



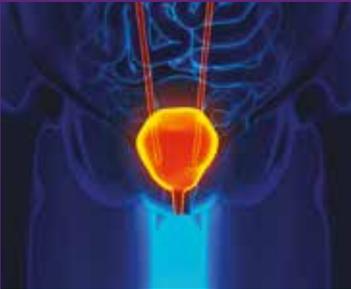
МИКРОБИОТА И  
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

**Инфекции нижних мочеполовых путей чрезвычайно распространены у женщин и, по всей вероятности, тесно связаны с нарушением качественного и количественного состава микробиоты мочевыводящих путей или влагалища — дисбиозом.**

Вопреки распространенному мнению, моча никогда не бывает стерильной. Она является местом обитания совокупности микроорганизмов с уникальным видовым составом — микробиоты. Нарушение разнообразия видового состава этой микробиоты — один из факторов риска для развития инфекций мочевыводящих путей. Сбалансированная микробиота влагалища характеризуется низким разнообразием видового состава с преобладанием нескольких видов лактобацилл. Утрата доминирования этих микроорганизмов связана с развитием инфекций нижних мочеполовых путей. По этой причине проводятся многочисленные научные исследования, направленные на поиск возможностей регуляции микробиомов влагалища и мочевыводящих путей с помощью пробиотиков (бактерий, дрожжевых грибов) или даже путем трансплантации микробиоты.

# СОДЕРЖАНИЕ

---



## ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Инфекции мочевыводящих  
путей  
Стр. 4

Вагинальные инфекции  
Стр. 5



## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСБИОЗОМ.

Инфекции мочевыводящих  
путей, связанные  
с дисбиозом  
Стр. 7

Инфекции нижних отделов  
половых путей, связанные  
с дисбиозом  
Стр. 9



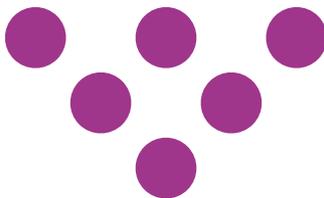
## РЕГУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

Область мочевыводящих  
путей: эффективность  
предстоит подтвердить  
в клинических  
исследованиях  
Стр. 11

Область влагалища:  
эффективность  
подтверждена  
Стр. 12

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Доктор Жан-Марк Бобот  
(Jean-Marc Bohbot) Стр. 14



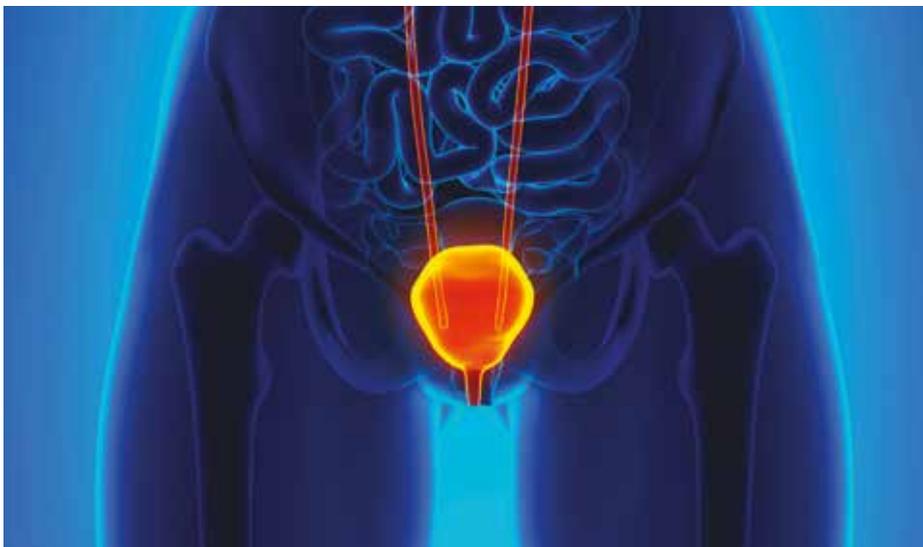
1

# ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Инфекции нижних мочеполовых путей чрезвычайно распространены у женщин: **у семи из десяти женщин** не менее одного раза в течение жизни возникает урогенитальная инфекция или вульвовагинальный кандидоз, а бактериальный вагиноз развивается у еще большего числа женщин.

## Инфекции мочевыводящих путей

Неосложненные инфекции нижних мочевыводящих путей гораздо чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Они редко связаны с аномалиями строения мочевыводящих путей и возникают, когда патогенные бактерии из желудочно-кишечного тракта — чаще всего *Escherichia coli* — перемещаются в мочевыводящие пути с их последующей колонизацией.



## СЕМЬ ИЗ ДЕСЯТИ ЖЕНЩИН

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — глобальная проблема в области здравоохранения: ежегодно регистрируют 150 миллионов новых случаев ИМП. Для ИМП характерен дисбаланс в соотношении мужчин и женщин, свидетельствующий о том, что в пределах одной возрастной группы женщины подвержены ИМП в два раза больше, чем мужчины. ИМП диагностируются у каждой третьей женщины в возрасте до 24 лет, у каждой второй — в возрасте до 35 лет и приблизительно у семи из десяти женщин один раз в течение жизни (у 30% возникают рецидивы инфекций<sup>1</sup>). Частота ИМП растет с возрастом, а также после двух ключевых этапов — начала половой активности и наступления менопаузы<sup>2</sup>. С клинической точки зрения важно отличать осложненные случаи ИМП от неосложненных — это различие определяет продолжительность и вид лечения. Как правило, неосложненные ИМП встречаются у пациентов без анатомических или функциональных отклонений мочевыводящих путей, тогда как осложненные ИМП чаще имеют место в сочетании с такими факторами, как обструкция мочевых путей, беременность, иммуносупрессия, лихорадка, катетеризация, почечная недостаточность или сахарный диабет.

