

# Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи)\*

К.Л.Локшин✉

ООО «Глобал Медикал Систем». 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1  
✉k\_lokshin@hotmail.com

До недавнего времени считалось, что моча здоровых людей стерильна. Однако благодаря использованию новых диагностических методик было продемонстрировано наличие в мочевом пузыре микробиома со множеством различных видов бактерий. Потенциальный вред, наносимый бактериями мочевому пузырю, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. В настоящее время исследователями продемонстрирован протективный эффект бессимптомной бактериурии от рецидивов инфекций мочевыводящих путей. Установлено также, что некоторые бактерии в микробиоме пищеварительного тракта, такие как *Oxalobacter formigenes*, защищают от образования оксалатно-кальциевых камней. Во всем мире отмечается быстрый рост резистентности уропатогенов к антибиотикам. Основной причиной этого является неправильное и зачастую неоправданное назначение последних. Представляется, что вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма и сохранять защитную бактериальную микрофлору. Благодаря своим антиадгезивным, противовоспалительным, спазмолитическим и антиноцицептивным свойствам препарат из трех растений – золототысячника, любистка и листьев розмарина, далее ЗЛР (Канефрон® Н, Bionorica SE, Ноймаркт, Германия) – в пилотном исследовании продемонстрировал очень хорошие результаты при лечении острого неосложненного цистита. Также недавно было начато клиническое исследование III фазы по сравнению ЗЛР с фосфомицином трометамолом. Исследование микробиома кишечника у мышей показало, что даже однократная доза фосфомицина, как и курсовое применение нитрофурантоина, приводят к существенным его изменениям, тогда как фитотерапия препаратом ЗЛР не оказывала негативного влияния и в значительной степени сохраняла имеющийся микробиом.

**Ключевые слова:** микробиом, цистит, инфекция мочевыводящих путей, фитотерапия.

**Для цитирования:** Локшин К.Л. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи). Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 69–72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.69-72

## Review

### How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary)\*

K.L.Lokshin✉

Global Medical System. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1  
✉k\_lokshin@hotmail.com

#### Abstract

Until recently it was considered that urine of healthy people is sterile. However, with the use of new diagnostic methods it was demonstrated that microbiome with many various bacteria species is present in urinary bladder. Potential damage from bacteria in urinary bladder depends not only on their virulence but also on inflammatory response of the body. A protective effect of asymptomatic bacteriuria on urinary tract infections relapses was demonstrated. It was also established that some bacteria in the gut microbiome such as *Oxalobacter formigenes* protect from calcium oxalate stone formation. A fast increase in uropathogens antibiotic resistance is observed all over the world. The main reason for this is improper and sometimes unreasonable antibiotic use. It appears that instead of combating the pathogens it would be more useful to target the inflammatory body reaction and to preserve the protective bacterial flora. Due to its antiadhesive, antiinflammatory, spasmolytic, and antinociceptive effects the use of three herbs combination – centaury, lovage, and rosmarin leaves, CLR (Canephron® N, Bionorica SE, Neumarkt, Germany) in the pilot study demonstrated excellent results in acute uncomplicated cystitis treatment. Also a phase 3 clinical study of CLR and fosfomycin trometamol use comparison has started. Gut microbiome assay in mice showed that even a single dose of fosfomycin as well as nitrofurantoin course result in substantive microbiome changes, whereas phytotherapy with CLR did not show any negative influence.

**Key words:** microbiome, cystitis, urinary tract infection, phytotherapy.

**For citation:** Lokshin K.L. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary)\*. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 69–72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.69-72

