

ОБЗОР

Открытый доступ

Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными



Курт Г. Набер^{1,6*}, Михаил И. Коган², Флориан М. Е. Вагенленер³, Розвита Зинер⁴ и Андре Гесснер⁵

Аннотация

До недавнего времени была общепринята парадигма о том, что моча у здоровых людей стерильна. В нескольких современных исследованиях в мочевом пузыре также был обнаружен микробиом с множеством различных видов бактерий. Наносят ли бактерии ущерб в мочевом пузыре, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. При определенных обстоятельствах бессимптомная бактериурия может даже защищать от рецидивов инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Некоторые бактерии в микробиоме пищеварительного тракта, такие как *Oxalobacter formigenes*, защищают от образования оксалатно-кальциевых камней. Сильные опасения вызывает быстрое повышение резистентности бактерий к антибиотикам, в том числе среди уропатогенов, вследствие их неправильного и часто неоправданного использования. Представляется, что вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма и сохранять защитную бактериальную микрофлору. Вследствие своих противовоспалительных, спазмолитических и антиноцицептивных свойств комбинации из частей трех растений - золототысячника, любистока и листьев розмарина (далее ЗЛР (Канефрон® Н (Бионорика SE, Ноймаркт, Германия)) - в пилотном исследовании продемонстрировала очень хорошие результаты при лечении острого неосложненного цистита. Недавно было начато клиническое исследование 3 фазы по изучению ЗЛР в сравнении с фосфомицином трометамолом. Анализ характеристик микробиома у мышей показал, что даже однократная доза фосфомицина также как и ежедневное применение нитрофурантоина приводили к его существенным изменениям, тогда как фитотерапия препаратом ЗЛР в значительной степени сохраняла кишечный микробиом.

Ключевые слова: микробиом – цистит – инфекция мочевыводящих путей – фитотерапия

Микробиом мочевыводящей системы у здоровых людей

На основании усовершенствованных методик культурального исследования мочи и секвенирования ампликонов гена 16S рДНК было обнаружено, что моча у здоровых сексуально активных мужчин и женщин в обычных условиях не стерильна, что противоречит общепринятой парадигме [1, 2, 3]. В исследовании Когана с соавторами [1] было продемонстрировано, что у мужчин и женщин в группе факультативных аэробных бактерий (ФАБ) преобладают кластеры коагулазонегативного стафилококка, и виды *Corynebacterium*, в группе неклостридиальных анаэробных бактерий (НКАБ) у женщин преобладают кластеры бактерий видов *Lactobacillus* и *Peptococcus*, а у мужчин – виды *Eubacterium*. Эти данные о нормальных микробиальных сообществах в моче могут изменить стандартные подходы

к диагностике и лечению инфекций и воспалительных заболеваний мочеполовых путей.

Обзор Бессимптомная бактериурия является нормальным состоянием

Поскольку у большой доли людей бактерии присутствуют в мочевыводящих путях, бессимптомная бактериурия (ББУ) является очень частым явлением, которое должно быть четко дифференцировано от симптоматической инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Наносят ли бактерии ущерб в мочевом пузыре, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. Организм и патогены сформировали вид мирного сосуществования, в котором вирулентность бактериальных штаммов и ответ организма понижены. Колонизация специфичными штаммами *E. coli* может даже защищать от симптоматических эпизодов ИМП: в плацебоконтролируемом исследовании в мочевой пузырь пациентов, склонных к рецидивам ИМП, инстилляции штамм *E. coli* 83972, изначально выделенный у пациента с ББУ. Исследование не

*Адрес для корреспонденции: kurt@nabers.de

¹Отделение урологии, Технический университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

⁶Карл-Бикледер-Штр. 44с, 94315 Штраубинг, Германия

Полный список информации об авторах см. в конце статьи

только продемонстрировало насколько эффективен этот вид лечения, но и позволило сделать вывод, что схожие штаммы *E. coli* также могут препятствовать инфицированию мочевыводящих путей вирулентными и устойчивыми к антибиотикам бактериями [4].

За или против лечения бессимптомной бактериурии антибиотиками?

