

# Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом

А.В. Зайцев<sup>1,2</sup>, О.А. Арефьева<sup>1-3</sup>, Н.А. Сазонова<sup>1,2</sup>, В.Д. Мельников<sup>1,2</sup>, Ю.А. Ким<sup>1,2</sup>, А.А. Ширяев<sup>1,2</sup>, А.О. Васильев<sup>1-3</sup>, И.О. Грицков<sup>✉1</sup>, А.В. Говоров<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Пушкарь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Инфекции мочевыводящих путей остаются одной из актуальных проблем оказания квалифицированной медицинской помощи. Возбудители нозокомиальных инфекций становятся все более устойчивыми к используемым препаратам, в то время как темпы синтеза новых лекарственных средств уступают скорости развития антибиотикорезистентности. Рутинная и подчас эмпирическая профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей зачастую бывает неэффективной.

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. В исследование включены 75 пациенток, которые были распределены в 3 группы в соотношении 1:1:1. В основной группе применялись препарат для внутрипузырного введения на основе бактериофагов, а также ректальные свечи с бактериофагами; в группе контроля – только препарат для внутрипузырного введения на основе бактериофагов или ректальные свечи с бактериофагами. Всем пациенткам на 1–4-м визите проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи, а также анализ мочи методом полимеразной цепной реакции. Проведен анализ состояния пациентов в группах по динамике изменения основных клинических симптомов, данных валидизированных шкал оценки тазовой боли и urgency/частоты мочеиспускания и оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS), а также динамике изменения объективных параметров лабораторных исследований и возможного изменения чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам.

**Результаты.** Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 50,6 года. Во всех 3 группах при бактериологическом исследовании мочи отмечен преимущественный рост *Escherichia coli* ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл). В ходе проведенного исследования отмечены хорошая переносимость терапии, уменьшение клинической симптоматики, а также значительное снижение суммарного балла по данным шкалы оценки тазовой боли и urgency/частоты мочеиспускания и шкалы ACSS у всех пациенток.

**Заключение.** Возникновение большого количества устойчивых к различным антибиотикам микроорганизмов и их быстрое распространение в окружающей среде привело к росту научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения. Общая субъективная эффективность проводимой терапии в нашем исследовании составила более 80%, безопасность – 100%. Проведение дальнейших исследований позволит осуществить персонализированный подход к терапии инфекционных заболеваний органов мочевыделительной системы.

**Ключевые слова:** бактериофаги, антибиотикорезистентность, инфекции нижних мочевыводящих путей, рецидивирующий цистит, фаготерапия

**Для цитирования:** Зайцев А.В., Арефьева О.А., Сазонова Н.А., Мельников В.Д., Ким Ю.А., Ширяев А.А., Васильев А.О., Грицков И.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. Гинекология. 2021;23(6):578–585. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201286

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Грицков Игорь Олегович – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: grickoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4708-1683

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: zaitceandrew@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3044-1424

Арефьева Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: oksadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2309-2094

Сазонова Наталья Алексеевна – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: natsazonova@outlook.com; ORCID: 0000-0003-1673-1089

Мельников Владимир Дмитриевич – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: vladimir-m95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2403-4331

<sup>✉</sup>Igor O. Gritskov – Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: grickoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4708-1683

Andrei V. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3044-1424

Oksana A. Arefeva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital, Research Institute of Health Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0003-2309-2094

Natalia A. Sazonova – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1673-1089

Vladimir D. Melnikov – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2403-4331

# Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis

Andrei V. Zaitsev<sup>1,2</sup>, Oksana A. Arefeva<sup>1-3</sup>, Natalia A. Sazonova<sup>1,2</sup>, Vladimir D. Melnikov<sup>1,2</sup>, Yuriy A. Kim<sup>1,2</sup>, Arseniy A. Shiryaev<sup>1,2</sup>, Alexander O. Vasilyev<sup>1-3</sup>, Igor O. Gritskov <sup>1</sup>, Alexander V. Govorov<sup>1,2</sup>, Dmitry Yu. Pushkar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Urinary tract infections remain one of the urgent problems in the aspect of qualified medical care. The causative agents of nosocomial infections are becoming more and more resistant to the drugs used, while the rate of new drugs synthesis is lower than the rate of development of antibiotic resistance. Routine and empirical prevention of recurrent urinary tract infections is often ineffective.

**Aim.** To study the efficacy and safety of intravesical application of the drug based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis.

**Materials and methods.** A clinical study was carried out to study the efficacy and safety of the drug for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis. The study included 75 patients who were divided into 3 groups in a 1: 1: 1 ratio. In the main group, the drug for intravesical administration based on bacteriophages, as well as rectal suppositories with bacteriophages were used; in the control group – only a drug for intravesical administration based on bacteriophages or rectal suppositories with bacteriophages. On visits 1-4, all patients underwent a clinical blood test, general urine analysis, bacteriological urine analysis, as well as urine analysis by the polymerase chain reaction method. The analysis of the patients condition in groups was carried out according to the dynamics of main clinical symptoms changes, data from validated scales for assessing pelvic pain and urgency/frequency of urination and assessment of symptoms of acute cystitis (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS), as well as the dynamics of changes in objective parameters of laboratory studies and possible changes in sensitivity uropathogens to antibacterial drugs.