<sup>1</sup>Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. Urol Ann. 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

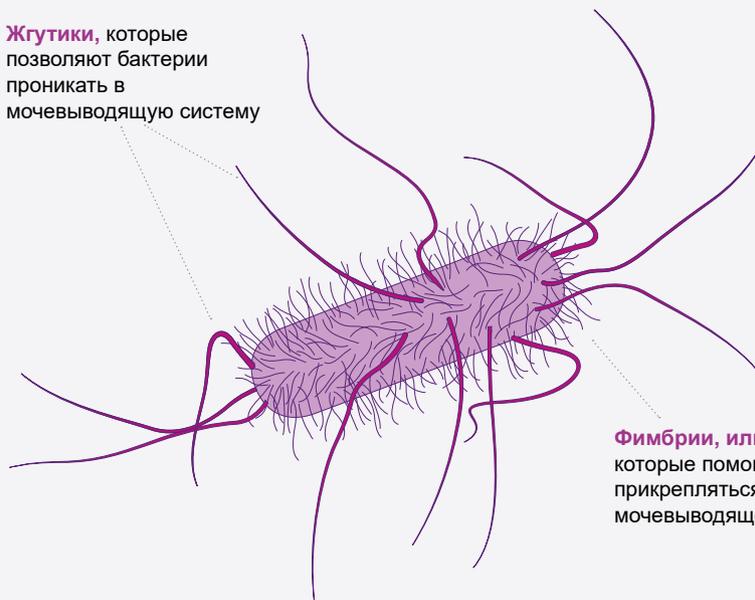
Для осложненных ИМП также характерно длительное сохранение симптомов (свыше 1 недели), отсутствие ответа на лечение и персистенция бактерий несмотря на терапию<sup>1</sup>.

## КОЛОНИЗАЦИЯ ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Инфекции мочевыводящих путей редко являются следствием структурных аномалий; чаще всего они обусловлены колонизацией (заселением) влагалища и периуретральной области уропатогенными микроорганизмами, которые попали в мочевыводящие пути из пищеварительного тракта. Вирулентность патогенов (в частности, *E. coli*) обусловлена главным образом их адгезивной способностью, которая позволяет им заселить мочевую систему вплоть до образования биопленки внутри уротелиального барьера, защищающей патогенные микроорганизмы от иммунной системы организма-хозяина<sup>1</sup>.

### ***E. COLI* ОБЛАДАЕТ РЯДОМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ:**

**Жгутики**, которые позволяют бактерии проникать в мочевыводящую систему



**Фимбрии, или пили**, которые помогают прикрепляться к стенке мочевыводящего тракта

BIOCODEX  
Microbiota Institute

## Вагинальные инфекции

**Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз — это две широко распространенные гинекологические инфекции. Первое заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, а второе связано с избыточным ростом грибов.**

### **БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ**

Бактериальный вагиноз (БВ) — наиболее частый микробиологический синдром у женщин репродуктивного возраста. Стандартным методом диагностики бактериального вагиноза, несмотря на их неоднозначность, по-прежнему являются критерии Амсея. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум трех из нижеперечисленных признаков: (1) однородные выделения, покрывающие стенки влагалища тонкой пленкой; (2) pH влагалища выше 4,5; (3) положительный аминный тест, который определяется при появлении «рыбного» запаха после добавления гидроксида

калия к образцу влагалищных выделений; (4) выявление ключевых клеток (клетки вагинального эпителия, покрытые большим количеством бактерий) при микроскопии влагалищных выделений<sup>3</sup>. Во многих странах также используется микроскопическое исследование мазка с окраской по Граму и оценкой по шкале Ньюджента. На основании результатов оценки по данной шкале бактериальные сообщества классифицируются на три категории: от 0 до 3 баллов — здоровый тип микробиоты; от 4 до 6 баллов — промежуточный тип; оценка более 6 баллов указывает на наличие бактериального вагиноза.

По мнению некоторых авторов, БВ в действительности может представлять собой комплекс типичных клинических признаков и симптомов, вызванных широким спектром провоспалительных бактерий в сочетании с иммунным ответом, определяемым реактивностью организма-хозяина. По этой причине отдельные эксперты предпочитают называть его полимикробным вагинозом<sup>3</sup>.

### **ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ**

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) получил такое название потому, что связан с бурным размножением грибов (а точнее, дрожжевых грибов) рода *Candida*. Это заболевание занимает второе место среди наиболее распространенных вагинальных инфекций после БВ: считается, что у 70–75% женщин ВВК развивался по меньшей мере один раз в течение жизни, у 50% — дважды и

<sup>1</sup>Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. Urol Ann. 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

<sup>2</sup>Infections urinaires de l'adulte / Connaître les particularités de l'infection urinaire au cours de la grossesse (UE6 n°157 / UE2 N°27). In : ECN.PILLY 2020 – 6e édition. Maladies infectieuses et tropicales – Préparation ECN – Tus les items d'inféctiologie. Éditions Alinéa Plus. 320 pages.

<sup>3</sup>Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev. 2016 Apr;29(2):223-38.

