

# Опыт применения комплексного антибактериального и обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме у женщин, перенесших различные инструментальные и лечебно-диагностические манипуляции

А.О. Васильев<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Сазонова<sup>1</sup>, В.Д. Мельников<sup>1</sup>, А.Ф. Габдуллин<sup>1</sup>, А.В. Зайцев<sup>1,3</sup>, А.А. Ширяев<sup>1,3</sup>, Ю.А. Ким<sup>1,3</sup>, Е.А. Прилепская<sup>1,3</sup>, Д.Ю. Пушкар<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ [kalinina@outlook.com](mailto:kalinina@outlook.com)

## Аннотация

Во время распространения бактериальных инфекций с широкой лекарственной устойчивостью потенциал существующих антибактериальных препаратов значительно снижается. Медицинское сообщество ищет возможности рационального использования антибактериальных препаратов, разработки новых средств, а также использования альтернативного лечения данных инфекций.

**Цель.** Оценка эффективности применения комплексного антибактериального и обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме при выполнении различных инструментальных исследований и лечебно-диагностических процедур с целью минимизации риска инфекционных осложнений со стороны органов мочевыделительной системы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 235 женщин в возрасте от 18 до 75 лет, проходивших лечение в ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», а также в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» в период с сентября 2019 по январь 2020 г. Всем пациенткам основной группы (n=120) в ходе манипуляции применен разработанный препарат на основе бактериофагов, в контрольной (n=115) – гель для местного применения на основе хлоргексидина дигидрохлорида и лидокаина гидрохлорида. Всем пациенткам до манипуляции, а также спустя 10 дней проводился бактериологический анализ мочи на наличие микрофлоры. Оценка эффективности выполнялась на основании полученных лабораторных данных, а также по данным визуальной аналоговой шкалы выраженности болевого синдрома.

**Результаты.** Ни у одной из пациенток основной группы не отмечено непереносимости, побочных явлений и аллергических реакций разработанного препарата на основе бактериофагов. Бактериологический анализ мочи, полученной до проведения манипуляции в обеих группах, показал отсутствие клинически значимых титров патогенных бактерий, в то время как спустя 1 нед после манипуляции количество титров патогенных бактерий ( $10^4$  и более) значительно больше в контрольной группе ( $p>0,04$ ). У пациенток основной группы частота развития дизурических явлений была ниже по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование показало хорошую переносимость разработанного препарата и его клиническую эффективность в снижении числа симптомов бактериурии; выраженность болевого синдрома после перенесенной манипуляции была также сравнительно ниже в основной группе пациенток. Проведение мультицентровых исследований с включением большего числа пациентов в перспективе позволит уменьшить экономические затраты, связанные с лечением пациентов, за счет сокращения числа случаев внутрибольничной инфекции и снижения послеоперационного койко-дня.

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

**Для цитирования:** Васильев А.О., Сазонова Н.А., Мельников В.Д. и др. Опыт применения комплексного антибактериального и обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме у женщин, перенесших различные инструментальные и лечебно-диагностические манипуляции. Пинекология. 2020; 22 (3): 42–48. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200199

Original Article

## The experience of using a bacteriophages-based complex antibacterial and analgesic drug in gel formulation in women who underwent various instrumental and diagnostic and treatment interventions

Alexander O. Vasilyev<sup>1,2,3</sup>, Natalia A. Sazonova<sup>1</sup>, Vladimir D. Melnikov<sup>1</sup>, Amir F. Gabdullin<sup>1</sup>, Andrei V. Zaitsev<sup>1,3</sup>, Arseniy A. Shiryaev<sup>1,3</sup>, Yuriy A. Kim<sup>1,3</sup>, Elena A. Prilepskaya<sup>1,3</sup>, Dmitry Yu. Pushkar<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ [kalinina@outlook.com](mailto:kalinina@outlook.com)

## Abstract

During the spread of bacterial infections with extensive drug resistance, the potential of existing antibacterial drugs is significantly reduced. The medical community is seeking opportunities for the rational use of antibacterial drugs, the development of new drugs, as well as the use of alternative treatments for these infections.

**Aim.** The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the use of a complex antibacterial and analgesic drug based on bacteriophages in gel form during various instrumental studies and diagnostic procedures in order to minimize the risk of the urinary system infections complications.

**Materials and methods.** The study included 235 women aged 18 to 75 years who underwent treatment at the Moscow State Clinical Hospital named after Spasokukotsky and in the clinic of urology of Moscow State University of Medicine and Dentistry from September 2019 to January 2020. During the manipulation, all patients of the main group (n=120) used a developed preparation based on bacteriophages, and in the control group (n=115), a topical gel based on chlorhexidine dihydrochloride and lidocaine hydrochloride was used. All patients before the manipulation, as well as 10 days after the manipulation, underwent bacteriological analysis of urine. Efficiency assessment was carried out on the basis of laboratory data obtained, as well as according to the visual analogue scale of the pain syndrome severity.