**Results.** The average age of the patients included in the study was 50.6 years. In all 3 groups, bacteriological examination of urine showed a predominant growth of *Escherichia coli* ( $3 \times 10^4$  CFU/ml). In the course of the study, there was a good tolerance to therapy, a decrease in clinical symptoms, as well as a significant decrease in the total score according to the pelvic pain scale and urgency/frequency of urination and the ACSS scale in all patients.

**Conclusion.** The emergence of a large number of microorganisms resistant to various antibiotics and their rapid spread in the environment has led to an increase in scientific interest in bacteriophage therapy as an alternative method of treatment. The overall subjective effectiveness of the therapy in our study was more than 80%, safety - 100%. Further research will allow for a personalized approach to the treatment of infectious diseases of the urinary system.

**Keywords:** bacteriophages, antibiotic resistance, lower urinary tract infections, recurrent cystitis, phage therapy

**For citation:** Zaitsev AV, Arefeva OA, Sazonova NA, Melnikov VD, Kim YuA, Shiryaev AA, Vasilyev AO, Gritskov IO, Govorov AV, Pushkar DYU. Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis. *Gynecology*. 2021;23(6):578–585. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201286

## Введение

Примерно каждая 2-я женщина в мире испытывает хотя бы один эпизод острого цистита, распространенность которого значительно различается в зависимости от возрастной группы. Так, например, в возрастной группе женщин до 20 лет распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП) составляет 8%, а в группе пациенток от 21 до 29 лет – 12%. Данный показатель в конкретной подгруппе можно объяснить сравнительно более высокой сексуальной активностью, которая считается одним из основных факто-

ров риска развития ИМП. В возрастной группе 35–65 лет наблюдается снижение ИМП, а у женщин старше 65 лет, наоборот, показатели распространенности увеличиваются и составляют примерно 20%, что делает эту подгруппу особенно уязвимой для ИМП [1].

В ряду ИМП особое место занимает хронический рецидивирующий цистит, для которого основными критериями являются наличие как минимум 3 обострений за последний год или не менее 2 случаев за последние 6 мес. Период обострения хронического цистита чаще всего сопровождается

**Ким Юрий Александрович** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: dockimyura@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6390-3408

**Ширяев Арсений Александрович** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: eschief2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0680-9460

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: alexvasilyev@me.com; ORCID: 0000-0001-5468-0011

**Говоров Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: dr.govorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3299-0574

**Пушкар Дмитрий Юрьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог, рук. клиники урологии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: pushkardm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6096-5723

**Yuriy A. Kim** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6390-3408

**Arseniy A. Shiryaev** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-0680-9460

**Alexander O. Vasilyev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital, Research Institute of Health Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0001-5468-0011

**Alexander V. Govorov** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3299-0574

**Dmitry Yu. Pushkar** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6096-5723

учащенными urgentными позывами к мочеиспусканию, наличием микро- или макрогематурии, боли над лоном и внизу живота, ноктурии и/или недержания мочи. С патофизиологической точки зрения ИМП может проявляться как рецидивирующая инфекция, которая соответствует неполному удалению возбудителя и возникает в течение 14 дней после завершения лечения, или как повторное инфицирование, проявляющееся спустя 14 дней после завершения лечения. В целом 90% рецидивов классифицируется как повторные инфекции [2]. Примерно у 30% пациентов наблюдается рецидив менее чем через 4 мес после перенесенной ИМП, а примерно у 5% пациенток из общего числа ежегодно бывает несколько эпизодов хронического рецидивирующего цистита [3]. Риск рецидива ИМП у женщин 18–39 лет без хронических заболеваний в течение 6 мес составляет 24% [4].

Женщины считаются более уязвимыми для развития ИМП, чем мужчины, из-за близости наружного отверстия уретры к анальному отверстию, что создает определенные предпосылки для миграции уропатогенной кишечной палочки. Кроме того, женская уретра короче мужской, что еще больше способствует проникновению патогенов в мочевой пузырь [5]. Частота полового акта, частая смена партнеров, использование диафрагм или спермицидов также связаны с возникновением ИМП [6]. По мнению D. Scholes и соавт. [7], к другим факторам риска в равной степени могут быть отнесены раннее начало эпизодов ИМП и наличие ИМП в анамнезе у матери. Риск развития рецидивных ИМП у женщин перименопаузального периода связан главным образом с наличием дефицита эстрогенов, приводящего к сдвигу в составе микробиоты и ряду дисфункциональных нарушений (недержание мочи, пролапс гениталий и/или наличие остаточной мочи после мочеиспускания) [8].