## 1 \_ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

5–10% страдают рецидивами данной инфекции. Вульвовагинальный кандидоз часто характеризуется стертыми признаками и симптомами — в частности, потому, что колонизация грибами не является надежным индикатором: у некоторых женщин, несмотря на колонизацию, симптомы полностью отсутствуют<sup>4</sup>. Наиболее частыми клиническими признаками являются зуд и ощущение жжения в области вульвы, сопровождающиеся болью или раздражением в области влагалища, которые могут приводить к диспареунии или дизурии, а иногда к эритеме, отеку или образованию трещин слизистых и кожных покровов в области вульвы или влагалища<sup>4</sup>.

Факторы риска включают беременность (и другие состояния, при которых повышается уровень эстрогенов), сахарный диабет, иммуносупрессию и системное применение антибиоти-



ков. Частота ВВК повышается после начала половой активности, однако связь с различными типами используемых противозачаточных средств остается неясной<sup>5</sup>. И наконец, многие дрожжевые грибы рода *Candida* способны к трансформации между

одноклеточной и значительно более вирулентной нитевидной формами. Нитевидные формы обладают большей механической устойчивостью, способствующей колонизации и инвазии тканей хозяина и придающей повышенную устойчивость к фагоцитозу<sup>4</sup>.

### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

#### Бактериальный вагиноз (БВ) (*Gardnerella vaginalis*)

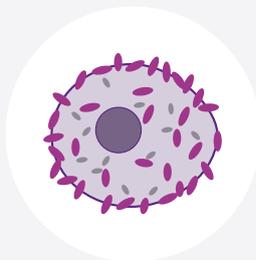


- Однородные выделения, покрывающие стенки влагалища тонкой пленкой, «рыбный» запах
- Отсутствие признаков воспаления

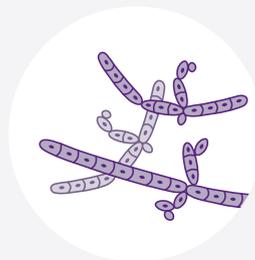
#### Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) (*Candida albicans*)



- Беловатые, творожистые выделения, прилегающие к стенке влагалища
- Зуд и ощущение жжения в области вульвы
- Эритема +/- отек с образованием полосовидных очагов в области вульвы
- Изъязвление, образование трещин
- Диспареуния и дизурия



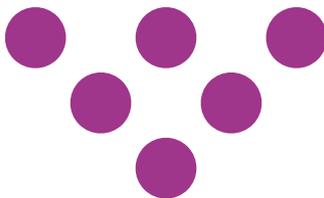
- pH влагалища выше 4,5
- Положительный аминный тест на наличие «рыбного» запаха
- Ключевые клетки



- Кислая среда (pH 3,8–4,2)
- Споры и мицелиальные тяжи

<sup>4</sup> Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015 42(6):905–927.

<sup>5</sup> Martín Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015 Mar 16;2015. pii: 0815.



## 2



# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСБИОЗОМ

Очевидно, что микробиота играет важную роль в патогенезе инфекций нижних отделов мочеполовой системы. Это относится и к микробиоте мочи в случае инфекций мочевыводящих путей (моча не является стерильной), и к микробиоте влагалища в случае бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Однако здесь есть различие: в первом случае разнообразие состава микроорганизмов желательно, во втором оно неблагоприятно.

## Инфекции мочевыводящих путей, связанные с дисбиозом

Долгое время считалось, что мочевыводящие пути стерильны, однако на самом деле они являются местом обитания для микробиоты, включающей более 500 видов бактерий. Нарушение разнообразия этой микробиоты, по всей вероятности, является фактором риска для развития инфекций мочевыводящих путей.

### МОЧА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ СТЕРИЛЬНОЙ

Ранее считалось, что моча является стерильной, но недавние научные открытия показали, что это не так: в составе микробиоты мочи человека было обнаружено 562 вида бактерий<sup>6</sup>. По поводу 352 (62,6%) из них имеется по крайней мере одно сообщение о развитии инфекций у человека — в том числе 225 (40,0%) были описаны как возбудители инфекций мочевыводящих путей. Восемь

видов бактерий, наиболее часто принимающих участие в патогенезе ИМП: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis*<sup>6</sup>. В противоположность им, бактериям, секретирующим молочную кислоту, а именно — *Lactobacillus* и *Streptococcus*, приписывают защитную роль в противостоянии патогенным микроорганизмам<sup>7</sup>:



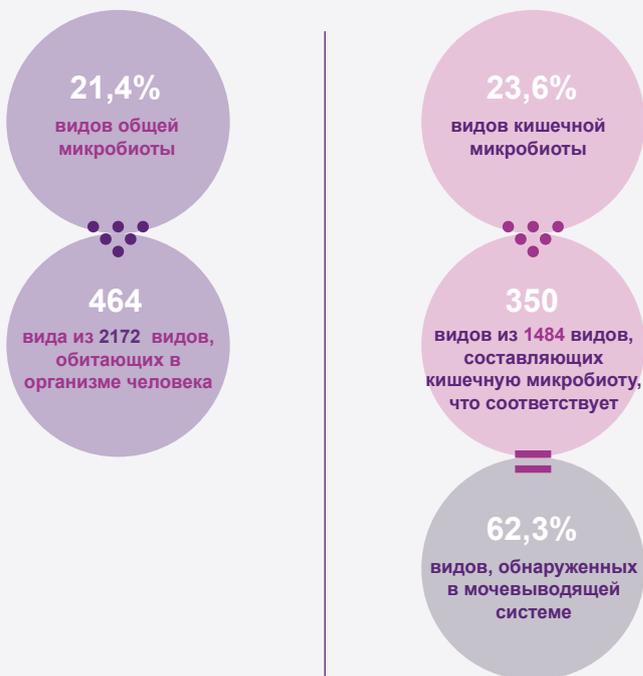
молочная кислота снижает pH мочи (= 4,5), что создает неблагоприятное микроокружение для большинства патогенных бактерий. Кроме того, лактобациллы продуцируют антибактериальные метаболиты (перекись водорода и бактериоцины).