**Results.** None of the patients in the main group showed intolerance, side effects and allergic reactions of the developed drug based on bacteriophages. Bacteriological analysis of urine received before manipulation in both groups showed the absence of clinically significant titers of pathogenic bacteria, while 1 week after manipulation the number of titers of pathogenic bacteria ( $\geq 10^4$ ) was significantly higher in the control group ( $p > 0.04$ ). In patients of the main group, the incidence of dysuria was lower compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The study showed good tolerance of the developed drug and its clinical effectiveness in reducing the number of symptomatic bacteriuria; severity of pain after undergoing manipulation was relatively lower in the main group of patients. Conducting multicenter studies with the inclusion of a larger number of patients in the future will reduce the economic costs associated with treating patients by reducing the number of cases of nosocomial infections and reducing postoperative time spent by patients in the hospital.

**Key words:** bacteriophages, antibiotic resistance, urinary tract infections, bacteriophage therapy.

**For citation:** Vasilyev A.O., Sazonova N.A., Melnikov V.D. et al. The experience of using a bacteriophages-based complex antibacterial and analgesic drug in gel formulation in women who underwent various instrumental and diagnostic and treatment interventions. Gynecology. 2020; 22 (3): 42–48. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200199

## Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одни из наиболее часто встречаемых инфекций в практике врачей. ИМП – это воспалительная реакция эпителия мочевыводящих путей (уротелия) в ответ на инвазию бактерий, сопровождающаяся пиурией и бактериурией [1]. Данный термин следует отличать от бактериурии, который означает наличие бактерий в моче без клинических проявлений, и от пиурии – увеличения количества лейкоцитов в моче вследствие воспалительного ответа уротелия на бактериальную инвазию [2]. Во время акта мочеиспускания патогены вымываются из мочевыводящих путей, однако женская уретра шире и короче мужской, что позволяет бактериям быстрее достигать мочевого пузыря, вызывая воспаление слизистой. Ежегодно около 150 млн женщин страдают от ИМП. Так, почти каждая 2-я переносит хотя бы один эпизод ИМП в течение жизни. Социальная значимость данной проблемы высока, а затраты на лечение этой категории больных составляют миллиарды долларов ежегодно [3].

Фактором риска развития ИМП является не только пол, но и также возраст. Уменьшение количества лактобактерий в связи с дефицитом их основного питательного вещества гликогена во влагалище приводит к увеличению pH и как следствие – к дисбиозу и размножению вагинальной патогенной микрофлоры [4]. Симптомы вагинальной атрофии и урогенитальных расстройств в настоящее время объединяют под одним термином – «гениоуринарный менопаузальный синдром», который является распространенной проблемой и встречается более чем у 50% женщин в постменопаузе [5]. Рецидивирующие ИМП снижают качество жизни, увеличивают нагрузку на систему здравоохранения, а также способствуют росту антибиотикорезистентности.

Инвазивные методы обследования, такие как цистоскопия, – дополнительный риск развития ИМП. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи, характеризуется особой устойчивостью к антибактериальным препаратам, применяемым для элиминации возбудителя. Наиболее распространенными среди возбудителей нозокомиальной инфекции считаются *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., для обозначения которых существует специальная аббревиатура ESKAPE – «исчезающие» от действия антибиотиков [6]. В России резко возросла доля бактериальных инфекций, вызванных мультирезистентными (MDR) и экстремально резистентными (XDR) микроорганизмами, устойчивыми хотя бы к одному представителю из 3 групп антибиотиков или представителям всех, кроме 1 и 2-го классов антимикробных препаратов [7]. Эрадикация данных возбудителей затруднена или невозможна, меры профилактики осложнений не всегда эффективны.

На многие вопросы лечения и профилактики в связи с высокой устойчивостью бактериальных агентов к антимикробным препаратам ответы не найдены. Возбудители инфекций становятся все более устойчивыми к используемым в настоящее время препаратам, лекарства для борьбы с ними не разрабатываются в достаточных масштабах. Темпы синтеза альтернативных средств по борьбе с микроорганизмами уступают развитию антибиотикорезистентности.