Проведение антибактериальной терапии, основанной на идентификации возбудителя, на протяжении долгого периода времени является «золотым стандартом» лечения ИМП. В исследовании, проведенном X. Albert и соавт., продемонстрировано, что антибиотики на 85% снижают частоту симптоматических ИМП по сравнению с плацебо [9]. На сегодняшний день отмечается общемировая тенденция роста антибиотикорезистентности, в том числе и в России, что предопределяет рост научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения [10].

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в комплексной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом.

### Материалы и методы

В период с июня по октябрь 2021 г. на кафедре урологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» нами проведено клиническое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов (производство ООО НПЦ «МикроМир», Россия) в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. На осуществление исследования получено одобрение Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №03 заседания от 18.03.2021). Основными задачами данного исследования явились оценка терапевтической эффективности внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в комплексной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом в сравнении со свечами ректальными, содержащими набор бактериофагов, а также оценка безопасности применения и возможные по-

бочные эффекты препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов.

В исследование были включены 125 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: «хронический рецидивирующий цистит» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – N30.2). Согласно критериям включения (пациентки с 2 эпизодами рецидивирующего цистита в течение последних 6 мес или 3 эпизодами в течение последнего года; наличие  $\geq 10^4$  КОЕ/мл уропатогенов и чувствительных уропатогенов к бактериофагам) и невключения в окончательный пул больных вошли 75 пациенток, которые были рандомизированы в основную и 2 контрольные группы в соотношении 1:1:1.

Пациентки 1-й (основной) группы получали лечение препаратом внутрипузырного введения на основе бактериофагов из расчета: 2 инстилляций (50 мл раствора) в неделю в течение 12 нед, а также ректальные свечи с бактериофагами 1 раз в день в течение 1-й недели, затем по 1 свече 2 раза в неделю. Пациентки 2-й (контрольной) группы получали лечение препаратом внутрипузырного введения на основе бактериофагов из расчета: 2 инстилляций (50 мл раствора) в неделю в течение 12 нед. Пациентки 3-й (контрольной) группы получали лечение препаратом с бактериофагами в виде ректальных свечей из расчета: по 1 свече 1 раз в день в течение 1-й недели, затем по 1 свече 2 раза в неделю.

В ходе проведения инстилляций использовался одноразовый стерильный катетер Нелатона №14 Ch, а препарат на основе бактериофагов вводился внутрипузырно после обработки наружного отверстия уретры антисептическим раствором.

Оценка эффективности предусматривала определение первичных и вторичных критериев:

- 1) сравнительной оценки состояния пациентов в группах по динамике изменений основных клинических симптомов, а именно: выраженности болевого симптома (боли в нижних отделах живота при мочеиспускании), дизурических симптомов (учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), жжение при мочеиспускании;
- 2) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших различные схемы терапии бактериофагами, по динамике изменения данных шкалы симптомов тазовой боли, urgency/частоты мочеиспускания (PUF);
- 3) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших терапию бактериофагами, по динамике изменения данных шкалы оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score –ACSS);
- 4) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших терапию бактериофагами, по динамике изменения объективных параметров лабораторных исследований (общего анализа мочи, микробиологического исследования мочи);
- 5) оценки возможного изменения чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам (вторичный критерий эффективности).

Оценка безопасности предусматривала анализ нежелательных и серьезных нежелательных явлений по данным физического обследования, лабораторного обследования (общий анализ крови, анализ мочи), регистрации жизненно важных функций (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений и температуры тела).

Всем пациентам перед введением исследуемого препарата, а также спустя 14, 30 и 90 дней терапии проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи с определением чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальному препарату

**Таблица 1. Сравнение показателей основной и контрольных групп, полученных в ходе исследования**

Table 1. Comparison of parameters in the main and control groups obtained during the study

Показатель		Визиты			
		1-й	2-й	3-й	4-й
<i>Основная группа</i>					
Шкала PUF	Оценка симптомов	10,3	7,6	5,8	5,8
	Оценка беспокойства	4,9	3,9	2,6	2,7
	Общая оценка	15,2	11,5	8,4	8,5
Шкала ACSS	Динамика		2,2	1,72	1
	Типичные симптомы	6,9	5,17	2,88	3,13
	Дифференциальные симптомы	1,4	0,83	0,5	0,52
	Качество жизни	2,88	2,08	1,17	1,48
<i>Контрольная группа 1</i>					
Шкала PUF	Оценка симптомов	10,4	8,2	6	6,3
	Оценка беспокойства	5,3	4,1	2,8	3,4
	Общая оценка	15,7	12,3	8,8	9,7
Шкала ACSS	Динамика		2,1	1,72	2
	Типичные симптомы	6,2	5	3,4	3,16
	Дифференциальные симптомы	0,72	0,72	0,4	0,96
	Качество жизни	3,56	2,28	1,28	1,48
<i>Контрольная группа 2</i>					
Шкала PUF	Оценка симптомов	12,9	10	8,3	7,4
	Оценка беспокойства	6,1	5,3	4,7	4,6
	Общая оценка	19	15,3	13	12
Шкала ACSS	Динамика		2,2	1,72	2
	Типичные симптомы	8,8	6,23	4,70	4,23
	Дифференциальные симптомы	1,31	0,85	0,77	0,62
	Качество жизни	4,64	2,42	2,23	1,62

и бактериофагам, а также бактериологический анализ мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления возбудителей.