<sup>6</sup> Morand A et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18.

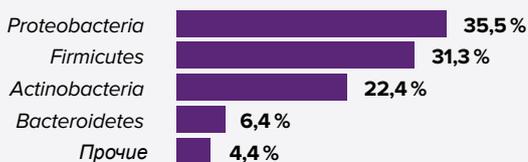
<sup>7</sup> Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

## МИКРОБИОТА: ОБЩАЯ, КИШЕЧНАЯ И МОЧЕВАЯ

### БАКТЕРИАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО МОЧЕВЫВОДЯЩЕГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:



### Четыре наиболее распространенных типа бактерий в моче человека\*:



\*Как в кишечнике, так и в организме в целом. В то же время микробиота мочи отличается от других микробиоценозов тем, что в ней содержится больше стрептококков (5,3%) и, в частности, гораздо более высокий процент строгих анаэробных бактерий (30,8%).

## ДИСБИОЗ ОТКРЫВАЕТ ВОРОТА ДЛЯ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Результаты опубликованных к настоящему времени исследований убедительно продемонстрировали роль, которую играет микробиота мочи в инфекциях мочевыводящих путей и ответе на проводимую терапию<sup>7</sup>. Описано несколько предположительных механизмов<sup>6</sup> — например, бактерии-комменсалы выступают в качестве барьера для уропатогенов за счет секреции ингибирующих или бактерицидных веществ. При этом отмечено, что снижение разнообразия видового состава микробиоты мочи приводит к возникновению инфекций мочевыводящих путей. Несмотря на то, что большинство микроорганизмов колонизируют организм человека, не вызывая инфекции, при определенных условиях (иммуносупрессия, устойчивость к антибиотикам и т. д.) они могут стать патогенными. Следовательно, инфекция мочевыводящих путей может возникнуть в результате активности бактерий-комменсалов в условиях дисбиоза. К другим потенциальным факторам относятся травматическое воздействие (например, в результате катетеризации), биохимические (кислотность и т. д.), гормональные (беременность), механические (запор) или алиментарные (воздействие пищевого патогена, который попадает в мочевыводящие пути из пищеварительной системы) изменения<sup>8</sup>. С другой стороны, определенные пищевые привычки (потребление кисломолочных продуктов, содержащих пробиотические бактерии, или клюквенного сока) могут способствовать снижению риска повторных инфекций мочевыводящих путей посредством регуляции состава микробиоты<sup>6, 7</sup>.



# Инфекции нижних отделов половых путей, связанные с дисбиозом

В отличие от микробиоты мочи и многих других микробиот, вагинальная микробиота в норме характеризуется низким видовым разнообразием — в ее составе в основном преобладают несколько видов лактобацилл. Дисбиоз, при котором происходит утрата доминирования лактобацилл, связан с развитием инфекций нижних отделов половых путей (бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза).

## НОРМАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА: НИЗКОЕ ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ПРЕОБЛАДАНИЕ ЛАКТОБАЦИЛЛ

Вагинальная микробиота состоит главным образом из лактобацилл, которые выполняют защитную функцию. Несмотря на вариабельность видового состава микробиоты, наблюдаемую у женщин, в целом выделяют пять типов сообществ в зависимости от преобладания: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*, а также тип, характерный для бактериального вагиноза, которому свойственно отсутствие либо небольшое количество лактобацилл и значительное количество строгих анаэробных бактерий (*Megasphaera*, *Prevotella*, *Gardnerella* и *Sneathia*)<sup>8</sup>.

Таким образом, хотя большое число различных бактериальных сообществ (например, в кишечной и других микробиотах) чаще всего свидетельствует об их здоровом состоянии, вагинальная микробиота является сбалансированной, когда она характеризуется низким видовым разнообразием и преобладанием одного либо нескольких видов лактобацилл.

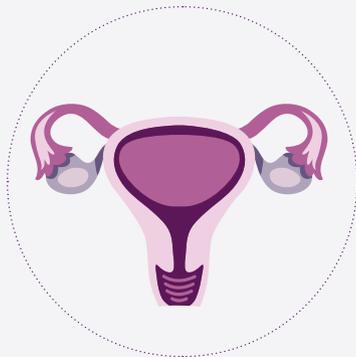
У женщин детородного возраста определенный гормональный фон способствует размножению лактобацилл. Высокий уровень эстрогена стимулирует отложение на стенках влагалища большого количества гликогена, являющегося основным источником энергии для лактобацилл<sup>8</sup>. На протяжении всего периода от подросткового возраста до менопаузы высокий уровень эстрогена способствует колонизации

влагалища лактобациллами, которые метаболизируют гликоген, синтезируют молочную кислоту и поддерживают здоровую интравагинальную среду посредством снижения уровня pH.

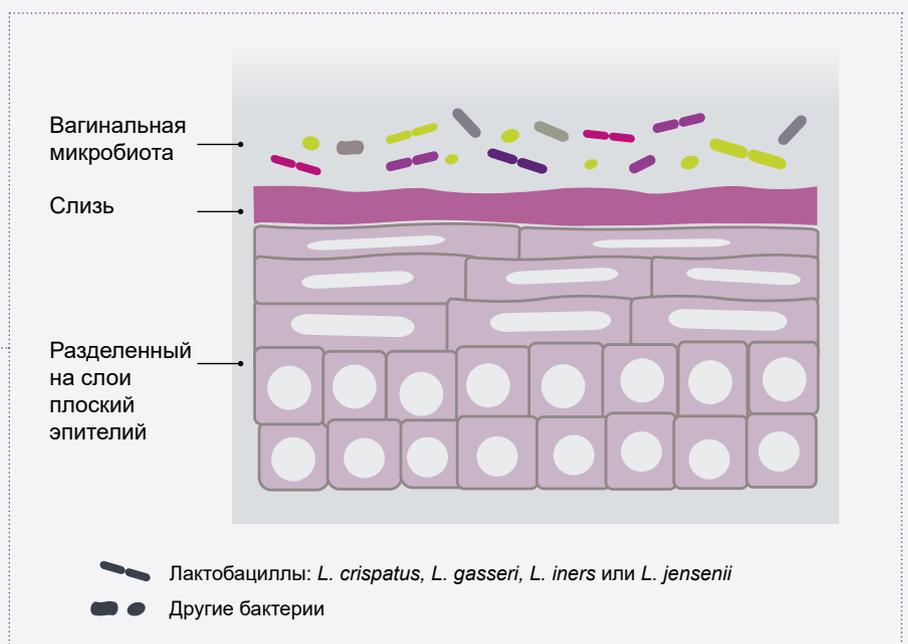
## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: КОГДА *G. VAGINALIS* ВЫТЕСНЯЮТ ЛАКТОБАЦИЛЛЫ

Несмотря на научные исследования, проводимые на протяжении более шестидесяти лет, этиология БВ остается неясной. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных, обосновывающих теорию дисбиоза, согласно которой доминирующие лактобациллы вытесняются полимикробным сообществом, состоящим из многочисленных родов бактерий (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* и др.). Действительно, *G. vaginalis* присутствует в составе микробиоты у 90% пациенток с наличием симптомов и у 45% здоровых женщин, тогда как виды лактобацилл выявляют у 70% внешне здоровых женщин и 40% пациенток, у которых имеются симптомы<sup>9</sup>. На этом основании было сделано предположение, что *G. vaginalis* является основным патогенным микроорганизмом при БВ. Однако это мнение оспаривается на протяжении длительного периода<sup>10</sup>, так как данная вирулентная бактерия также была обнаружена у девственниц

### НОРМАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА



BIOCODEX  
Microbiota Institute



<sup>8</sup> Gupta S et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019 Aug 23;136:103696.

<sup>9</sup> Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.

и сексуально активных женщин с нормальной вагинальной микробиотой. Иными словами, колонизация влагалища *G. vaginalis* не всегда приводит к БВ. Недавно было предложено объяснение, способное разрешить данное противоречие: существует не один, а как минимум тринадцать различных видов рода *Gardnerella*, и некоторые из них могут не быть патогенными. Высказано предположение о следующем механизме развития дисбиоза<sup>10</sup>: *G. vaginalis* при передаче половым путем размножается среди здоровой вагинальной микробиоты с преобладанием лактобацилл, таких, например, как *L. crispatus*. Такое размножение приводит к образованию биопленки — структуры, которая дополнительно защищает патогенный микроорганизм от перекиси водорода и молочной кислоты, выделяемых лактобациллами. *G. vaginalis* снижает окислительно-восстановительный потенциал вагинальной микробиоты и тем самым способствует сокращению популяции лактобацилл и доминированию строгих анаэробных бактерий, таких как *P. bivia* и *A. vaginae*. *G. vaginalis* и *P. bivia*, по всей вероятности, способствуют взаимному росту и распространению, причем первый микроорганизм обеспечивает аминокислоты, необходимые для второго, а второй — аммиак, требуемый для жизнедеятельности первого. Наконец, оба патогенных микроорганизма синтезируют фермент, который разрушает слизь в вагинальном эпителии, что способствует адгезии различных бактерий, связанных с БВ, таких как *A. vaginae*, и возможному развитию полимикробных инфекций.

### ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ: ПРОЛИФЕРАЦИЯ ГРИБОВ РОДА CANDIDA

Вульвовагинальный кандидоз может быть связан с дисбалансом вагинальной микробиоты в сочетании с размножением грибов рода *Candida*, в том числе *C. albicans* в 80–92% случаев<sup>11</sup> и в меньшей степени — *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*<sup>12</sup>. Считается, что применение антибиотиков (как местного, так и системного действия) является одним из основных факторов,



*Chlamydia trachomatis*

приводящих к вульвовагинальному кандидозу<sup>13</sup>. Очевидно, что сокращение численности определенных видов лактобацилл и других бактерий, которые контролируют пролиферацию и вирулентность дрожжевых грибов *Candida*, позволяет грибам, уже присутствующим во влагалище, размножаться и вызывать инфекцию. Для более подробной характеристики взаимодействия между вагинальной микробиотой и этими дрожжевыми грибами, а также для прояснения связи с возникновением и рецидивами вульвовагинального кандидоза необходимы дальнейшие исследования с использованием новых технологий секвенирования.



*Candida albicans*

### НОРМАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА: ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Вагинальная микробиота также играет важную роль в поддержании здорового состояния влагалища и в защите организма-хозяина от возможного заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Микробиота влагалища, характеризующаяся низким видовым разнообразием бактериальных сообществ и преобладанием лактобацилл (в частности, *Lactobacillus crispatus*), является главным фактором для поддержания здорового состояния влагалища, в то время как увеличение видового разнообразия, очевидно, связано со снижением устойчивости к дисбалансу и с более высокой восприимчивостью к ИППП, возбудителями которых могут быть вирус герпеса (БВ повышает риск герпетической инфекции — и наоборот), папилломавирус (повышение распространенности носительства и вероятности заражения вирусом папилломы человека, отсроченная элиминация, усугубление тяжести цервикальной интраэпителиальной дисплазии), ВИЧ (повышение риска заражения и передачи) и другие микроорганизмы (вызывающие гонорею, хламидиоз и трихомониаз)<sup>14</sup>.

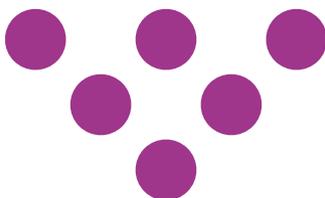
<sup>10</sup> Muzny CA et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2019 Sep 26;220(9):1399-1405.

<sup>11</sup> Ceccarani C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific Reports – Nature research*. 2019 9:14095

<sup>12</sup> Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015 42(6):905–927.

<sup>13</sup> Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Nov 9;21(11):44.

<sup>14</sup> Lewis FM et al. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):643-654.



### 3

# РЕГУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

Поскольку инфекции нижних отделов мочеполовых путей, по-видимому, тесно связаны с дисбиозом микробиоты мочевыводящего тракта или влагалища, предпринимаются попытки разработать методы терапии, направленные на регуляцию микробиоты с целью профилактики или даже излечения этих состояний.

## Область мочевыводящих путей: эффективность предстоит подтвердить в клинических исследованиях

Пробиотики и клюква — продукты, которые рассматривают как возможные средства, способные обеспечить видовое разнообразие микробиоты мочи, необходимое для поддержания ее равновесия, и снизить вероятность развития устойчивости бактерий к антибиотикам.

Свой потенциал в этом отношении продемонстрировали различные штаммы лактобацилл, хотя предстоит проведение дальнейших исследований.



Клюква *Vaccinium macrocarpon*

Использование популярных у пациентов альтернатив антибиотикотерапии направлено на предотвращение рецидивов и развития устойчивости к антибиотикам. Это соответствует рекомендациям органов здравоохранения, в том числе Haute Autorite de Sante (HAS) во Франции, которые призывают «применять антибиотики надлежащим образом, предотвращая формирование бактериальной устойчивости, которая может завести в терапевтический тупик»<sup>15</sup>. Для профилактики рецидивов ИМП, связанных с *E. coli*, можно использовать клюкву в форме проантоцианидинов в дозе 36 мг/сут<sup>16</sup>. Истощение микробиоты мочи у женщин, восприимчивых к ИМП, поднимает вопрос о том, возможно ли с помощью потребления пробиотиков снизить частоту ИМП. Идеальный пробиотик должен обладать способностью прикрепляться к клеткам, предотвращать и уменьшать адгезию патогенных микроорганизмов, секретировать кислоту (например, молочную), перекись водорода и бактерициды, способные подавлять рост патогенных микроорганизмов, не оказывать никаких неблагоприятных побочных эффектов (пробиотики должны быть неинвазивными, неканцерогенными и непатогенными), а также быть способным к образованию колоний, обеспечивающих формирование нормальной сбалансированной микробиоты<sup>17</sup>.

<sup>15</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/en/acute-simple-cystitis-cystitis-with-risk-of-complication-or-recurrent-cystitis-in-women](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/en/acute-simple-cystitis-cystitis-with-risk-of-complication-or-recurrent-cystitis-in-women), consulté le 23/01/2020

<sup>16</sup> Caron F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018 Aug;48(5):327-358.



*Lactobacillus*

Согласно литературным данным, доказана эффективность пробиотиков в лечении и профилактике урогенитальных инфек-

ций<sup>17</sup>. Продемонстрировано, что определенные лактобациллы (*L. rhamnosus*, *L. fermentum* и *L. reuteri*) оказывают по-

ложительный эффект при лечении инфекций мочевыводящих путей<sup>18</sup>. В исследованиях *in vitro* отмечено подавление роста *E. coli* некоторыми штаммами лактобацилл (*L. rhamnosus* и *L. plantarum*), обладающими антимикробной активностью в отношении этой бактерии<sup>19</sup>. Таким образом, растет количество данных, свидетельствующих о том, что пробиотики можно использовать в качестве первого шага в регуляции микробиоты мочи с целью снижения риска или лечения определенных инфекций мочевыводящих путей, поскольку данные препараты безопасны, переносятся лучше, чем антибиотики, и широко востребованы у пациентов<sup>17</sup>. Однако для получения убедительных доказательств профилактической и лечебной роли пробиотиков при инфекциях мочевыводящих путей необходимы дальнейшие клинические исследования с участием большого числа пациентов.

## Область влагалища: эффективность подтверждена

**В целях поддержания защитной флоры, в которой преобладают лактобациллы, начато использование местных или пероральных пробиотиков для профилактики или лечения вагинальных инфекций, а также проведено первое клиническое исследование по изучению трансплантации вагинальной микробиоты. Результаты оказались положительными.**

### ПРОБИОТИКИ: ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЙ И ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

Поскольку оптимальной вагинальной микробиотой считается та, в которой доминируют лактобациллы, совершенно закономерно, что вагинальные пробиотики содержат штаммы микроорганизмов этого рода — различные для каждого конкретного пробиотика (*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*). Результаты проведенного в начале 2019 г. обзора<sup>20</sup> 22 имеющих в продаже вагинальных про-

биотиков для местного применения продемонстрировали потенциал этих препаратов для профилактики и лечения БВ. При этом, однако, они оказались значительно менее перспективными с точки зрения профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза. Ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо серьезных проблемах безопасности. Пробиотические штаммы не были обнаружены во влагалище после окончания периода применения. Это позволяет предположить, что они неспособны к устойчивой колонизации среды.