Использование бактериофагов (фагов) в качестве терапевтических средств для лечения бактериальных инфекций началось задолго до первого клинического примене-

ния антибиотика, но открытие антибиотиков широкого спектра действия в 1940-х годах быстро затмило и вытеснило использование фаготерапии в большинстве стран мира. Фаготерапия продолжала развиваться в некоторых странах Восточной Европы, России и Грузии [8, 9]. Но только недавно медицинское сообщество, столкнувшись с проблемой широкой лекарственной устойчивости к антибиотикам, обратило пристальное внимание на фагопрофилактику и фаготерапию [10].

По характеру взаимодействия все бактериофаги разделяют на вирулентные (литические) и умеренные (лизогенные) фаги. Бактериофаг характеризуется наличием белковой оболочки и генетического материала – одноцепочечной или двуцепочечной нуклеиновой кислоты. Благодаря ферментам на конце имеющегося у него хвоста он растворяет оболочку и инъецирует свою нуклеиновую кислоту в клетку-хозяина, где использует генетический метаболизм хозяина, чтобы реплицировать свой генетический материал. Поверхностные рецепторы фагов высокоспецифичны, поэтому фаги способны паразитировать только в определенном виде микроорганизмов, тем самым почти не влияют на нормальную микрофлору, в отличие от антибиотиков. Фаговый коктейль является наиболее перспективным альтернативным подходом в лечении бактериальных инфекций [11].

С 2019 г. на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» совместно с ООО НПЦ «Микромир» в рамках реализации гранта Российского научного фонда (соглашение №19-15-00379) ведется активная работа по разработке и внедрению в клиническую практику нового антибактериального и обезболивающего препарата в гелевой форме на основе бактериофагов для профилактики инфекции органов мочевыделительной системы при проведении лечебных и диагностических манипуляций. Благодаря наличию в составе разрабатываемого препарата нескольких видов бактериальных вирусов с литической активностью по отношению к конкретному патогенному микроорганизму и существенно отличающихся друг от друга по специфике взаимодействия с чувствительной клеткой существенно снижена вероятность формирования фагорезистентных штаммов возбудителей ИМП [11].

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности и безопасности применения комплексного антибактериального обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме у женщин в ходе проведения различных инструментальных исследований и лечебно-диагностических процедур, а также профилактики катетерассоциированных ИМП.

## Материалы и методы

В период с сентября 2019 по январь 2020 г. нами проведено проспективное сравнительное исследование с включением 235 пациенток, из которых 138 находились на стационарном лечении в урологическом, гинекологическом, общетерапевтических отделениях, а также в отделениях интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого»; 97 пациенток проходили амбулаторное лечение в университетской клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Критериями включения в наш случай явились пациентки, которым планировалось выполнение инструментальных эндовезикальных манипуляций с лечебной и/или диагностической целью (цистоскопия, уродинамическое исследование, трансуретральная резек-

	Основная группа (n=120)	Контрольная группа (n=115)
Средний возраст, лет	65,7±1,9	66,3±1,6
<i>Амбулаторное лечение</i>		
Пациентки, перенесшие цистоскопию (в том числе с целью удаления мочеочечникового стента или контрольную цистоскопию спустя 3 мес и более после оперативного лечения по поводу рака мочевого пузыря)	47	50
<i>Стационарное лечение</i>		
Пациентки, которым уретральный катетер установлен с целью контроля за диурезом	10	12
Пациентки, перенесшие оперативное лечение:		
• стентирование (катетеризация) мочеочечника	18	14
• трансуретральная резекция мочевого пузыря	19	15
• пластика цистоцеле и/или ректоцеле (в том числе с использованием синтетического протеза)	14	13
• установка синтетической петли	12	11

Группы пациенток, проходивших амбулаторное лечение	До манипуляции	После манипуляции	
	ВАШ, баллы	ВАШ, баллы	
		1 сут	3 сут
Основная группа	3,1±0,5	3,0±0,2	2,7±0,3
Контрольная группа	3,3±0,4	3,5±0,6	3,4±0,2

ция мочевого пузыря по поводу образования мочевого пузыря, стентирование – или катетеризация – мочеочечников); критерии исключения: наличие у пациенток нейрогенных расстройств мочевого пузыря, прием уросептиков (в том числе растительного происхождения), наличие в течение календарного месяца, предшествующего данному исследованию, урогенитальной инфекции или инвазивного вмешательства на органах мочевыделительной системы, аллергических реакций и/или непереносимости какого-либо из компонентов разрабатываемого средства. Всем пациенткам основной группы (n=120) во время проведения инструментальных исследований (цистоскопия) и лечебно-диагностических процедур (дренирование мочевого пузыря уретральным катетером) применен антибактериальный и обезболивающий препарат на основе бактериофагов в гелевой форме. Пациенты, у которых в ходе выполнения указанных инструментальных исследований и эндоскопических манипуляций использовался гель местного применения на основе хлоргексидина дигидрохлорида и лидокаина гидрохлорида, составили группу контроля (n=115). В обеих группах гель вводился интрауретрально после обработки наружного отверстия уретры дезинфицирующим раствором. Для инстиляции в каждом случае применяли по 10 мл препарата. Основные и дополнительные данные пациенток представлены в табл. 1.