Объективная эффективность оценивалась по наличию в бактериологическом анализе мочи роста патогенной микрофлоры в клинически значимом титре ( $\geq 10^3$  КОЕ/мл), а также определению уропатогенной микрофлоры путем проведения бактериологического анализа мочи при помощи ПЦР. При наличии роста патогенной микрофлоры на 1-м и отсутствии на 4-м визите динамика, бесспорно, оценивалась как положительная. При отсутствии роста патогенной микрофлоры на 1-м визите и наличии роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на 4-м визите динамика оценивалась как условно положительная ввиду доказанной спрочирированной персистенции уропатогенов. При наличии постоянной персистенции патогенных микроорганизмов на всех визитах, но с динамикой снижения титра уропатогенов к 4-му визиту динамика также оценивалась как условно положительная.

Общая продолжительность исследования составила 12 нед. Анализ статистических данных проведен при помощи MS Excel.

## Результаты

Средний возраст пациенток, включенных в 1 и 2-ю группу, составил по 49 лет, в 3-ю группу – 50,6 года. В ходе проведения исследования 38 (76%) пациенток обучены методике аутокатетеризации.

Температура тела на момент введения препарата, а также через 24 и 72 ч после введения исследуемого препарата не превышала референсных значений.

Проведенный бактериологический анализ мочи пациенток показал преимущественный рост *Escherichia coli* в клинически значимом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) на 1–2-м визите с постепенным уменьшением до клинически незначимых титров ( $\leq 10^3$  КОЕ/мл) на момент прохождения 3–4-го визита, а также рост *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* и микстинфекций в клинически значимом титре ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл) на 1–2-м визите, в большинстве случаев с динамикой с постепенного уменьшения до клинически незначимых титров ( $\leq 10^3$  КОЕ/мл) на момент прохождения 3–4-го визита.

Наше исследование продемонстрировало, что чувствительность бактериологического анализа мочи составила 66,7%, в то время как чувствительность ПЦР-диагностики мочи – 80%. Таким образом, анализ ИМП на основе ПЦР не уступает традиционному посеву мочи для выявления значимых уропатогенов у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом, а также демонстрирует свое преимущество, что сопоставимо с данными мировых исследований [11].

Результаты анализа мочи при помощи ПЦР показали, что динамика бактериологического исследования в процессе применения бактериофагов оказалась положительной в 18,7% и условно положительной в 81,3% случаев.

Микробиологическая эффективность оценивалась после завершения курса фаготерапии. В большинстве случаев оценка результатов терапии показала элиминацию возбудителя и снижение титра уропатогенной флоры в биологическом материале на 2–3 порядка и более, что свидетельствует о наличии микробиологической эффективности фаготерапии при хроническом рецидивирующем цистите.

Также у пациенток с полирезистентностью к антибиотикам на 4-м визите мы отметили появление чувствительности уропатогенов к некоторым антибактериальным препаратам, что в дальнейшем, безусловно, расширит возможности терапии больных хроническим рецидивирующим циститом с полирезистентностью к противомикробным препаратам.