<sup>17</sup> Akgül T et Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018 Sep;44(5):377-383.

<sup>18</sup> Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

<sup>19</sup> Mogna L et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl:S29-32.

<sup>20</sup> van de Wijgert J et Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*. 2019 Jul 12.

<sup>21</sup> Domig et al. Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics from human sources: an exemplary study. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):263-72.

<sup>22</sup> Laue C et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):35-50.



В дополнение к пробиотикам для местного применения повышается значение пероральных пробиотиков. В этой связи стоит упомянуть четыре (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. rhamnosus*) из 127 исследуемых штаммов вагинальных лактобацилл, поскольку *in vitro* они продемонстрировали способность к повышению кислотности среды, подавлению роста *G. vaginalis* и *C. albicans* и выживанию при транзите по желудочно-кишечному тракту<sup>21</sup>. Однако что можно сказать об эффективности *in vivo*? Употребление этих же четырех штаммов в составе йогуртового напитка пациентками с БВ (два раза в день в течение четырех недель) привело к 100-процентному восстановлению нормальной микробиоты (по критериям Амсея) по сравнению с 65-процентным восстановлением в группе плацебо<sup>22</sup>.

Помимо активности в отношении бактерий, также вызывает интерес активность пробиотиков в отношении дрожжевых грибов, в частности *C. albicans*. *Saccharomyces boulardii*, ранее уже применявшийся для профилактики и лечения кишечных инфекций, в про-

цессе нормальной жизнедеятельности выделяет каприновую кислоту, которая изменяет структуру *C. albicans*, снижая ее адгезивную способность, подавляя образование тяжей и препятствуя формированию биопленок<sup>23</sup>.

### **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ: МНОГООБЕЩАЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

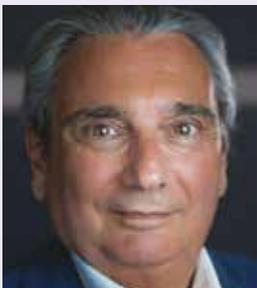
В октябре 2019 г. в *Nature Medicine* опубликованы результаты первого экспериментального исследования по изучению трансплантации влагалищной микробиоты от доноров в качестве альтернативного метода лечения у пяти пациенток с рецидивирующим БВ с на-

личием симптомов, не поддающихся терапии<sup>24</sup>. У четырех пациенток наблюдали полную длительную ремиссию (в некоторых случаях потребовавшую нескольких трансплантаций или даже смены донора), которая сохранялась до конца периода наблюдения (от 5 до 21 месяца после трансплантации), с заметным уменьшением тяжести симптомов, улучшением оценки по критериям Амсея и микроскопической морфологии вагинальных выделений, а также восстановлением микробиоты влагалища с преобладанием лактобацилл. Еще у одной пациентки ремиссия была неполной, и тем не менее нежелательных побочных эффектов не наблюдали. Исследователи рекомендовали дальнейшее изучение терапевтической эффективности трансплантации вагинальной микробиоты.

<sup>23</sup> Krasowska A et al. The antagonistic effect of *Saccharomyces boulardii* on *Candida albicans* filamentation, adhesion and biofilm formation. *FEMS Yeast Res.* 2009 Dec;9(8):1312-21.

<sup>24</sup> ev-Sagie A et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019 Oct 7.

ДОКТОР ЖАН-МАРК БОБОТ  
(JEAN-MARC BONBOT)



Доктор Жан-Марк Бобот — врач-инфекционист со специализацией в области диагностики и лечения урогенитальных инфекций. Возглавляет отдел по изучению инфекций, передаваемых половым путем, в Институте Альфреда Фурнье (Париж). Автор книг, предназначенных для широкой читательской аудитории, об инфекциях, передаваемых половым путем, и вагинальной микробиоте.

## ПОЛНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРСЕНАЛ: ТЕПЕРЬ ОН СОДЕРЖИТ СРЕДСТВА, СПОСОБНЫЕ ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА МИКРОБИОТУ

**Н**е переоцениваем ли мы значение микробиоты урогенитальной области?

В последние годы наше представление об урогенитальной микробиоте стало более определенным. Нам уже известно, что она может играть определенную роль в развитии инфекций, заболеваний мочевыводящих путей, связанных с менопаузой, и даже опухолей. Фактор урогенитальной микробиоты и ее нарушения следует учитывать при ведении пациентов, а пробиотики должны стать частью терапевтического арсенала. Разумеется, пробиотики — это не единственное наше оружие, однако следует признать их ключевую роль, поскольку противомикробные методы лечения не воздействуют на причину рецидива, которой является дисбиоз.

**Как вы думаете, какую роль сегодня могут играть пробиотики при лечении инфекций мочевыводящих путей?**

Инфекции мочевыводящих путей тесно связаны с дисбалансом в трех микробиотах: в микробиоте мочи, поскольку моча не является стерильной, в вагинальной микробиоте, с которой микробиота мочи имеет много общего, и в микробиоте кишечника, из которой проникают патогенные микроорганизмы, являющиеся возбудителями инфекций мочевыводящих путей (например, *E. coli*, которая перемещается из анальной области до преддверия влагалища и затем в мочевой пузырь).