Всем пациенткам основной (n=47) и контрольной группы (n=50), проходившим амбулаторное лечение, до проведения цистоскопии, а также спустя 10 дней выполнен бактериологический анализ мочи. В группах больных, проходивших стационарное лечение (n=73 для основной и 65 для контрольной группы соответственно) бактериологический анализ мочи осуществлен до дренирования мочевого пузыря, а также через 10 дней после удаления уретрального катетера. Полученные образцы мочи в течение 1,5 ч доставлялись в больничную лабораторию для проведения стандартной процедуры определения морфологических типов выделенных культур, их концентрации и чувствительности к антибактериальным препаратам и бактериофагам. За диагностически значимый титр выделенных патогенных бактерий в 1 мкл исследованной мочи принят титр  $10^3$  КОЕ/мл и выше. Помимо этого всем пациенткам, проходившим амбулаторное лечение, проводили регистрацию выраженности болевого синдрома с использова-

нием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли до манипуляции, а также спустя 1 и 3 сут после выполнения манипуляций по данным телефонного опроса. Пациенткам, перенесшим оперативное лечение, регистрация выраженности болевого синдрома не проводилась ввиду сложного дифференцирования конкретного источника болевого синдрома.

Описательная статистика и обработка результатов проведенных исследований, а также расчет показателей положения, разброса и ширины распределения выполнены в программе SPSS Statistics с использованием первичного и вторичного статистического анализа данных. Выбраны и рассчитаны статистические критерии на основании информации о результатах наблюдений основной и контрольной групп пациенток. Методом сравнения средних результатов выявлена зависимость между обозначенными параметрами и способом лечения. В качестве статистической величины для подтверждения достоверности критериев использована количественная характеристика случайности в виде p-значения.

## Результаты

Бактериологический анализ мочи, полученной до установления проведения инструментальных исследований в группе больных, проходивших амбулаторное лечение (n=97), показал отсутствие клинически значимых титров патогенных бактерий, что в нашем случае объяснено корректной селекцией пациенток на этапе включения в исследование. В группе больных, проходивших стационарное лечение (n=138), в ходе бактериологического анализа выявлен преимущественный рост *Escherichia coli* в титре  $10^4$  КОЕ/мл и выше соответственно. Спустя 1 нед после манипуляции количество титров патогенных бактерий ( $10^4$  и более) было значительно больше в контрольной группе ( $p>0,04$ ). Выраженность болевого синдрома у пациенток до и после проведения манипуляций представлена в табл. 2.

В результате собственных клинико-экспериментальных исследований установлено, что гелевый состав разработанного препарата обеспечивает надежную фиксацию средства на слизистой мочеиспускательного канала, способствует оптимальному и ровному распределению препарата при проведении лечебно-диагностических процедур и манипуляций. Гель не проводит электричество и обеспечивает

хороший оптический обзор при выполнении трансуретральных процедур. Водорастворимый прозрачный гель обеспечивает четкий оптический обзор при различных эндоскопических процедурах. Выраженность болевого синдрома после выполнения манипуляций, ровно как и частота дизурических явлений (как одно из проявлений симптоматической катетерассоциированной инфекции), после удаления уретрального катетера была ниже в основной группе ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Использование бактериофагов для лечения бактериальных инфекций предложено французско-канадским ученым Феликсом Д'Эрелем еще в 1917 г., однако в широкой клинической практике бактериофаги не применялись ввиду ограниченной информации об их эффективности и безопасности. Возникновение большого количества устойчивых к различным антибиотикам бактериальных инфекций и их быстрое распространение в окружающей среде привело к росту научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения. Наряду с этим анализ научных работ позволил выявить множество не связанных с антибактериальной терапией методов профилактики ИМП.

**Препараты на основе клюквы.** Сок из клюквы или ее таблетированная форма широко используются и применяются для профилактики ИМП. Механизм действия включает ингибирование бактериальной адгезии к уроэпителиальным клеткам за счет содержания в клюквенном соке проантоцианидинов А-типа [12]. Когда адгезия блокируется, бактериям не удается проникнуть на поверхность слизистой оболочки мочевыводящих путей. К примеру, в исследовании, проведенном I. Singh и соавт., в группе пациентов, которые получали экстракт клюквы в течение 12 нед, отмечено значимое снижение бактериальной адгезии по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Также отмечалось снижение pH мочи и предотвращение симптомов ИМП, таких как дизурия, бактериурия и пиурия [13]. Вместе с тем не все исследователи придерживаются этой точки зрения. Часть из них считают, что эффективность клюквенных продуктов все еще остается противоречивой, поскольку снижает риск ИМП только в ограниченной популяции, например у здоровых небеременных пациенток и пациенток с уретральным катетером, установленным после гинекологических операций [14].