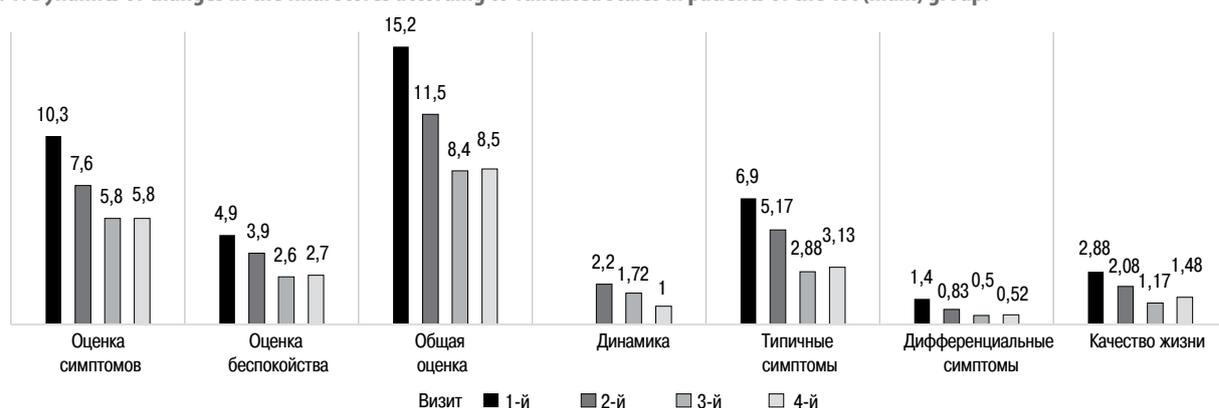
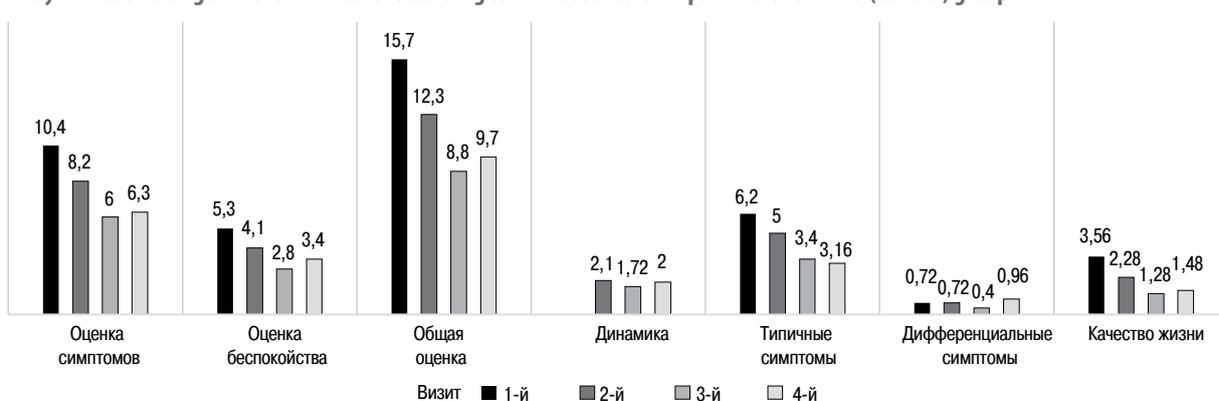
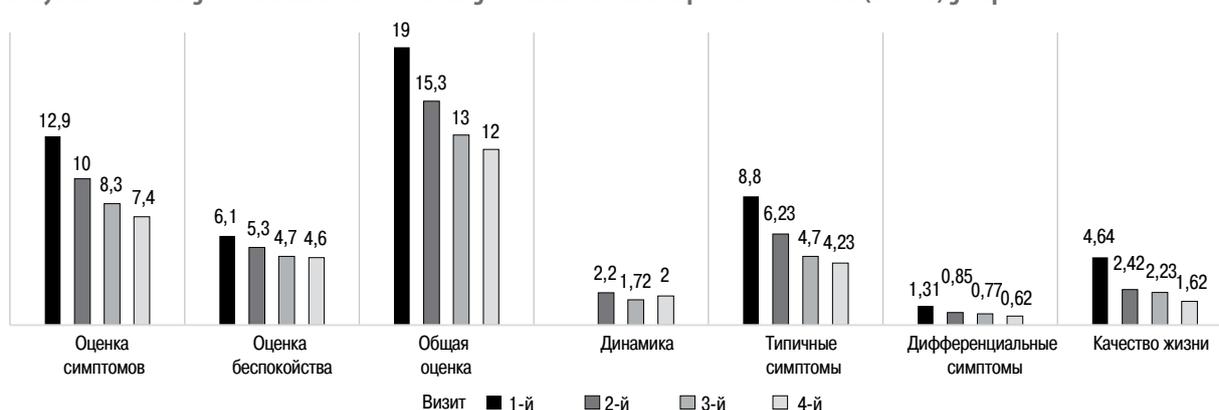
Вероятнее всего, персистенция уропатогенов на фоне терапии препаратами на основе бактериофагов проявилась за счет влияния бактериофагов на биопленку, а в дальнейшем именно этот факт обеспечит изменение чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам как вторичный критерий эффективности.

В ходе проведенного исследования отмечены хорошая переносимость терапии, а также уменьшение клинической симптоматики во всех 3 группах пациенток. Суммарный балл по шкале PUF (3 группы пациенток) на 1-м визите составил 16,6 с последующей тенденцией к уменьшению до 10 баллов на 4-м визите. Суммарный балл типичных и дифференциальных симптомов по шкале ACSS на 1-м визите составил 7,3 и 1,16 соответственно, в то время как на 4-м визите данные показатели составили 3,55 и 0,71 балла соответственно. Суммарная оценка динамики изменения состояния в ходе проводимой терапии при контрольном посещении по данным шкалы ACSS (3 группы пациенток) – 2,17 балла на 2-м визите, на 4-м – 1,5 балла. Суммарный балл качества жизни по шкале ACSS (3 группы пациенток) на 1-м визите составил 3,69, на 4-м визите – 1,5. Сравнение основных показателей представлено в табл. 1; динамика изменения суммарного балла по данным валидированных шкал представлена на рис. 1–3.

Комплаентность терапии составила 89, 90 и 94% для 1, 2 и 3-й группы соответственно.

