования 16S рРНК микробиоты человека является идентификация бактерий посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных, однако секвенирование 16S рРНК не позволяет определять вирусы и грибы и не предоставляет информацию о функции микробиоты. В связи с этим дополнительно используются методы метагеномики с секвенированием полного генома, метатранскриптомики и метаболомики с изучением продуктов метаболизма клеток хозяина и микроорганизмов [5].

Изучение микробиома привело к пониманию, что некоторые органы и системы организма человека, которые считались ранее стерильными (например, плацента, легкие, мочевой пузырь), имеют свой оригинальный набор микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и окружающими клетками хозяина, обеспечивая гомеостаз [4, 9, 11]. С помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом, такие как защита от инвазивных патогенов, извлечение дополнительной энергии из пищи, синтез ключевых молекул для развития собственных клеток и тканей. Таким образом, микроорганизмы и их метаболиты регулируют многие функции организма человека [10]. Кроме того, микроорганизмы взаимодействуют друг с другом, что влияет на их здоровье, динамику популяций, функциональные способности. Взаимодействия могут носить положительный (мутуализм, синергизм, комменсализм), отрицательный (аменсализм: хищничество, паразитизм, антагонизм, конкуренция) и нейтральный характер. Эти взаимодействия могут осущест-

вляться между микроорганизмами одного вида или разных видов, родов, семейств, кроме того, между микроорганизмами различной локализации [9].

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является наиболее многочисленной. Микробиота кишечника состоит из бактерий, принадлежащих нескольким сотням различных видов, не все из которых являются идентифицированными, и представлена десятью основными типами (филюмами) бактерий. Типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* являются доминирующими в общей популяции микроорганизмов кишечника. Некоторые исследователи выделяют энтеротипы в зависимости от преобладания одного из бактериальных родов. Однако исследования в рамках Human Microbiome Project показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [5, 10, 12].

Несмотря на большое количество исследований по изучению здоровой микробиоты, границы между эубиозом и дисбиозом еще не установлены. Однако отмечено, что состав микробиоты у пациентов с дисбиозом варьирует в более широких пределах, чем у здоровых лиц (принцип «Анны Карениной») [9].

Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника — головной мозг», «микробиота кишечника — печень», «микробиота кишечника — легкие», «микробиота кишечника — почки», что сделало кишечник основным органом, отвечающим за здоровье человека [5, 9]. В настоящее время обсуждается роль микроорганизмов кишечника и влагалища в развитии ИМВП [13, 14].

Микробиота мочевыводящих путей

Теория о стерильности мочи и мочевыводящих путей была подвержена сомнению после того, как в 2012 г. из мочевого пузыря бессимптомных женщин впервые была выделена микрофлора, что привело к пересмотру существующих подходов к этиопатогенезу, диагностике, лечению урологических заболеваний [8].

В настоящее время известно, что микробиота мочевыводящих путей представлена более 100 видами микроорганизмов из более 50 родов, плотность микроорганизмов

составляет 10^3 – 10^5 /мл. Для изучения микробиоты этой локализации (биотопа) следует разграничить термины «мочевыводящий тракт», который включает систему органов (почки, мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) для синтеза, транспорта, хранения и выведения мочи, и «урогенитальный тракт», который включает систему органов мочевыводящего тракта и органы репродуктивной системы (вагина, шейка матки, половой член, кожа лобковой области, промежности, вокруг уретры) [10, 13]. Это является принципиально важным для интерпретации полученных результатов при изучении микробиоты, на которые влияют многочисленные факторы:

- способ забора материала: надлобковой пункцией, катетером из мочевого пузыря, путем естественного мочеиспускания, при котором возможна вторичная контаминация мочи микрофлорой репродуктивной системы; в связи с этим термин «генитоуробиом», особенно у женщин, является более корректным [4];
- неравномерное распределение микроорганизмов среди различных отделов мочевых путей;
- циркадные ритмы микробиоты;
- гендерные различия;
- возрастные особенности;
- состав микробиоты кишечника, влагалища (у женщин), возможно, других биотопов ввиду наличия взаимодействия между микробиотой различных локализаций [1, 13];
- наличие у пациента коморбидных заболеваний;
- прием антибактериальных и, возможно, других лекарственных средств;
- характер питания: западный тип с потреблением большого количества красного мяса, полуфабрикатов и обработанных продуктов с высоким содержанием сахаров и жиров приводит к снижению разнообразия микробиоты [5];
- физическая активность;
- факторы внешней среды;
- другие.