## Обзор

### Микробиом мочевыводящей системы у здоровых людей

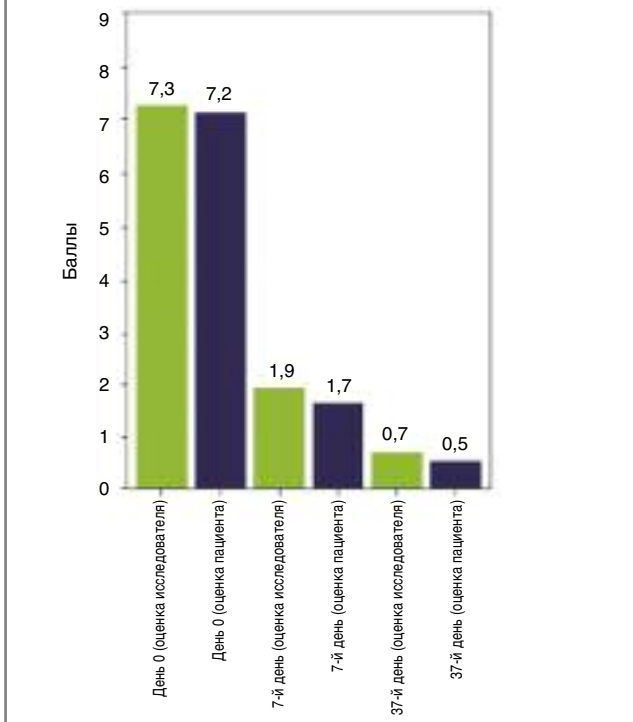
Использование секвенирования ампликонов гена 16S рДНК и расширенных современных методик культурального исследования мочи позволило установить, что моча у здоровых сексуально активных мужчин и женщин в обычных условиях нестерильна, что противоречит общепринятому мнению [1–3]. В исследовании М.Когана и соавт. [1]

было продемонстрировано, что у мужчин и женщин в группе факультативных аэробных бактерий преобладают кластеры коагулазонегативного стафилококка и виды *Corynebacterium* sp., в группе неклостридиальных анаэробных бактерий у женщин преобладают кластеры бактерий видов *Lactobacillus* sp. и *Peptococcus* sp., а у мужчин – виды *Eubacterium* sp. Полученные данные о нормальных микробиальных сообществах в моче могут изменить стандарт-

\*Подготовлено по статье Набер К.Г., Коган М.И., Вагенленер Ф. и др. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными. Clinical Phytoscience 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8

\*based on the article Naber K.G., Kogan M.I., Wagenlehner F. et al. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. Clinical Phytoscience 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8

**Рис. 1. Ослабление симптомов у пациентов женского пола с ОНЦ, получавших лечение фитопрепаратом ЗЛР в течение 7 дней, согласно оценке пациентов и исследователей [11].** Суммарный балл ОНЦ оценивался в 0, 7 и 37-й день (полная популяция анализа, n=125) и включал симптомы дизурии, частоту и неотложность позывов к мочеиспусканию.



ные подходы к диагностике и лечению инфекций и воспалительных заболеваний мочеполовых путей.

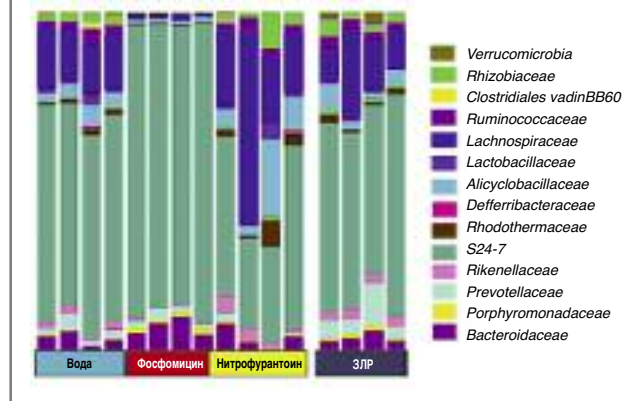
#### **Бессимптомная бактериурия является нормальным состоянием**

Учитывая, что у большинства людей бактерии присутствуют в мочевыводящих путях, бессимптомная бактериурия (ББУ) является очень частым явлением, которое необходимо четко дифференцировать от симптоматической инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Потенциальный ущерб, наносимый бактериями в мочевом пузыре, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. При ББУ организм и патогены создают форму сосуществования, в которой вирулентность бактериальных штаммов и ответ организма понижены. Более того, колонизация специфичными штаммами *Escherichia coli* может даже защищать от симптоматических эпизодов ИМП. Так, в плацебо-контролируемом исследовании в мочевой пузырь пациентов, склонных к рецидивам ИМП, инстиллировали штамм *E. coli* 83972, изначально выделенный у пациента с ББУ. Исследование не 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 оценки целесообразности антибиотикотерапии при ББУ Т.Кай и соавт. [5, 6] сравнили два различных подхода к лечению женщин, склонных к рецидивирующим ИМП и демонстрирующих ББУ между эпизодами симптоматики. Пациентки были разделены на две группы: в группе А (n=257) пациентки с ББУ не получали лечение антибиотиками, а в группе В (n=293) антибиотикотерапия проводилась. В группе А наблюдалась значительно меньшая частота эпизодов симптоматики ИМП, чем в группе В. Более того,

**Рис. 2. Защита микробиома препаратом ЗЛР в сравнении с влиянием фосфомицина и нитрофурантоина после ежедневного введения мышам через зонд ЗЛР и антибиотиков соответственно [12].**



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, авторы сделали вывод, что лечение ББУ антибиотиками может быть даже опасным [7].