Для проверки этой теории Кай с соавторами [5, 6] сравнили два различных подхода к лечению женщин, склонных к рецидивирующим ИМП и демонстрирующим ББУ между эпизодами симптоматики. Пациенты были разделены на две группы: пациенты с ББУ не получали лечение антибиотиками в группе А ($n=257$) и получали лечение антибиотиками в группе В ($n=293$). В группе А наблюдалась значимо меньшая частота эпизодов симптоматики ИМП, чем в группе В. Более того, штаммы *E. coli* у пациентов группы В демонстрировали значимо более высокую степень резистентности к ряду антибиотиков, включая амоксициллин-клавулановую кислоту, триметоприм-сульфаметоксазол и ципрофлоксацин. Таким образом, лечение ББУ антибиотиками может быть даже опасным [7].

Зинер с соавторами [8] изучили роль бактерии, *Oxalobacter formigenes* в образовании оксалатно-кальциевых мочевых камней. Как известно, эта бактерия колонизирует кишечный тракт и принимает участие в метаболизме оксалатов. Исследование выявило, что у пациентов с наличием *O. formigenes* в микробиоме желудочно-кишечного тракта частота рецидивов образования камней значительно меньше. Кроме того, было продемонстрировано, что отсутствие *O. formigenes* у пациентов, склонных к образованию камней в почках, вероятно обусловлено использованием антибиотиков. Это позволяет предположить, что лечение антибиотиками может увеличить риск образования оксалатно-кальциевых камней.

Использование антибиотиков при острых инфекциях мочевыводящих путей

У каждой второй женщины в течение ее жизни возникает по крайней мере один острый эпизод ИМП, а 30% страдают от рецидивирующего цистита. Многие патогены, вызывающие ИМП, представляют собой уропатогенную *E. coli* из соседнего желудочно-кишечного тракта. Таким образом, острый неосложненный цистит (ОНЦ) в амбулаторных условиях является наиболее частой причиной назначения антибиотиков, а урология является одной из специальностей с наивысшим уровнем амбулаторных назначений антибиотиков (таблица 1).

Таблица 1: Назначение антибиотиков амбулаторным пациентам в Германии в 2014 г. [13]

Медицинский специалист	УСД ^a на медицинского специалиста
ЛОР	5563
Педиатр	5533
Уролог	5309
Дерматолог	5243
Врач общей практики	5003
Все медицинские специалисты	2186

^aУсловная суточная доза

Насколько распространена резистентность к антибиотикам?

Всемирная организация здравоохранения относит быстрый рост резистентности бактерий к антибиотикам к одной из трех крупнейших проблем в здравоохранении в мире. В 2014 году Вагенленер [9] выполнил исследование по изучению резистентности к антибиотикам таких уропатогенов, как *E. coli*. Было обнаружено, что в Германии 10–25% *E. coli* резистентны к 3-му поколению цефалоспориновых антибиотиков, а 1–5% *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали резистентность даже к антибиотикам-карбапенемам. Последнее особенно опасно, поскольку резистентные к карбапенему штаммы имеют тенденцию становиться супербактериями – т. е. зачастую они резистентны ко всем доступным антибиотикам.

В исследовании был сделан вывод, что:

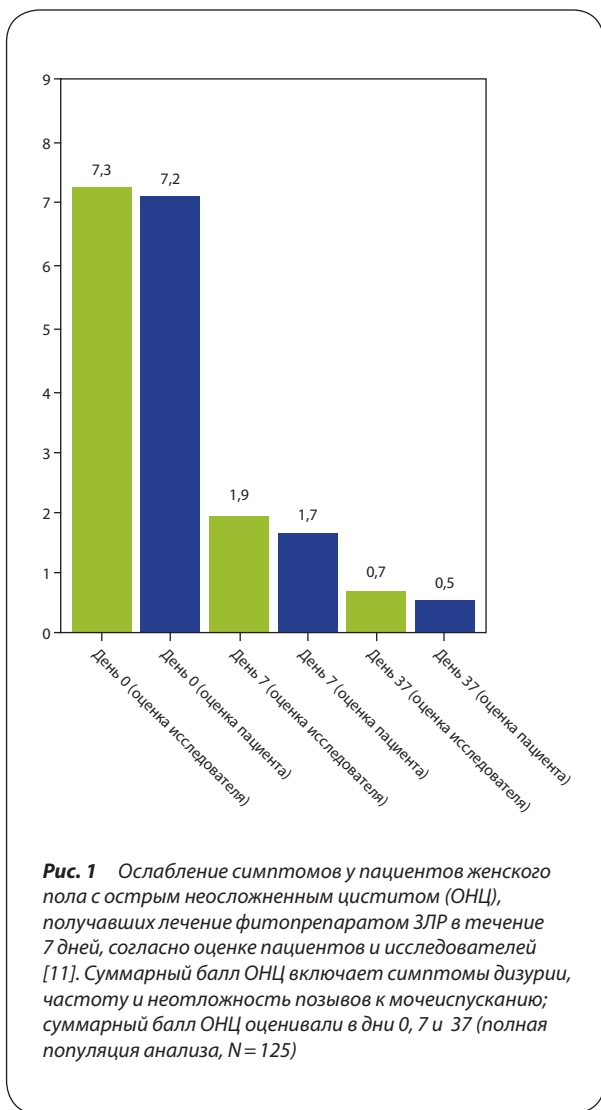
- резистентность к антибиотикам широко распространена у пациентов с ИМП;
- у многих штаммов развилась мультилекарственная резистентность;
- чем тяжелее инфекция, тем выше уровень резистентности.