## Обсуждение

По мнению S. Lee и соавт. [12], прежде чем рассматривать вопрос о назначении антибиотиков с целью профилактики рецидивных ИМП, следует по возможности использовать

**Рис. 1. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 1-й (основной) группы.****Fig. 1. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 1st (main) group.****Рис. 2. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 2-й (контрольной) группы.****Fig. 2. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 2nd (control) group.****Рис. 3. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 3-й (контрольной) группы.****Fig. 3. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 3rd (control) group.**

альтернативные методы, даже несмотря на то, что доказательная база для многих из них часто ограничена. Часто обсуждаемая стратегия – повышенное потребление жидкости. В рандомизированном исследовании, проведенном Т. Hooton и соавт., подтверждено, что повышенное потребление воды пациентами является эффективным методом предотвращения рецидива цистита у женщин в перименопаузе [13].

Сексуальная активность, а также использование с целью контрацепции презервативов, диафрагм или внутриматочных средств, покрытых спермицидами, такими как ноноксинол, значительно увеличивают риски развития ИМП [14].

Продукты из клюквы, доступные в различных формах, являются традиционно популярным методом профилак-

ки рецидивирующих ИМП, главным механизмом действия которых является ингибирование адгезии уропатогенов к уроэпителиальным клеткам [15]. Клинические исследования, оценивающие эффективность продуктов из клюквы, часто ограничены недостаточной выборкой, отсутствием слепых контрольных групп и дизайном исследования [16–18]. Кроме того, лекарственная форма и дозировка значительно различаются между группами исследований, что затрудняет выбор того или иного препарата.

Другим антиадгезивным препаратом является D-манноза, которая применяется перорально и часто хорошо переносится. Манноза практически не метаболизируется в организме человека, при приеме внутрь не влияет на

углеводный обмен. Манноза экскретируется в мочу и связывается с адгезинами уропатогенной кишечной палочки, препятствуя дальнейшей ее адгезии к уротелию и развитию инфекционно-воспалительного процесса [19]. В рандомизированном клиническом исследовании применение D-маннозы продемонстрировало эффективность, сопоставимую с приемом нитрофурантоина, что, безусловно, представляет собой потенциально безопасную и эффективную альтернативу [20].

Внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата способствует уменьшению бактериальной адгезии, восстановлению поврежденной поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря. В плацебо-контролируемом исследовании R. Damiano и соавт. сообщается о снижении частоты рецидивирующих ИМП с 4,99 до 0,56 эпизода в год ( $p < 0,001$ ) и абсолютного риска возникновения на 77% через 12 мес наблюдения у 28 пациентов по сравнению с группой плацебо [21].

Популярным профилактическим методом является использование хлоргексидина, однако чрезмерная интимная гигиена может нарушить физиологическую микрофлору влагалища и связанную с ней устойчивость к колонизации потенциальными уропатогенами [22]. В дополнение к местным дезинфицирующим средствам пероральный прием метенамина был оценен в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающим его эффективность с профилактической эффективностью триметоприма. Пациенты получали метенамин или триметоприм не менее 6 мес; результат оценен через 12 мес после начала профилактики. У 65% пациентов в обеих группах лечения (28 из 43 в группе метенамина, 30 из 46 в группе триметоприма) отмечен рецидив ИМП ( $p = 0,98$ ) [23]. Одним из часто применяемых средств являются листья толокнянки. В клиническом исследовании проанализировано влияние листьев толокнянки и корней одуванчика в течение 30 дней по сравнению с плацебо у 57 пациентов с рецидивирующими ИМП. Через 12 мес ни у одного из пациентов в исследуемой группе не отмечено рецидивов, тогда как в группе плацебо данный показатель составил 23% [24]. Эффективность другого препарата на растительной основе, состоящего из трав настурции (*Tropaeoli majoris herba*) и корней хрена (*Armoracia rusticanae radix*), исследовалась при участии 174 пациенток. Женщины были случайным образом рандомизированы для лечения антибактериальным препаратом или плацебо в течение 90 дней с последующим наблюдением в течение 12 мес. Согласно протоколу, среднее количество ИМП составляло 0,43 против 0,77 ( $p = 0,035$ ) [25].

В двух небольших исследованиях была доказана эффективность вагинальных препаратов на основе эстрогена в снижении частоты рецидивирующих ИМП у женщин в постменопаузе [26, 27]. Механизм действия эстрогенов заключается в положительном влиянии на микрофлору влагалища. В более крупное исследование, оценивающее эффективность вагинального пессария с эстрогеном по сравнению с ежедневной профилактикой нитрофурантоином, была включена 171 женщина постменопаузального периода с ИМП. В группе пациенток, применявших нитрофурантоин, эффективность оказалась выше (0,8 против 2 эпизодов ИМП пациенто-год;  $p \leq 0,0003$ ). Ограничением данного исследования может быть использование сравнительно низкой дозировки (0,5 мг эстриола) [28].