## Фитотерапия

Одним из альтернативных, неантибиотических подходов к лечению ИМП, одобренным во многих странах, является применение препарата на основе корней любии

стока и листьев розмарина. Препарат обладает мочегонным, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным и нефропротективным свойствами, а также считается безопасным для применения как при беременности, так и кормлении грудью [15]. P. Miotla и соавт. провели оценку эффективности растительного препарата в профилактике ИМП у женщин с высоким риском, проходящих комплексные уродинамические исследования. Авторы пришли к выводу, что профилактика ИМП после комплексных уродинамических исследований с помощью фитопрепарата может быть хорошей альтернативой антибиотикам, назначаемым таким женщинам после исследования, поскольку не выявили статистически значимой разницы в заболеваемости ИМП между 2 исследуемыми группами [16]. F. Wagenlehner и соавт. отмечено, что при использовании растительного препарата наблюдалось меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея и боль в животе, но в сравнении с применением фосфомицина триметалола чаще возникало осложнение в виде пиелонефрита (в основном в первые дни терапии) [17].

**Пробиотики.** Известно, что влагалище является потенциальным резервуаром для бактерий, вызывающих ИМП. Изменения в микробиоте влагалища, обусловленные уменьшением количества колоний *Lactobacillus* spp., связаны с повышенным риском ИМП. Известно, что такие факторы, как антибактериальная терапия, изменение гормонального статуса женщины в период менопаузы, использование контрацептивов неизбежно ведут к изменению качественного и количественного состава микробиоты влагалища, тем самым создается условие для активного деления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [18]. Основным аргументом в пользу применения пробиотиков для профилактики и лечения ИМП является тот факт, что их действие нацелено на поддержание нормальной микрофлоры влагалища. В работах по сравнению эффекта перорального применения пробиотиков и триметоприм-сульфаметоксазола выявили явное снижение рецидивов ИМП у пациентов с неосложненными ИМП. Более того, пробиотики не повышали антибиотикорезистентность микрофлоры в отличие от триметоприм-сульфаметоксазола [19].

Существуют и другие точки зрения. Например, в обзоре E. Schwenger и соавт. не зафиксировано существенной пользы от применения пробиотиков по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, хотя сами авторы не исключают влияния на результаты плохой методологической отчетности небольших исследований [20]. Таким образом, пробиотики безопасны с точки зрения возникновения устойчивости к антибиотикам и могут иметь и другие преимущества за счет повторной колонизации влагалища

**Деликатное  
решение  
интимных  
вопросов**



# ФАГОГИН

**Комплексное средство  
с бактериофагами активно подавляет  
рост патогенных бактерий**

Средство интимной гигиены применяется для восстановления биоценоза влагалища, улучшения качества слизистой оболочки интимной сферы и мочевыводящих путей, что препятствует развитию неприятных ощущений и симптомов таких заболеваний и состояний как: **БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ • ВАГИНИТ • ВУЛЬВИТ • ВУЛЬВОВАГИНИТ**

НПЦ «Микромир»:

107031, Россия, Москва, Нижний Кисельный пер., 5/23, стр. 1

8 495 625 32 65 (корпоративным клиентам)

[www.micromir.bio](http://www.micromir.bio)

лактобациллами, однако, прежде чем рекомендовать их в качестве альтернативы антибиотикам, необходимо проведение более обширных исследований [21].