Причиной этого может быть неправильное и часто неоправданное применение антибиотиков. Эти данные поднимают вопрос о том, может ли стандартная терапия острого неосложненного цистита антибиотиками по-прежнему считаться полезной – не в самую последнюю очередь из-за высокой частоты спонтанного выздоровления, низкого риска осложнений и повышенного риска развития бактериальной резистентности.

Противовоспалительная терапия вместо противомикробной

Лучшее понимание взаимодействия организм-патоген приводит к абсолютно новым терапевтическим подходам. Например, в случае неосложненной ИМП можно избежать применения антибиотиков широкого спектра действия и использовать противовоспалительные препараты. Представляется, что вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма и сохранять защитную бактериальную микрофлору. Эта концепция «толерантности организма» нацелена на развитие устойчивости организма к патогенам.

Так, в недавно проведенном исследовании по лечению симптомов острого неосложненного цистита у женщин противовоспалительным препаратом ибупрофеном в сравнении с антибиотиком фосфомицином было показано, что применение антибиотиков не является абсолютно необходимым. Если симптомы сохраняются или ухудшаются, пациенты в группе ибупрофена также могли быть переведены на терапию антибиотиками. Тем не менее, две трети женщин смогли достичь удовлетворительных результатов лечения противовоспалительной терапией, а одной трети потребовался антибиотик. На седьмой день у большинства пациентов симптомы не наблюдались. Однако в группе фосфомицина симптомы исчезали быстрее [10]. Это исследование может быть использовано в качестве доказательства принципа такой терапии, однако необходим поиск лучших препаратов, ослабляющих симптомы.