**«Чем менее сбалансирована вагинальная микробиота, тем выше риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП)»**

Традиционную антибактериальную терапию целесообразно использовать при лечении единичных эпизодов ИМП. В тех случаях, когда речь идет о рецидивах ИМП (более четырех эпизодов в год), после исключения органических причин (например, опухоли мочевого пузыря) важно выяснить, есть ли у пациентки возможные признаки нарушения кишечной микробиоты (запор и т. д.) и/или микробиоты влагалища. Следует помнить, что вагинальная микробиота действует как защитный барьер между пищеварительной и мочевыводящей системами. Профилактика рецидива включает применение пероральных кишечных пробиотиков на протяжении от трех до шести месяцев в тех случаях, когда есть сопутствующий дисбиоз кишечной микробиоты, и/или вагинальных пробиотиков, в идеале предназначенных для интравагинального введения. Эти методы лечения можно сочетать с употреблением клюквы, которая способствует снижению содержания *E. coli* в мочевом пузыре.

### Что важно знать о вагинальных инфекциях?

Существует два типа вагинальных инфекций: эндогенные, возникающие в результате изменений в видовом составе микроорганизмов (бактерий или грибов), населяющих организм, и экзогенные, заражение которыми происходит при половых контактах.

Когда речь идет об эндогенных инфекциях, в случае единичного эпизода будет достаточно применения вагинальных суппозиторий с противогрибковым средством или антибиотиков. Однако при наличии риска рецидива необходимо лечение дисбиоза в течение нескольких месяцев с использованием гинекологических пробиотиков.

Пробиотики также играют роль в лечении экзогенных инфекций, поскольку чем менее сбалансирована вагинальная микробиота, тем выше риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и выше риск неблагоприятного исхода. Например, при наличии дисбиоза частота неуспешной полной эрадикации вируса папилломы человека в четыре-пять раз выше и наблюдается более быстрое прогрессирование злокачественной трансформации. Поэтому инфицированных женщин важно обследовать на наличие дисбаланса вагинальной микробиоты путем простого измерения кислотности среды (рН должен находиться в диапазоне от 3,5 до 4,5), а в тех случаях, когда рН превышает 4,5, — с последующим взятием и оценкой образцов выделений. При выявлении дисбаланса следует назначить пробиотики, прошедшие лабораторную оценку и одобренные для клинического применения.

Дисбиоз влагалища также повышает риск заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Несмотря на то что кислая среда, создаваемая лактобациллами, помогает уничтожить вирус, воспалительное состояние приводит к повышению содержания лимфоцитов, которые являются мишенью для ВИЧ.

### Наконец, каковы перспективы трансплантации вагинальной микробиоты?

На сегодняшний день опубликованы результаты более чем двадцати случаев трансплантации вагинальной микробиоты. Безусловно, эти результаты вызывают интерес, но они не являются окончательными. Идея лечения рецидивирующего бактериального вагиноза посредством трансплантации микробиоты по-прежнему вызывает беспокойство с точки зрения критериев отбора доноров, особенно в связи с тем, что отсутствие симптомов не означает сбалансированности микробиоты донора. Кроме того, неясны показания для реципиента. Вероятнее всего, через год-два станет известно, можно ли использовать трансплантаты вагинальной микробиоты в качестве средства последнего выхода. ●



Следите за нашими  
новостями  
на сайте

[bmi.biocodex.ru](http://bmi.biocodex.ru)



## Микробиота и урогенитальные инфекции

Инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, которые широко распространены у женщин, — наиболее частые типы инфекций нижних отделов мочеполовых путей. В области мочевыводящих путей инфекции обусловлены колонизацией патогенными микроорганизмами кишечного происхождения (чаще всего — *Escherichia coli*), которые в результате миграции попадают в мочевыводящие пути. В гинекологической области развитие инфекций связано с чрезмерным размножением бактерий (бактериальный вагиноз) или грибов (вульвовагинальный кандидоз). Эти женские урогенитальные заболевания обусловлены главным образом дисбиозом мочевыводящего тракта или влагалища. Мочевыводящие пути долгое время считались стерильной средой, но на самом деле они являются местом обитания специфической микробиоты. Дисбаланс этой микробиоты является фактором риска для развития ИМП, поскольку позволяет оппортунистическим бактериям колонизировать мочевой пузырь. Нормальная вагинальная микробиота, напротив, характеризуется низким видовым разнообразием с преобладанием одного или нескольких видов лактобацилл. В то время как вульвовагинальный кандидоз предположительно связан с дисбалансом вагинальной микробиоты, точная этиология бактериального вагиноза до сих пор неизвестна. Однако гипотеза о том, что дисбиоз способствует колонизации полимикробным сообществом (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* и др.), является наиболее правдоподобной.

Каким образом можно восстановить защитную микробиоту и поддерживать ее в нормальном состоянии? Какие проблемы, касающиеся применения перспективных методов терапии, нужно преодолеть? Возможно ли с помощью уже существующих методов предотвратить или даже вылечить некоторые инфекции нижних половых путей посредством регулирующего воздействия на микробные экосистемы? Цель этой статьи — описать современное состояние знаний по этим вопросам, а также обсудить и разъяснить значение пробиотиков (бактерий, дрожжей) для урогенитальной области.



**BIOCODEX**  
*Microbiota Institute*

[bmi.biocodex.ru](http://bmi.biocodex.ru)