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).** Патолофизиология воспаления при ИМП основывается на повышенной выработке простагландинов. Поскольку НПВП могут ингибировать биосинтез простагландинов, они могут быть полезны для облегчения симптомов ИМП [22]. В двойном слепом многоцентровом исследовании I. Gaguog и соавт. женщины с симптомами ИМП рандомизированы в группы, получавшие либо фосфомицина трометамол (3 г однократная доза; 243 проанализированных случая), либо ибупрофен (400 мг 3 раза в день в течение 3 дней; 241 проанализированный случай). В исследовании включены только пациенты без риска и осложняющих факторов. При этом 2/3 из группы ибупрофена выздоровели без приема антибиотиков, но имели значительно большее время проявления симптомов ИМП, тогда как у большего числа из группы, применявшей ибупрофен, было осложнение в виде пиелонефрита (для сравнения: 5 случаев в группе ибупрофена и 1 в группе фосфомицина трометамол) [23]. Однако исследовательская группа J. Vleisdom и соавт. провела 6-месячное ретроспективное наблюдение пациентов, сравнивая эффективность антибиотиков и НПВП. Результаты работы не выявили отрицательного влияния симптоматической терапии на пациентов с точки зрения рецидива и пиелонефрита после 28-го дня и до 6 мес после участия в исследовании. Тем не менее установлено, что у пациентов с предшествующей ИМП в анамнезе значительно чаще возникали рецидивы: пиелонефрит возник у 2 человек из группы, принимавшей антибиотиков, и у 1 – из группы, принимавшей НПВП [24]. Множественные сравнения применения НПВП и антибиотиков в контрольных группах привели к выводу о возможности эффективного использования НПВП в качестве начальной терапии при пристальном наблюдении за пациентом. Это обусловлено высоким риском прогрессирования ИМП на фоне смазанной клинической картины при применении НПВП [25].

**D-манноза.** Слизистая оболочка мочевыводящих путей представлена переходным эпителием. Она состоит условно из 3 слоев клеток: базальные – имеют связь с базальной мембраной; черепичные – промежуточная зона; фасеточные – поверхностные клетки, обладающие гликопротеиновыми комплексами, которые препятствуют адгезии бактерий. D-манноза – это моносахарид, который обычно присутствует в метаболизме человека и играет важную роль, особенно в гликозилировании некоторых белков. Предполагаемый механизм действия при ИМП – ингибирование бактериальной адгезии к клеткам уротелия. Эксперименты *in vitro* показали, что D-манноза связывает и блокирует адгезин FimH, который расположен на концах фимбрий 1-го типа кишечных бактерий. Во время бактериальной колонизации FimH связывается с углеводсодержащими гликопротеиновыми рецепторами в эпителии мочевыводящих путей. Поскольку он сходен по структуре с сайтом связывания уротелиальных рецепторов гликопротеина, D-манноза действует как конкурентный ингибитор бактериальной адгезии; в достаточной концентрации в моче D-манноза вызывает насыщение адгезинов FimH и препятствует связыванию бактерий с уротелиальными рецепторами. Важно отметить, что антиадгезивный эффект маннозы зависит от конфигурации молекулы. Только D-изомер и  $\alpha$ -аномер ( $\alpha$ -D-манноза) могут связывать и блокировать адгезин FimH. Поскольку основная масса клинических исследований по применению моносахарида проведена на животных, эффективность применения D-маннозы для профилактики ИМП у людей необходимо дополнительно исследовать [26].

**Эстрогены.** Исследования показывают, что антимикробная профилактика эффективна для снижения риска рецидивирующих ИМП у женщин, но может привести к лекарственной устойчивости как возбудителей, так и местной флоры. Именно поэтому в целях профилактики ИМП стараются избегать их применения. Известно, что эстро-

ген является гормоном, который отвечает не только за регуляцию женской репродуктивной системы, но и за стимуляцию пролиферации лактобацилл, снижение pH влагалища и уменьшение колонизации влагалища бактериями семейства *Enterobacteriaceae* [27]. Эстроген усиливает антимикробную способность уротелия, ингибирует размножение бактерий и, укрепляя целостность эпителия, препятствует проникновению бактерий в более глубокие уровни уроэпителия. Стимуляция механизмов, контролируемых эстрогеновым фоном, особенно полезна для женщин в постменопаузальном периоде с низким уровнем гормона, которые страдают от ИМП. Стоит отметить, что системный прием эстрогенов считается неэффективным и связан с побочными эффектами: болезненностью молочных желез, вагинальным кровотечением. Поэтому более предпочтительным является локальная гормональная поддержка [28]. Однако разработан оральный агонист эстрогена оспемифен, системное действие которого минимизировано. Он предназначен для лечения диспареунии средней и тяжелой степени из-за вульвовагинальной атрофии и не оказывает значительного неблагоприятного воздействия на молочные железы, костную или сердечно-сосудистую систему пациентов [29]. Следовательно, оспемифен может стать новым многообещающим препаратом для профилактики ИМП у пациентов в постменопаузе. К сожалению, в настоящее время нет достоверных данных о возможности профилактики ИМП при приеме оспемифена.

**Витамины.** Прием витамина С (аскорбиновой кислоты) часто считается неантибиотической профилактикой для ИМП. Есть 2 изученных механизма действия аскорбиновой кислоты – подкисление мочи и бактериостатический эффект, опосредованный восстановлением нитратов мочи до активных оксидов азота [30]. Однако в исследовании Foxman и Shi показана слабая связь между потреблением витамина С и снижением риска развития ИМП.