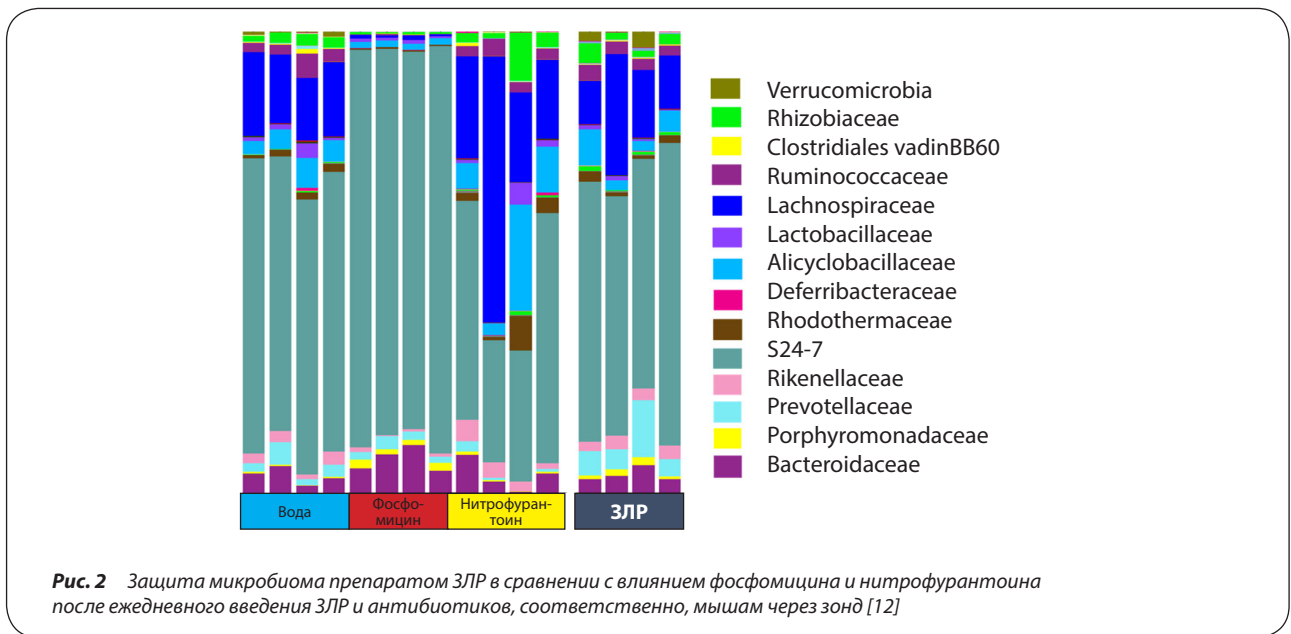


Многоцелевая фитотерапия

Многоцелевая фитотерапия может стать значимой для лечения неосложненной ИМП. В течение десятилетий в качестве поддерживающего лечения при острой и рецидивирующей ИМП использовался лекарственный препарат, содержащий комбинацию частей трех растений – золототысячника, любистока и розмарина (ЗЛР¹), демонстрирующих широкий спектр фармакологической активности. В дополнение к противовоспалительным эффектам, в терапии острых состояний также могут играть роль выраженные спазмолитические и антиноцицептивные свойства препарата. Препарат уменьшает чувство жжения во время мочеиспускания и спазмы в нижней части живота. Дополнительные антиадгезивные эффекты могут препятствовать адгезии и проникновению бактерий в слизистую оболочку мочевого пузыря. Все эти эффекты способствуют быстрому выведению патогенов и обеспечивают защиту от рецидивирующей инфекции.

Обнадёживающее пилотное исследование

В открытом пилотном исследовании 125 женщин с острым неосложненным циститом получали лечение вышеописанным комбинированным фитопрепаратом ЗЛР в течение 7 дней [11]. В этом исследовании также был возможен переход на терапию антибиотиком, если симптомы сохранялись или усиливались. В условиях такой терапии тяжесть симптомов резко снижалась. Специфические для цистита симптомы, такие как дизурия, поллакиурия и неотложные позывы к мочеиспусканию, сохранялись лишь слабыми или полностью исчезали к седьмому дню лечения у 71% пациентов. В среднем терапия растительным препаратом у 74% пациентов снизила балл симптомов с 7,3 до 1,9 (рис. 1). Подавляющему большинству женщин (98%) терапия антибиотиками не понадобилась. Ни у кого из пациентов, успешно перенесших лечение, к 37 дню не развился ранний рецидив заболевания. Лечение очень хорошо переносилось участниками исследования; нежелательных явлений зарегистрировано не было. В настоящее время этот лекарственный препарат изучается в клиническом исследовании III фазы, в котором сравнивается комбинация ЗЛР с антибиотиком фосфомицином у женщин с острым неосложненным циститом.



Терапия, сохраняющая микробиом

Дополнительным преимуществом симптоматической терапии препаратом из комбинации частей трех растений является незначительное сопутствующее негативное воздействие в сравнении с терапией антибиотиками. Многие побочные эффекты антибиотиков, например, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергии и грибковые инфекции вагинальной области, обусловлены сдвигами в колонизации организма бактериями. Подробные знания об этом стали возможны только с использованием современных методов секвенирования ДНК, поскольку многие бактерии вообще невозможно обнаружить традиционными методами культивирования.

Гесснер с соавторами [12] изучали кишечный микробиом мышей, которые получали либо однократную дозу фосфомицина, либо нитрофурантоин в течение 7 дней, либо воду в качестве носителя без действующего вещества, либо две различных дозы фитокombинации. Лечение фосфомицином или нитрофурантоином продемонстрировало массивный сдвиг в микробиоме, тогда как терапия описываемой фитокombинацией существенно не повлияла на кишечную бактериальную микрофлору. В кале мышей, получавших лечение фитопрепаратом, было обнаружено альфа-разнообразие, показатель биоразнообразия бактерий, уровень которого соответствовал уровню у мышей, получавших только воду (рис. 2). Это наблюдалось даже в том случае, когда растительную комбинацию вводили в дозе, в десять раз превышающей эквивалентную дозу для человека, что согласуется с очень хорошей переносимостью препарата ЗЛР в пилотном исследовании. С другой стороны, показатели кала у мышей, получавших лечение нитрофурантоином, были явно за пределами нормального диапазона. Это различие было еще более выраженным у мышей, которые получили однократную дозу фосфомицина. Некоторые семейства бактерий у них даже полностью исчезли.