Некоторые авторы используют термины «уробиота», «уробиом» для описания микробиоты мочевыводящих путей [4, 11].

Целью изучения уробиома является изучение базовых характеристик — качественного и количественного состава, разнообразия микроорганизмов, доминантных видов, ядра микробиоты. Большинство исследований уробиома здоровых людей выявило наличие микроорганизмов типов *Firmicutes*,

Bacteroidetes, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, 5 родов — *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [13]. Однако до настоящего времени не представляется возможным идентифицировать ядро уробиоты ввиду большого разнообразия микроорганизмов. Состав уробиома при физиологических и патологических состояниях изучается и, аналогично энтеротипам гастроинтестинального микробиома, некоторыми авторами установлено наличие уротипов. В перспективе представляет интерес изучение уротипов у лиц разной национальности, географического местоположения, в норме и при патологии. Но даже при ограниченном количестве исследований к 2021 г. у асимптомных лиц установлены гендерные и возрастные различия уробиома [4, 14].

В небольшом количестве исследований по изучению микробиоты мочевыводящих путей у здоровых мужчин было выявлено преобладание родов *Lactobacillus*, *Sneathia*, *Veillonella*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Ureaplasma* [15]. D. Nelson и соавт. при изучении уробиома при инфекциях, передающихся половым путем, установили, что у мужчин микрофлора обогащена анаэробными бактериями и бета-разнообразие является значимым [15, 16]. В исследовании С. Gottschick и соавт. установлено, что наибольшее разнообразие уробиоты наблюдается у здоровых мужчин, затем — у здоровых женщин, снижается при бактериальном вагинозе и прогрессивно снижается при лечении метронидазолом. Также доказано наличие 8 уротипов у женщин с бактериальным вагинозом: уротип 1 — с преобладанием *Prevotella amnii*, *Sneathia amnii*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, уротип 2 — *Lactobacillus iners*, уротип 3 — *Enterobacteriaceae*, уротип 4 — *Enterococcus faecalis*, уротип 5 — *Streptococcus agalactiae*, уротип 6 — *Citrobacter murlinae*, уротип 7 — *Lactobacillus crispatus*, в уротипе 8 не установлены доминантных микроорганизмов. Следует отметить гендерные различия уротипов: у мужчин не выявлено уротипов 2 и 7 [15]. В работе D.E. Fouts и соавт. указано на наличие двух уротипов у здоровых людей: у мужчин с преобладанием рода *Corynebacterium* и у женщин — *Lactobacillus* [4, 17]. E.R. Mueller и соавт. [18] установили, что в уротипе женщин преобладают *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Другие авторы выявили преобладание *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Prevotella*. Таким образом, данные распространенности

и видового разнообразия уробиоты у мужчин и женщин имеют отличия, но доминирование рода *Lactobacillus* в уробиоме здоровых женщин не вызывает сомнения по данным научных публикаций последних лет [4].

Интересным является изучение уробиома у лиц разного возраста. С увеличением возраста уменьшается разнообразие микробиома и изменяется видовой состав микроорганизмов с преобладанием родов *Jonquetella*, *Parvimonas*, *Proteiniphilum*, *Saccharofermentans* у лиц старше 70 лет [4].

Следует отметить, что в микробиоте мочевыводящих путей наиболее изученными микроорганизмами являются бактерии, но следует помнить о наличии грибов, археев, вирусов и других компонентов микробиома, имеющих важное, но до сих пор не установленное значение в поддержании гомеостаза мочевыводящих путей и уrogenитального тракта.

J. Lederberg и A.T. McCray предложили классифицировать микроорганизмы на полезные, патогенные и нейтральные на основании их взаимодействия с организмом хозяина, что может иметь практическое значение в медицине при определении термина «норма» [9]. В настоящее время изучен ряд микроорганизмов, оказывающих протективную роль в отношении уроэпителия, однако ввиду большого количества неидентифицированных микроорганизмов, которые выявлены с помощью секвенирования, возникает необходимость дальнейших исследований их роли и функции в организме человека.

Инфекции мочевыводящих путей и микробиота

ИМВП могут быть вызваны грамположительными, грамотрицательными бактериями, грибами и другими микроорганизмами. Наиболее частой причиной развития осложненных и неосложненных ИМВП является уропатогенная *Escherichia Coli* (UPEC). Другие микроорганизмы, вызывающие неосложненные ИМВП (в порядке убывания частоты): *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, group B *Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, осложненные ИМВП (в порядке убывания частоты): *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, GBS [6].

Необходимо обратить внимание, что данные культуральных методов исследова-

ния и секвенирования мочи имеют различную диагностическую ценность. Например, при изучении мочи у пациентов с циститом ($n = 27$) стандартными культуральными методами установлено преобладание одного вида микроорганизмов ($n = 19$): у 26 % — *Proteus mirabilis*, у 21 % — *Klebsiella spp.*, у 16 % — *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, у 10,5 % — *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. В то же время при секвенировании мочи у этой когорты пациентов выявлено 15 типов, 123 рода бактерий, не все из которых являлись идентифицированными. Более 99 % микроорганизмов принадлежали типу *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, преобладали бактерии класса *Gammaproteobacteria* и *Bacilli* [11].

Одним из наиболее изученных механизмов развития ИМВП является колонизация уретры уропатогенами из кишечника за счет периуретральной контаминации (контактный путь). Однако альтернативным механизмом развития ИМВП может быть бактериальная транслокация микроорганизмов из кишечника в мочевые пути у пациентов с синдромом повышенной проницаемости кишечника (например, при циррозе печени). В последующем микроорганизмы из уретры могут мигрировать в мочевой пузырь и верхние мочевые пути, где возможна их колонизация или элиминация в зависимости от результата взаимодействия «хозяин-патоген».

Уропатогены, например UPEC, выживают в мочевых путях путем инвазии в эпителий мочевого пузыря, продуцируя токсины и протеазы с целью освобождения питательных веществ из клеток хозяина и синтезируя сидерофоры для захвата железа. Уропатогены могут достигать почек за счет адгезинов или пилей, колонизировать почечный эпителий и синтезировать токсины, обладающие повреждающим действием на ткань почек. Постепенно уропатогены способны проникнуть через канальцевый эпителиальный барьер в кровоток, инициируя бактериемию.

Уропатогены, которые вызывают неосложненные ИМВП, включая UPEC, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, способны непосредственно связаться с эпителием мочевого пузыря, который состоит из зонтичных клеток (поверхностных фасеточных клеток), промежуточных и базальных клеток. UPEC и *Klebsiella pneumoniae* связываются с рецепторами на поверхности уроэпителия — $\alpha_3\beta_1$ интегринами и уроплакинами — основными белковыми компонентами апикальной мембраны зонтичных клеток,

которые формируют в норме протективный слой мочевого пузыря, защищающий от повреждающих агентов (компонентов) мочи.

Осложненные ИМВП развиваются в случае фиксации бактерий на мочевом катетере, камнях почек или мочевого пузыря или в месте обструктивного поражения мочевых путей. Некоторые бактерии, например UPEC, могут вызывать неосложненные и осложненные ИМВП. Другие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, способны формировать биопленки, которые отвечают за колонизацию и персистенцию бактерий и вызывают преимущественно осложненные ИМВП [6].

Изменение физиологического состава микроорганизмов (дисбиоз) мочевыводящих путей является причиной развития ИМВП, в частности цистита. В исследовании М. Серпуня и соавт. установлена ассоциация бактерий класса *Gammaproteobacteria* (*Enterobacteriaceae* (в том числе *Escherichia coli*), *Vibrionaceae* и *Pseudomonadaceae*) с развитием цистита, в то время как бактерии класса *Bacilli* (*Lactobacillus* и др.) и *Actinobacteria* обладали протективными свойствами за счет угнетения размножения уропатогенов (*Bacilli* и *Actinobacteria*) и предотвращения гибели *Lactobacillus* во время антибиотикотерапии (*Actinobacteria*) [11]. Доказана протективная роль влагалищного микробиома преимущественно за счет бактерий рода *Lactobacillus* [1, 13], которые представлены более 120 видами и выполняют многочисленные функции: продуцируют перекись водорода, лектины, бактериоцины, биосурфактанты, коаггулирующие молекулы, обладающие ингибирующим действием на другие микроорганизмы и иммунорегулирующим эффектом. В пределах рода может встречаться видовое разнообразие бактерий в норме и при заболеваниях. Например, *Lactobacillus gasseri* чаще определяется из мочевого пузыря женщин с ИМВП, связана с риском развития бактериального вагиноза, преждевременных родов, в то время как *Lactobacillus crispatus* обладает протективным эффектом, защищает от вагиноза, инфекций, передающихся половым путем [19].

Рецидивирующие ИМВП распространены у лиц любого возраста и пола, но чаще встречаются у женщин в постменопаузе. Известными факторами риска рецидивирующих ИМВП являются сахарный диабет, сексуальная активность, урогинекологические операции в анамнезе, наличие остаточной мочи в мочевом пузыре, недержание мочи,

для женщин в постменопаузе — ИМВП в пременопаузе, цистоцеле. У женщин в постменопаузе снижается синтез эстрогенов, что приводит к снижению концентрации бактерий рода *Lactobacillus*. Прием эстрогенов перорально с заместительной целью не снижает, вагинально — снижает риск развития рецидивов ИМВП. В процессе второй фазы клинических испытаний выявлена эффективность *Lactobacillus crispatus* вагинально в отношении снижения частоты рецидивирующих ИМВП у женщин в пременопаузе [20].

В настоящее время устанавливается роль микробиоты кишечника, влагалища, мочевыводящих путей в развитии ИМВП, изучаются оси взаимодействия «микробиота кишечника — почки», «микробиота кишечника — мочевого пузыря», «микробиота влагалища — мочевого пузыря», «микробиота кишечника — влагалище». Доказано, что у женщин основную роль в патогенезе ИМВП играет микробиота влагалища, в то время как микробиота кишечника является источником микроорганизмов, приводящих к развитию цистита и пиелонефрита в большинстве случаев [1].

Актуальным вопросом для практического врача является выбор стратегии лечения пациента с ИМВП и определение показаний к назначению антибактериальных лекарственных средств и длительности лечения.

Миллионы людей в мире с ИМВП не получали антибактериальное лечение и полностью выздоровели, что свидетельствует о доброкачественной природе ИМВП [3]. Однако пациенты с симптомными и осложненными ИМВП получают лечение антибактериальными лекарственными средствами, что приводит к длительному нарушению нормальной микробиоты мочевыводящих путей, влагалища и гастроинтестинального тракта и развитию мультирезистентных микроорганизмов [6].

В исследовании S. Panda и соавт. показано, что 7-дневный курс лечения фторхинолонами и β-лактамами приводил не только к снижению микробного разнообразия кишечника на 25 %, но и редукции ядра микробиоты с 29 до 12 таксонов [10, 21].

На фоне лечения клиндамицином в течение 7 дней происходило изменение видового состава рода *Bacteroides spp.* кишечника и в течение 2 лет состав микроорганизмов не возвратился к изначальному, кроме того, увеличилась антибиотикорезистентность отдельных штаммов [22].

Основными факторами, влияющими на разнообразие и плотность микробиоты, яв-

ляются спектр активности антибактериального препарата и его абсорбция в кишечнике. Например, метронидазол действует преимущественно на анаэробные бактерии и легко абсорбируется в тонком кишечнике, при этом общая бактериальная плотность микробиоты на фоне терапии метронидазолом не уменьшается. Ванкомицин, напротив, практически не абсорбируется в кишечнике и накапливается в месте нахождения микробиоты в значительных концентрациях, что приводит к снижению плотности и разнообразия микробиоты на 2 недели после отмены препарата [5].

Таким образом, требуется строгое обоснование для назначения антибактериальных лекарственных средств у пациентов с ИМВП, выбора препарата, дозы и длительности лечения. «Магические» цифры — 7, 10 и 14 дней — продолжительности антибиотикотерапии должны быть пересмотрены [23].

Например, в исследовании M. Serpnja и соавт. показана положительная динамика лечения женщины с циститом в течение 2 дней: концентрация *Klebsiella pneumoniae* в моче снизилась с 94,1 до 1,04 % при назначении цефалексина 1 г/сут. «Стандартное» лечение в течение 7 дней привело к снижению количества *Lactobacillus spp.* и развитию рецидивов цистита за счет инфекции *Candida* [11].

На практике терапией первой линии у женщин с неосложненным циститом является однодневное назначение фосфомицина трометамола (однократно в дозе 3 г), моногидрата/макроталлонов нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день, курс 5 дней), пивмецилина (по 400 мг 3 раза в день, курс 3–5 дней). У мужчин (категория осложненных ИМВП) длительность лечения составляет 7 дней и заключается в назначении триметоприма-сульфаметоксазола 160/800 мг 2 раза в день или фторхинолонов. В целом, рекомендуемая длительность лечения осложненных ИМВП антибактериальными лекарственными средствами составляет 7–14 дней [2].

Неантибактериальные мероприятия, направленные на лечение и профилактику ИМВП, включают модификацию образа жизни, иммунопрофилактику OM-89 (Уро-Ваксом), использование вагинальных эстрогенов для женщин с рецидивирующими ИМВП, пробиотиков (штаммов лактобактерий), клюквенного сока, D-маннозы, внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата [2, 20].

В свете новых знаний модификация микробиоты кишечника и влагалища является

одним из направлений лечения и профилактики ИМВП. Например, трансплантация влагалищной микробиоты может являться одним из альтернативных способов лечения рецидивирующих ИМВП у женщин [13]. Появляется возможность создания банков образцов из кишечника и влагалища для использования в качестве материала для гомологичных и аутологичных трансплантаций и выделения штаммов аутопробиотиков [19].

Заключение

Несмотря на достижения в изучении микробиоты мочевыводящих путей и урогенитального тракта и открытие новых перспектив в лечении пациентов с ИМВП, многие направления остаются неизвестными,

в частности, видовое разнообразие микробиоты в норме и при патологии; функции неидентифицированных микроорганизмов; взаимодействие сообщества бактерий, вирусов, грибов между собой и с организмом хозяина, с сообществами других локализаций; ядро микробиоты; функциональная избыточность, стабильность микробиоты и временная способность к восстановлению после воздействия агрессивных факторов (в том числе антибактериальных лекарственных средств). Подходы к диагностике и лечению пациентов с ИМВП в будущем, несомненно, будут совершенствоваться и носить персонализированный характер в связи с появлением новых знаний.

Список литературы

1. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnosics*. 2021;11(1):7. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>
2. EAU Guidelines. Compilations of all Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. [Electronic resource]. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
3. Finucane TE. Urinary tract infection and the microbiome. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):e97-e98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.018>
4. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. Urobiome: in sickness and in health. *Microorganisms*. 2019;7(11):548. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110548>
5. Стома ИО. Микробиом в медицине. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2020.
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:269-284. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
7. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-777. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>
8. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34-40. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>
9. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiom*. 2020;8:103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
10. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;124(12):6-29. [дата обращения 2021 июль 07]. Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/303676154>
11. Čeprnja M, Oros D, Melvan E, Svetličić E, Skrlin J, Barišić K, et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643638>
12. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:473-493. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
13. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020;11(2):e00218-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>
14. Aragoñ IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Sequeira-García Del Moral J, Gómez-Millañ J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>
15. Gottschick C, Deng Z-L, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, et al. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5:99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0305-3>
16. Nelson DE, Van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5:e14116. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>
17. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblauch S, Suh MJ, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>
18. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017;27:282-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>
19. Пунченко ОЕ, Березницкая ЕА, Ермоленко ЕИ. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции. *Акушерство и Гинекология*. 2021;(3):18-24. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>
20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242-249. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551871>

21. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>

22. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May;1(1):56-66. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>

23. Pezzani MD, Be G, Cattaneo P, Zaffagnini A, Gobbi F, Rodari P, et al. Evidence based review on optimal duration of antibiotic therapy for bacterial infections to support antimicrobial stewardship recommendations; 2020. [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [date of access 2021 July 07]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/

References

1. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics*. 2021;11(1):7. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>

2. EAU Guidelines. Compilations of all Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. [Electronic resource]. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

3. Finucane TE. Urinary tract infection and the microbiome. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):e97-e98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.018>

4. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. Urobiome: in sickness and in health. *Microorganisms*. 2019;7(11):548. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110548>

5. Stoma IO. The microbiome in medicine. Moscow: Publishing Group "GEOTAR-Media"; 2020. (in Russ.).

6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:269-284. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

7. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-777. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>

8. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34-40. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>

9. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiom*. 2020;8:103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

10. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vahitov TYa. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;124,12:6-29. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/303676154> (in Russ.)

11. Ceprnja M, Oros D, Melvan E, Svetlicic E, Skrlin J, Barisic K, et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643638>

12. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:473-493. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

13. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human

urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020;11(2):e00218-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>

14. Aragoñ IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Sequeira-García Del Moral J, Gómez-Millañ J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>

15. Gottschick C, Deng Z-L, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, et al. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5:99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0305-3>

16. Nelson DE, Van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5:e14116. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>

17. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblauch S, Suh MJ, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>

18. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017;27:282-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>

19. Punchenko OE, Bereznitskaya EA, Ermolenko EI. Female genital microbiota: health, pathology, ways of correction. *Abstetrics and Gynecologi*. 2021;(3):18-24. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>

20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242-249. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551871>

21. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>

22. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May;1(1):56-66. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>

23. Pezzani MD, Be G, Cattaneo P, Zaffagnini A, Gobbi F, Rodari P, et al. Evidence based review on optimal duration of antibiotic therapy for bacterial infections to support antimicrobial stewardship recommendations; 2020. [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [date of access 2021 July 07]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/

Информация об авторе / Information about the author

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Малаева Екатерина Геннадьевна

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 07.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021