Витамин D также рекомендуется в качестве добавки для профилактики ИМП, что основано на его функции индуктора антибактериальных врожденных иммунных реакций. Он оказывает влияние на фагоцитарную способность нейтрофилов, увеличивая их подвижность [31]. O. Hertting и соавт. в опытах на мышах показывают, что у животных с низким уровнем витамина D в сыворотке крови выявлено больше бактерий в мочевом пузыре, а цитокиновый ответ на инвазию *E. coli* нарушен. В сравнении с группой мышей с поддержкой витамином D они более подвержены восходящей инфекции. Авторы высказывают предположение, что витамин D может защищать уротелий от реорганизации цитоскелета клеток, вызванной бактериями [32]. Эффективность витамина D в отношении профилактики ИМП у людей не доказана.

**Иммунотерапия.** Бактериальные лизаты используются при лечении ИМП, они способны стимулировать иммунную систему человека посредством активации дендритных клеток (производных моноцитов) с образованием антител и цитокинов [33]. Одним из таких препаратов является оральный иммуностимулятор (ОМ-89), лиофилизированный препарат мембранных белков из 18 различных уропатогенных штаммов *E. coli* [34]. Эффективность данного препарата доказана в 5 рандомизированных исследованиях, частота возникновения ИМП была значительно ниже в группе пациентов, принимающих ОМ-89. Другой – ExPEC4V (О-антиген *E. coli* в форме внутримышечной биконъюгатной вакцины, содержащей О-антигены 4 серотипов *E. coli*). Существуют также препараты на основе лизатов нескольких групп бактерий. Одним из представителей такого рода препаратов является сублингвальный спрей, состоящий из инактивированных бактерий – *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *E. faecalis*. Все препараты, содержащие компоненты бактерий, оказывают стимуляцию иммунной системы, тем самым усложняют рост патогенной флоры, снижают вероятность развития ИМП. Однако длительность приема препаратов делает пациентов менее приверженными данному виду терапии. Существующие препа-

раты не активны в отношении агрессивной нозокомиальной флоры.

## Заключение

Терапия бактериофагами является эффективным и безопасным способом борьбы с бактериальными инфекциями у женщин в ходе проведения различных инструментальных исследований и лечебно-диагностических процедур. Большинство фагов имеют специфический спектр хозяев, что приводит к уничтожению целевых патогенных бактерий, в то время как большинство синтетических антибиотиков, обладающих более широким спектром активности, могут приводить к возникновению супер- и микст-инфекций. В отличие от антибиотиков фаги нетоксичны для микрофлоры человека. Существующие ограничения широкого внедрения бактериофаготерапии в клиническую практику носят подчас технический характер. Каждый бактериофаг должен быть соответствующим образом охарактеризован и лицензирован, прежде чем его можно будет использовать. К счастью, быстрое совершенствование технологий секвенирования генома обеспечивает безопасность фагов, используемых в терапии бактериальных инфекций. Следующая проблема – узкий диапазон применения, однако и этому ограничению можно противодействовать путем использования разработанных и улучшенных наборов из нескольких фагов – фаговых коктейлей. Принципиальным отличием разработанного комплексного антибактериального и обезболивающего препарата в гелевой форме на основе бактериофагов от уже существующих является то, что в его составе включено более 50 видов бактериофагов (титры по Аппельману 10–8 – 10–9; т.е. фаги с доказанной высокой активностью в отношении условно-патогенных бактерий), лизирующие патогены наиболее часто встречающихся патогенных бактерий, что снизит вероятность смены возбудителя ИМП при его наличии. При этом благодаря наличию нескольких видов бактериальных вирусов с литической активностью по отношению к конкретному патогенному микроорганизму и существенно отличающихся друг от друга по специфике взаимодействия с чувствительной клеткой будет полностью исключено формирование фагорезистентных штаммов возбудителей ИМП.

Работа выполнена при поддержке РНФ, соглашение №19-15-00379.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Literature/References

1. Колонтарев К.Б. Обзор клинических рекомендаций по лечению острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2015; 3: 6–14.  
[Kolontarev K.B. *Obzor klinicheskikh rekomendatsii po lecheniiu ostroi neoslozhnennoi infektsii nizhnikh mochevykh putei. Effektivnaya farmakoterapiia.* 2015; 3: 6–14 (in Russian).]
2. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol* 2015; 42 (1): 17–28.
3. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183 (Suppl 1.):S1–4.
4. Лоран О.Б., Снякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М.: МИА, 2008.  
[Laurent O.B., Sinyakova L.A., Kosova I.V. *Recurrent urinary tract infections. Algorithm for diagnosis and treatment.* Moscow: MIA, 2008 (in Russian).]
5. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014; 17 (1): 3–9. DOI: 10.3109/13697137.2013.871696
6. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res Int* 2016; p. 1–8.
7. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeru-*

- ginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19 (1): 37–41.  
[Eidel'shtein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu. et al. *Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Pseudomonas aeruginosa v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia "Marafon" 2013–2014. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiia.* 2017; 19 (1): 37–41 (in Russian).]
8. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as Potential New Therapeutics to Replace or Supplement Antibiotics. *Trends Biotechnol* 2010; 28: 591–5.
  9. Miedzybrodzki R, Hoyle N, Zhvaniya F et al. Current Updates from the Long-standing Phage Research Centers in Georgia, Poland and Russia. In *Bacteriophages*; Harper, D., Abedon, S., Burrowes, B., Eds.: Springer: Cham, Switzerland, 2018; p. 1–31.
  10. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*; U.S. Department of Health and Human Services, CDC: Atlanta, GA, USA, 2019.
  11. Ширяев А.А., Васильев А.О., Зайцев А.В. и др. Перспектива применения бактериофагов в урологической практике. *Урология.* 2019; 6: 131–6.  
[Shiriaev A.A., Vasil'ev A.O., Zaitsev A.V. et al. *Perspektiva primeneniia bakteriofagov v urologicheskoi praktike. Urologiia.* 2019; 6: 131–6 (in Russian).]
  12. Howell AB, Reed JD, Kreuger CG et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; 66: 2281–91. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.022
  13. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1379–86. DOI: 10.1007/s11255-016-1342-8
  14. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V et al. Are high proanthocyanidins key to Cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytother Res* 2015; 29: 1559–67. DOI: 10.1002/ptr.5427
  15. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol* 2013; 5: 39–46.
  16. Miotla P, Wawrysiuk S, Naber K et al. Should we always use antibiotics after urodynamic studies in high-risk patients? *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1607425. DOI: 10.1155/2018/1607425
  17. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre non-inferiority phase III trial. *Urol Int* 2018; 101: 327–36. DOI: 10.1159/000493368
  18. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol Spectr* 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
  19. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172: 704–12. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777
  20. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for Preventing Urinary Tract Infections in Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2
  21. Gupta V, Nag D, Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: how promising is the use of probiotics? *Indian J Med Microbiol* 2017; 35: 347–54. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_292
  22. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 (3A): 2S–8S. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)00203-9
  23. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
  24. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmie-Mann G et al. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: fol-low-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01.
  25. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017; 359: j4784. DOI: 10.1136/bmj.j4784
  26. Altarac S, Papes D. Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 2014; 113: 9–10.

27. Perrotta C, Aznar M, Mejia R et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008: CD005131.
28. Hickling DR, Nitti VW. Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol* 2013; 15: 41–8.
29. Simon JA, Altomare C, Cort S et al. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27: 14–23.
30. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L et al. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide* 2001; 5: 580–6. DOI: 10.1006/niox.2001.0371
31. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of Vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e1121–4.
32. Hertting O, Lüthje P, Sullivan D et al. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0180810. DOI: 10.1371/journal.pone.0180810
33. Schmidhammer S, Ramoner R, Holtl L et al. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. *Urology* 2002; 60: 521–6. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01767-3
34. Magistro G, Stief CG. Vaccine development for urinary tract infections: where do we stand? *Eur Urol Focus* 2019; 5: 39–41. DOI: 10.1016/j.euf.2018.07.034

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУ НИИОЗММ, врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0001-5468-0011

**Сазонова Наталья Алексеевна** – клинический ординатор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kalinina@outlook.com; ORCID: 0000-0003-1673-1089

**Мельников Владимир Дмитриевич** – клинический ординатор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-2403-4331

**Габдуллин Амир Фаилевич** – клинический ординатор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-9989-7879

**Зайцев Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого»

**Ширяев Арсений Александрович** – аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0003-0680-9460

**Ким Юрий Александрович** – аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0001-6390-3408

**Прилепская Елена Анатольевна** – старший лаборант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-патоморфолог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0003-4599-6094

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

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

**Natalia A. Sazonova** – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kalinina@outlook.com; ORCID: 0000-0003-1673-1089

**Vladimir D. Melnikov** – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-2403-4331

**Amir F. Gabdullin** – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-9989-7879

**Andrei V. Zaitsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital

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

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

**Elena A. Prilepskaya** – Senior Assistant, Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4599-6094

**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

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.06.2020