Заключение

Как демонстрируют клинические исследования, парадигма лечения антибиотиками острого неосложненного цистита заметно меняется. Вместо борьбы с патогенами может быть более полезным лечить воспалительную реакцию организма, чтобы избежать сопутствующего повреждения здорового микробиома в результате лечения антибиотиками. В этом отношении более важную роль могут играть фитотерапевтические препараты и они должны изучаться дополнительно в проспективных рандомизированных клинических исследованиях.

Сноски

¹Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Ноймаркт, Германия)

Благодарности

ОБЗОР спонсирован компанией Бионорика СЕ, Ноймаркт, Германия, и выполнен с использованием материалов, представленных на симпозиуме, прошедшем 12 марта 2016 г. в рамках части 31 ежегодного Конгресса европейской урологической ассоциации в Мюнхене, Германия

Вклад авторов

Предварительная редакция рукописи написана Куртом Г. Набером, все авторы прочитали и утвердили рукопись.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии столкновения интересов.

Раскрытие информации

Курт Г. Набер: Исследователь: Энтеерис Биофарма. Научный консультант (участник экспертной группы или консультативного совета): Бионорика,

Энтеерис Биофарма, Хелпербай Терапевтикс, Лео Фарма, МерЛион, МСД Шарп&Дом, ОМ Фарма, Паратек, Розен Фарма, Замбон. Член группы докладчиков: Бионорика, ДаичиСанкио, Лео Фарма, ОМ Фарма, Розен Фарма, Замбон.

Михаил Иосифович Коган: Исследователь: Пфайзер, Астеллас, Замбон, МСД, Шионоги, Илсен. Научный консультант: Безинс, Феррон, Бионорика.

Флориан Вагенленер: Исследователь: Энтеерис БиоФарма. Научный консультант (участник экспертной группы или консультативного совета): Ашаожен, АстраЗенека, Бионорика, Энтеерис Фарма, Хелпербай Терапевтикс, Джанссен, Лео Фарма, МерЛион, МСД, ОМ Фарма, Розен Фарма, Шионоги.

Розвита Зинеренер: Научный консультант: Бионорика

Андре Гесснер: Исследователь: Бионорика, Роше. Член группы докладчиков: Бионорика, Фалк Фоундейшн, МСД Шарп&Дом, Роше, Пфайзер.

Подробная информация об авторах

¹Отделение урологии, технический университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

²Отделение урологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

³Отделение урологии, педиатрической урологии и андрологии, университет им. Юстуса Либиха г. Гессен, Гессен, Германия.

⁴Университетский центр им. Стоуна, отделение урологии и педиатрической урологии, университет Бонна, Бонн, Германия.

⁵Институт медицинской микробиологии и гигиены, университет Регенсбурга, Регенсбург, Германия.

⁶Карл-Бикледер-Штр. 44с, 94315 Штраубинг, Германия.

Получено: 1 февраля 2017 г. | Принято: 23 февраля 2017 г.

Онлайн-публикация: 12 апреля 2017 г.

Библиография

- Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445–52.
- Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871–6.
- Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011;11:244.
- Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens.* 2016;5:52. doi:10.3390/pathogens5030052.
- Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Inf Dis.* 2012;55(6):771–7.
- Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, Mereu L, Tateo S, Malossini G, Selli C, Bartoletti R. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1655–61.
- Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of asymptomatic bacteriuria might be harmful. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1662–3.
- Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013;83:1144–9.
- Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M, Grabe M, Kahlmeter G, Pickard R, Bjerklund-Johansen TE. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol.* 2013;64:358–60.
- Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h6544.
- Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K, Eskötter H, Kostinenko T, Martynyuk L, Kolesnik N, Naber KG. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clinical Phytoscience.* 2015;1:7. doi:10.1186/s40816-015-0008-x.
- Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". Munich: 31st Annual EAU Congress; 2016.
- Schwabe U, Pfaffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2014.* Springer 2014; cited according to Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2016.