В ряду иммуноактивной профилактики следует отметить препарат OM-89 (Uro-Vaxom®), являющийся лиофилизатом бактериального лизата 18 штаммов кишечной палочки. Проведенный метаанализ, оценивающий данные пяти ран-

домизированных клинических исследований, показал, что иммунотерапия снижает частоту рецидивов до 65% в течение 6–12 мес после лечения по сравнению с плацебо [29]. Иммунная стимуляция также доступна в виде вакцины под названием StroVac®, одобренной для длительного профилактического лечения ИМП. Она содержит 109 инактивированных патогенов 5 видов (*E. coli*, *Morganella morganii*, *P. mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*). В недавно опубликованном исследовании 173 пациентам предложена вакцинация StroVac® или 3-месячная терапия нитрофурантоином 100 мг 1 раз в день в течение 3 мес. В общей сложности 124 пациента выбрали StroVac®, а 49 – нитрофурантоин, что соответствует показателям ответа 86,8% против 91,8% соответственно ( $p = 0,22$ ). Побочные эффекты (в основном диарея) зарегистрированы у 2,3% против 18,4% [30].

### Применение бактериофагов

Бактериофаги используются для лечения бактериальных инфекций с начала прошлого века, однако их применение ограничено в основном некоторыми центрами в России, Грузии, Польше, Бельгии и Швейцарии. Фаги можно вводить местно или перорально в виде коктейлей или монотерапии; также их можно сочетать с приемом антибиотиков. С появлением устойчивости к антибиотикам клинический и научный интерес к лечению фагами постепенно вернулся, и в многочисленных исследованиях сообщается о сравнительно высокой эффективности бактериофагов при сравнительно небольшом числе (или полном отсутствии) побочных эффектов, связанных с лечением [31, 32]. Используя коммерчески доступный коктейль из фагов Puorhage (R-022600), L. Leitner и соавт. оценили лечение ИМП в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Всего в исследование были включены 113 пациентов с ИМП, рандомизированных для внутрипузырного введения фагового коктейля, плацебо или курса антибиотиков в течение 7 дней. В целом 28 пациентов получали фаговый коктейль по крайней мере 1 раз. Авторы предположили, что титры фагов в коктейле были недостаточно высокими и дополнительно разбавлены посредством внутрипузырного введения, в результате чего разницы в ответе на лечение по сравнению с группой плацебо не отмечено [33].

Активное внедрение в клиническую практику полногеномного секвенирования и методов культивирования, безусловно, внесло существенный вклад в изучение микроорганизмов, тем не менее на многие вопросы так и не найдены ответы. В отличие от микробиоты желудочно-кишечного тракта, полости рта или влагалища мочевого пузыря имеет на порядок меньше микробного биоматериала, в связи с чем в метагеномных исследованиях вирома мочи чаще применяется амплификация перед секвенированием [34]. Методы амплификации эффективны в увеличении вирусного геномного материала, однако не лишены недостатка [35]. Выбор метода сбора мочи является не менее обсуждаемой темой. Исследователям приходится находить баланс между инвазивностью процедуры и чистотой полученного образца, поскольку в образцах опорожненной мочи обычно выявляют присоединение вагинальной микробиоты [36]. Напротив, катетеризованная моча имеет более низкую вероятность загрязнения [37]. Вместе с тем ряд авторов относят к проблемам полномасштабного изучения фагов в урологии риск потенциального присутствия в образцах мочи, собранной вручную, вульвовагинальных бактерий и бактерий с поверхности рук пациента и/или персонала больницы [38–40]. По мнению A. Moustafa и соавт., в настоящий момент необходимо секвенировать намного больше образцов мочи, чтобы определить, существует ли, как в кишечнике, сообщество основных фагов

в мочевом пузыре или уретре [41]. Знание сообществ фагов и их роли в поддержании микробиоты мочевыводящих путей является важным шагом в разработке новых стратегий лечения инфекций мочевых путей.

### Заключение

От ИМП страдают женщины всех возрастов, вне зависимости от этнической принадлежности, социального статуса, уровня образования и сексуальной ориентации. Наличие ИМП существенно снижает качество жизни, нарушает повседневную деятельность, психическое здоровье и влечет значительные финансовые затраты.

Препараты на основе бактериофагов доказали свою безопасность и эффективность при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, а также для профилактики обострений. Полученные обнадеживающие результаты способствуют более быстрому внедрению фаготерапии в клиническую практику. Верификация возбудителя ИМП позволяет производить препараты, содержащие фаги, прицельно действующие на бактерии, что делает данные разработки наиболее актуальными в эру антибиотикорезистентности. Существующие и перспективные исследования по изучению бактериофагов позволяют увеличить производство инновационной продукции на территории Российской Федерации.

Фаговая терапия имеет потенциал для борьбы с устойчивыми к антибиотикам бактериальными инфекциями. Критически важным для эффективных и надежных стратегий фаговой терапии является знание полезной микробиоты. В идеале фаговая терапия не должна влиять на полезные микроорганизмы. В отличие от антибиотиков широкого спектра действия фаги могут работать узконаправленно на конкретный патоген.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, соглашение №19-15-00379.