Интересно, что, исследуя другую область урологии – мочекаменную болезнь, Р.Зинер и соавт. [8] установили роль бактерии *Oxalobacter formigenes* в предотвращении образования оксалатно-кальциевых мочевых камней. Данная 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 ниже. Кроме того, было продемонстрировано, что отсутствие *O. formigenes* у пациентов, склонных к образованию камней в почках, вероятно обусловлено использованием антибиотиков. Полученные данные позволяют предположить, что антибиотикотерапия может увеличивать риск образования оксалатно-кальциевых камней.

#### **Использование антибиотиков при острых инфекциях мочевыводящих путей**

По данным эпидемиологических исследований, у каждой второй женщины в течение ее жизни возникает хотя бы один острый эпизод ИМП, а 30% страдают от рецидивирующего цистита. При этом подавляющее большинство возбудителей ИМП – уропатогенная *E. coli* из соседнего желудочно-кишечного тракта. Острый неосложненный цистит (ОНЦ) является наиболее частой причиной назначения антибиотиков в амбулаторной практике, а урология является одной из областей медицины с наивысшим уровнем амбулаторных назначений антибиотиков.

#### **Насколько распространена резистентность к антибиотикам?**

По мнению Всемирной организации здравоохранения, быстрый рост резистентности бактерий к антибиотикам является одной из трех крупнейших проблем здравоохранения в мире. В 2014 г. профессор Ф.Вагенленер и соавт. [9] провели в Германии исследование резистентности энтеробактерий (кишечной палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактера) к антибиотикам. Было установлено, что до 10–25% *E. coli* устойчивы к III поколению цефалоспориновых антибиотиков, а 1–5% *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали резистентность даже к карбапенемам. Последнее особенно опасно, поскольку резистентные к карбапенему штаммы *E. coli* имеют тенденцию становиться супербактериями – приобретать устойчивость ко всем существующим антибиотикам.

Авторы исследования сделали вывод, что резистентность к антибиотикам широко распространена у пациентов с ИМП; что у многих штаммов имеет место мультилекарственная резистентность и чем тяжелее инфекция, тем выше уровень резистентности.

Причиной быстрого распространения лекарственной устойчивости у уропатогенов вероятнее всего является неправильное и зачастую неоправданное применение антибиотиков.

С учетом вышесказанного правомерным становится вопрос о том, всем ли пациенткам с ОНЦ полезна терапия антибиотиками? Ведь частота спонтанного выздоровления у этих пациенток очень высокая, риск осложнений низкий, а вероятность развития бактериальной резистентности в результате антибиотикотерапии высокая.

### ***Противовоспалительная терапия вместо противомикробной***

Накопление знаний о взаимодействиях организм–патоген приводит к абсолютно новым терапевтическим подходам. Так, в случае неосложненной ИМП можно избежать применения антибиотиков широкого спектра действия и использовать противовоспалительные препараты. Таким образом, вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма, сохраняя защитную нормальную бактериальную микрофлору. Эта концепция «толерантности организма» нацелена на развитие устойчивости организма к патогенам.

В подтверждение правомерности данной теории I.Gágyor и соавт. провели сравнительное исследование эффективности ибупрофена и фосфомицина в лечении пациенток с ОНЦ [10]. Исследование продемонстрировало, что применение антибиотиков не является абсолютно необходимым. Если симптомы сохранялись или ухудшались, пациентки в группе ибупрофена также могли быть переведены на терапию антибиотиками. Тем не менее 2/3 женщин смогли достичь удовлетворительных результатов лечения противовоспалительной терапией, и лишь 1/3 потребовался антибиотик. На 7-й день у большинства пациенток симптомы не наблюдались. В группе фосфомицина, однако, симптомы исчезали быстрее.

### ***Многоцелевая фитотерапия***

Многоцелевая или мультитаргетная фитотерапия может стать значимым звеном в лечении неосложненной ИМП. В течение десятилетий в качестве поддерживающего лечения при острой и рецидивирующей ИМП использовался лекарственный препарат, содержащий комбинацию трех растений – золототысячника, любистока и розмарина (ЗЛР), демонстрирующих широкий спектр фармакологической активности. Препарат обладает не только противовоспалительным эффектом, но и антиадгезивными, спазмолитическими и антиноцицептивными свойствами. Таким образом, он уменьшает чувство жжения во время мочеиспускания, спазмы в проекции мочевого пузыря и препятствует адгезии бактерий к слизистой мочевого пузыря.

### ***Обнадеживающее пилотное исследование***

В открытом пилотном исследовании 125 женщин с ОНЦ 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.

По данным исследователей, в ходе терапии фитопрепаратом ЗЛР тяжесть симптомов существенно снижалась. Специфичные для цистита симптомы, такие как дизурия, поллакиурия и неотложные позывы к мочеиспусканию, сохранялись лишь слабыми или полностью исчезали к 7-му дню

лечения у 71% пациенток. В среднем фитотерапия у 74% пациенток снизила балл симптомов с 7,3 до 1,9 (рис. 1).

Подавляющему большинству женщин (98%) терапия антибиотиками не понадобилась. Ни у кого из пациенток, успешно перенесших лечение, к 37-му дню не развился ранний рецидив заболевания. Лечение очень хорошо переносилось участницами исследования, нежелательных явлений зарегистрировано не было.

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы, в котором у женщин с ОНЦ сравнивается эффективность растительного препарата ЗЛР с антибиотиком фосфомицином (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02639520). В исследование включены 659 пациенток. Публикация результатов этого исследования ожидается в ближайшее время.

### **Терапия, сохраняющая микробиом**

Еще одним преимуществом терапии фитопрепаратом ЗЛР является незначительное сопутствующее негативное воздействие в сравнении с терапией антибиотиками. Многие побочные эффекты антибиотиков, например, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергии и вагинальные грибковые инфекции, 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.

В исследовании А.Гесснер и соавт. [12] проанализирован кишечный микробиом мышей, получавших либо однократную дозу фосфомицина, либо нитрофурантоин в течение 7 дней, либо воду без действующего вещества, либо две различных дозы фитопрепарата ЗЛР. 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 ЗЛР, было обнаружено альфа-разнообразие, показатель биоразнообразия бактерий, уровень которого соответствовал таковому у мышей, получавших только воду (рис. 2).

Это наблюдалось даже в том случае, когда растительную комбинацию вводили в дозе, в 10 раз превышающей эквивалентную дозу для человека, что согласуется с очень хорошей переносимостью препарата ЗЛР в пилотном исследовании.

В то же время показатели бактериального состава кала у мышей, получавших лечение нитрофурантоином, были вне пределов нормального диапазона. Данные изменения были еще более выраженными у мышей, которые получили однократную дозу фосфомицина. Некоторые семейства бактерий у них даже полностью исчезли.

## **Заключение**

Клинические и экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о том, что парадигма лечения острого неосложненного цистита заметно меняется. Вместо антибиотикотерапии, т.е. борьбы с патогенами, может быть более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма. Таким образом можно избежать сопутствующего повреждения здорового микробиома, возникающего в результате лечения антибиотиками. В этом контексте все большую роль могут играть фитотерапевтические препараты, возможности которых необходимо исследовать далее в проспективных рандомизированных клинических исследованиях.

### **Литература/References**

1. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS et al. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int* 2015; 94 (4): 445–52.
2. 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.
3. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011; 11: 244.
4. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5: 52. DOI: 10.3390/pathogens5030052
5. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N et al. 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.
6. Cai T, Nesi G, Mazzoli S et al. 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.
7. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of asymptomatic bacteriuria might be harmful. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (11): 1662–3.
8. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83: 1144–9.
9. Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60.
10. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
11. Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K et al. 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). *Clin Phytoscience* 2015; 1: 7. DOI: 10.1186/s40816-015-0008-x
12. 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.
13. Schwabe U, Pfaffrath D, ed. *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer 2014; cited according to Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GEMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, 2016.

### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Локшин Константин Леонидович – д-р мед. наук, рук. центра урологии GMS Clinic. E-mail: k\_lokshin@hotmail.com