**Funding source.** The study was supported by the Russian Science Foundation, contract No. 19-15-00379.

### Литература/References

- Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73-9. DOI:10.1097/QCO.0000000000000228
- Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):91-9. DOI:10.1093/clinids/22.1.91
- Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173:1281-7. DOI:10.1097/01.ju.0000155596.98780.82
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1194-205. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010170
- Magistro G, Marcon J, Schubert S, et al. Pathogenese der harnwegsinfektion ein update. *Der Urologe.* 2017;56(6):720-7. DOI:10.1007/s00120-017-0391-7
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New Engl J Med.* 1996;335(7):468-74. DOI:10.1056/NEJM199608153350703
- Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010;184(2):564-9. DOI:10.1016/j.juro.2010.03.139
- Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1600-1. DOI:10.1086/313528
- Albert X, Huertas I, Pereiro II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004:CD001209. DOI:10.1002/14651858.CD001209.pub2
- Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:25-34. DOI:10.1016/j.jgar.2018.11.004
- Wojno KJ, Baunoch D, Luke N, et al. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology.* 2020;136:119-26. DOI:10.1016/j.urology.2019.10.018
- Lee SJ, Choe HS, Na YG. Guidelines of the Korean association of urogenital tract infection and inflammation: recurrent urinary tract infection. *Urogenit Tract Infect.* 2017;12(1):7. DOI:10.14777/uti.2017.12.1.7
- Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1509-15. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4204
- Finh SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and escherichia coli urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol.* 1996;144(5):512-20. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a008958
- Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios.* 1988;55(224-225):173-81.
- Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):143-50. DOI:10.1016/j.mayocp.2011.10.006
- Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2011;171(14):1270-8. DOI:10.1001/archinternmed.2011.306
- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751-4. DOI:10.1001/jama.1994.03510340041031
- Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gynecol.* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2020.05.048
- Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84. DOI:10.1007/s00345-013-1091-6
- Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urology.* 2011;59(4):645-51. DOI:10.1016/j.eururo.2010.12.039
- Interdisziplinäre S3 Leitlinie: epidemiologie, diagnostik, therapie, prevention und management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener harnwegsinfektionen bei erwachsenen patienten. *AWMF-Register-Nr. 043/044 2017 (Version 1.1-2).*
- Botros C, Lozo S, Iyer S, et al. Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J.* 2021. DOI:10.1007/s00192-021-04849-0
- Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Curr Ther Res.* 1993;53(4):441-3. DOI:10.1016/S0011-393X(05)80204-8
- Albrecht U, Goos K-H, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoracia rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of

- patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2415-22. DOI:10.1185/030079907X233089
26. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med.* 1993(329):753-6. DOI:10.1056/NEJM199309093291102
27. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1072-9. DOI:10.1016/s0002-9378(99)70597-1
28. Raz R, Colodner R, Rohana Y, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1362-8. DOI:10.1086/374341
29. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6. DOI:10.1016/s0924-8579(02)00106-1
30. Nestler S, Grüne B, Schilchegger L, et al. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(11):2267-72. DOI:10.1007/s11255-021-02987-4
31. Clarke AL, Soir S de, Jones JD. The safety and efficacy of phage therapy for bone and joint infections: a systematic review. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2020;9(11):795. DOI:10.3390/antibiotics9110795.
32. Gibb BP, Hadjiargyrou M. Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):234-44. DOI:10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2
33. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):427-36. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30330-3
34. Bao Y, Al KF, Chanyi RM, et al. Questions and challenges associated with studying the microbiome of the urinary tract. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):33. DOI:10.21037/atm.2016.12.14
35. Yilmaz S, Allgaier M, Hugenholz P. Multiple displacement amplification compromises quantitative analysis of metagenomes. *Nat Methods.* 2010;7(12):943-4. DOI:10.1038/nmeth1210-943
36. Panek M, Cipic Paljetak H, Baresic A, et al. Methodology challenges in studying human gut microbiota – effects of collection, storage, DNA extraction and next generation sequencing technologies. *Sci Rep.* 2018;8(1):5143. DOI:10.1038/s41598-018-23296-4
37. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(5):407-12. DOI:10.1097/GCO.0000000000000298
38. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2015;6:14. DOI:10.3389/fmicb.2015.00014
39. Malki K, Shapiro JW, Price TK, et al. Genomes of gardnerella strains reveal an abundance of prophages within the bladder microbiome. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166757. DOI:10.1371/journal.pone.0166757
40. Miller-Ensminger T, Garretto A, Brenner J, et al. Bacteriophages of the urinary microbiome. *J Bacteriol.* 2018;200(7):e00738-17. DOI:10.1128/JB.00738-17
41. Moustafa A, Li W, Singh H, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep.* 2018;8(1):4333. DOI:10.1038/s41598-018-22660-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU