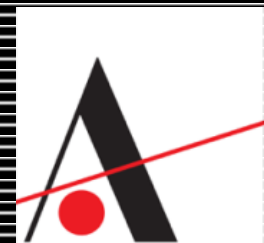


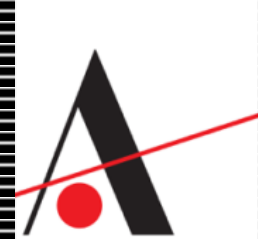
Бессимптомная бактериурия и микробиом.

Проф. Синякова Л.А.



Термин «микробиом» предложил в 2001 г. Лауреат Нобелевской премии Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg) для обозначения суммы всех микробных сообществ, обитающих в организме человека.

МЫ НЕ ОДИНОКИ...



Антони ван Левенгук 1632 - 1723

.....В полости моего рта их было, наверно, больше, чем людей во всем Королевстве Нидерландов”

ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ МИКРОБИОМА

1677, Британское Королевское Общество



В стартовавшем в 1990г. проекте
«*Human Microbiome Project*»
изучается совокупность полных
геномов микробов так называемого
микробиома – микробов, живущих в
человеческом теле .

Микробиом – один из самых крупных «органов
человека». Совокупное число генов
микробиома (метагеном) в 100 раз больше
человеческого генома.

Микробиом – ключ к пониманию происходящего



Микробиом человека – совокупность всех микроорганизмов, находящихся в его теле.



- ❑ В последние несколько лет в научном сообществе стало расти понимание роли внутренней экосистемы организма человека
- ❑ Частое применение антибиотиков может привести к нарушению/изменению видового состава микробиома*.
- ❑ Нарушение/изменение видового состава микробиома способствует развитию или даже является одной из причин таких заболеваний как ожирение, метаболическая болезнь, аллергии, злокачественные новообразования и т.д.*

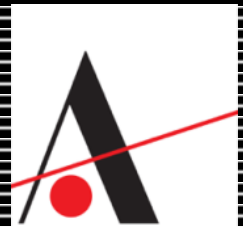
* Костюрина О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенов к симбиотическим методам коррекции дисбиоза. *Мир человека и лекарство*, 1-й кв. №4 (2009), 2011, 6-204

Gay M, Timsit J, et al. The role of oxalobacter formicosa colonization in urinary oxalate stone disease. *Journal of Clinical Investigation* (2012) 122, 1100-1104



Новые и спорные вопросы лечения ИМП/ИПП

- ☐ Меняется ли этиология ИМП/ИПП?
 - ☐ **Что делать с ББУ: лечить или не лечить, у кого, почему, чем???**
 - ☐ Применять или не применять АЗ при остром цистите? Доказательства.
 - ☐ Почему фосфомицина трометамол (монурал) остается препаратом выбора для лечения ИМП?
 - ☐ Каким препаратам отдать предпочтение в лечении ИМП: оригинальным или дженерикам и почему?
 - ☐ Профилактика рецидивов ИМП или профилактика развития ИМП, что важнее???
-



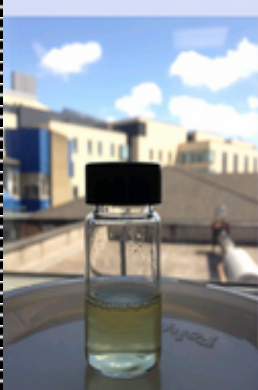
The microbiome of the urinary tract

Is sterile urine a myth?

European Association of Urology

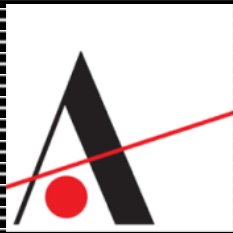
Marcus Drake

University of Bristol, UK



Marcus John Drake

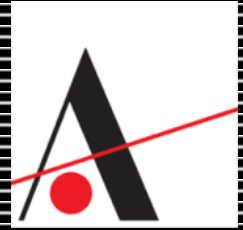
Основной путь инфицирования мочевыводящих путей у женщин – восходящий



- Исследования показали идентичность микрофлоры интродитуса и дистального отдела уретры у 80% больных ИМП



Естественные защитные механизмы половых путей у женщин



- Доминирующими бактериями вагинальной среды являются *Lactobacillus* spp. – 95 – 98%
- Эстрогензависимая способность лактобактерий к адгезии на эпителиальных клетках влагалища
- Лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают резистентность вагинального биотопа
- Основные механизмы: кислотобразование (ферментативное расщепление гликогена до молочной кислоты) и продукция перекиси водорода

Схема этиопатогенеза бактериальной колонизации слизистой оболочки влагалища



Снижение уровня личной гигиены, неправильный туалет анальной зоны, промежности, интроитуса после мочеиспускания и дефекации.

«Конституциональные» факторы:
Дефекты муцина, покрывающего эпителиальные клетки слизистой оболочки влагалища.
Повышенное содержание рецепторов для бактериальных адгезинов в клеточной оболочке эпителия влагалища.

Инфекционно-воспалительные процессы во влагалище и шейке матки: кольпит, цервицит.

Кишечный резервуар микроорганизмов

Нарушение первичных антибактериальных защитных механизмов слизистой оболочки влагалища.

Снижение клиренса микроорганизмов со слизистой оболочки влагалища.

Бактериальная колонизация слизистой оболочки влагалища

Схема ретроградного транспорта микроорганизмов по уретре у женщин вследствие сексуальной активности

Анатомические аномалии и варианты мочеиспускательного канала, интроитуса, гимена.

Интравагинальная дистопия наружного отверстия уретры

Неадекватный разрыв гимена, гименальные остатки, уретрогименальные спайки.

Узкий интроитус

COITUS

Зияние наружного отверстия уретры

Интравагинальное смещение наружного отверстия мочеиспускательного канала («относительная гипоспадия»)

Складка слизистой оболочки интроитуса над наружным отверстием уретры.

Ретроградный «массаж» мочеиспускательного канала

Облегченное инфицирование мочеиспускательного канала

Скопление слизи и микрофлоры влагалища у наружного отверстия уретры.

Поступление уретральной микрофлоры в мочевой пузырь

Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия —

это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий.

Диагноз бессимптомной бактериурии может быть установлен при выявлении 10^5 КОЕ/мл одного штамма бактерий в двух пробах мочи, взятых с промежутком более 24 часов (у женщин) и одной пробе мочи у мужчин при отсутствии клинических проявлений инфекций мочевых путей (ИМП).

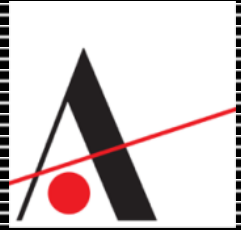




Эпидемиология ББУ

Частота бессимптомной бактериурии составляет:

- ☐ 1-5% - у здоровых женщин пременопаузального возраста
- ☐ 4-19% - у практически здоровых женщин и мужчин пожилого возраста
- ☐ 0,7-27% - у больных сахарным диабетом
- ☐ 2-10% - у беременных женщин
- ☐ 15-50% - у пожилых лиц, проживающих в домах престарелых
- ☐ 23-89% - у пациентов с повреждением спинного мозга

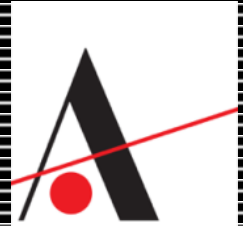


Асимптоматическая бактериурия

- Диагноз ББУ устанавливают независимо от наличия пиурии, которую часто обнаруживают у пациентов с ББУ
- ББУ рассматривают как стабильную бактериальную колонизацию мочевых путей, аналогичную комменсализму на других слизистых оболочках

Salvador F., Wagenlehner F., 2012

Асимптоматическая бактериурия



- У пациентов без клинических симптомов ИМП с колонизацией ИМП бактериями штаммы уропатогенов можно предотвращать суперинфекцию др. штаммами даже без проведения лечения.
- **Феномен так называемой бактериальной интерференции обусловлен тем, что в организме происходит взаимодействие бактериальных сред обитания микробов, заключающийся в конкурентной борьбе за питательные вещества и образование токсичных молекул. Устанавливается микробный баланс на колонизированных поверхностях, таких как кожа и слизистые оболочки различных «физиологических отверстий».**
- Этот так называемый **человеческий микробиом** служит мощным механизмом защиты от суперинфицирующих патогенных бактерий



Асимптоматическая бактериурия

Результаты проспективного рандомизированного клинического исследования роли АБУ у молодых женщин с РИМП

(Naber K et al, 2008)

- ☐ Авторы изучали, эффективно ли периодическое антибактериальное лечение обнаруженной АБУ у таких пациенток или неэффективно, или даже негативно сказывается на частоте рецидивов ИМП.
- ☐ Были получены убедительные данные, согласно которым в группе без лечения у 76% участниц симптомы отсутствовали в течение года, в то время как в группе лечения таких женщин было только 1/4%.

Car L, Mazzoli S, Mondaini N et al., 2014

□ Назначение антибактериального лечения при ББУ остается обязательным перед инвазивными урологическими вмешательствами и при беременности, хотя и с меньшим уровнем доказательности

Grabe M., Bjerklund Johansen T.F. et al, 2014

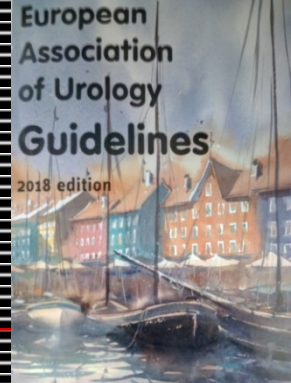
- ❑ Asymptomatic bacteriuria occurs in 2% to 10% of pregnancies and, if not treated, up to 30% of mothers will develop acute pyelonephritis.
- ❑ Asymptomatic bacteriuria has been associated with low birthweight and preterm birth.

ББУ

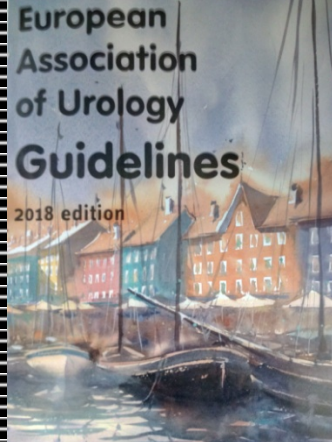
- ☐ Согласно Приказу Минздрава России № 572н от 01.11.2012, врач **не вправе проигнорировать** бессимптомную бактериурию.
 - ☐ При этом он должен назначит пациентке терапию, от которой та **не откажется**.
-

Рекомендации по АБУ (EAU 2017)

Не скринировать и не лечить АБУ в след. ситуациях	LE	GR
Женщины без факторов риска	2a	A
Пациентки с хорошо регулируемым сах. диабетом	1b	A
Женщины в постменопаузе	1a	A
Пациентки в домах престарелых	1a	A
Пациенты с дисфункцией и/или реконструкцией ИМП	2b	B
Пациенты с катетерами в мочевых путях	4	C
Пациенты после трансплантации почки	1b	A
Пациенты перед артропластикой	1b	A
Пациенты с рецидивирующими ИМП	1b	A
Скринирование и лечение АБУ перед урологическими процедурами	1a	A
Скринирование и лечение АБУ у беременных	1a	A
Посев мочи после лечения АБУ	4	C

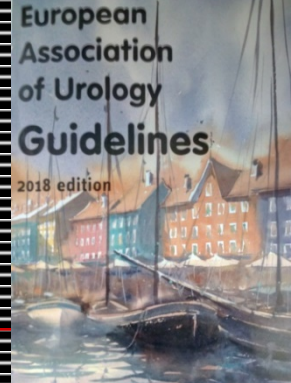


Summary of Evidence 2018	LE
<p>Treatment of asymptomatic bacteriuria is not beneficial in the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ women without risk factors; ❑ patients with well-regulated diabetes mellitus; ❑ post-menopausal women; ❑ elderly institutionalised patients; ❑ patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts; ❑ patients with renal transplants; ❑ patients prior to arthroplasty surgeries. 	<p>2a 1b 1a 1a 2b 1a 1b 1b</p>
<p>Treatment of asymptomatic bacteriuria is harmful (вредно, пагубно, опасно) in patients with recurrent urinary tract infections</p>	<p>1b</p>
<p>Treatment of asymptomatic bacteriuria is beneficial prior to urological procedures breaching the mucosa</p>	<p>1a</p>
<p>Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women was found to be beneficial by meta-analysis of the available evidence. However, evidence for an improved outcome is low and not supported by a single recent study</p>	<p>1a</p>



Recomentations	Strength rating
<p>Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> women without risk factors; <input type="checkbox"/> patients with well-regulated diabetes mellitus; <input type="checkbox"/> post-menopausal women; <input type="checkbox"/> eldery institutionalised patients; <input type="checkbox"/> patients with dysfunctional and\or reconstructed lower urinary tracts; <input type="checkbox"/> patients with renal transplants; <input type="checkbox"/> patients prior to arthroplasty surgeries; <input type="checkbox"/> Patients with recurrent urinary tract infections 	<p>Strong Strong Strong Strong Strong Strong Strong Strong</p>
Treatment of asymtomatic bacteriuria is beneficial proir to urological procedures breaching the mucosa	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment	Weak

Следующие группы пациентов с ББУ сравнивались:



1. Простая доза (1 день) – одно исследование (Pregazzi R et al, 1987, Bayrak O et al, 2007)
 2. Короткий курс (2-7 дней) – 9 исследований (Balley RR et al, 1983; Gumbiganon P et al, 2009; Estebanez A et al, 2009)
 3. Длительный курс (8-14 дней) – одно исследование
 4. Непрерывный (до родоразрешения)
-

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕПАРАТУ

- **Безопасность**
 - Микробиологическая эффективность
 - Удачные параметры фармакокинетики
-

Организм человека в начальном периоде развития проходит 3 этапа:

- ☐ Период бласто- и эмбриогенеза
- ☐ Фетальный период
- ☐ Период новорожденности

3 варианта воздействия на будущего ребенка в зависимости от периода, в который они применяются:

- Эмбриотоксическое
 - Тератогенное
 - Фетотоксическое
-

Эмбриотоксическое

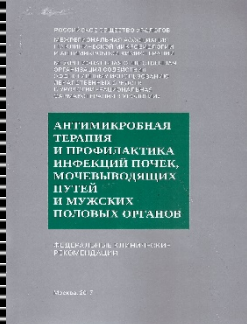
- ☐ В первые 2-3 недели
 - ☐ Отрицательное влияние на зиготу и бластоцисту, кот. находятся в просвете фаллопиевых труб или полости матки
 - ☐ Период «все или ничего» (гибель бластоцисты)
-

Тератогенное воздействие

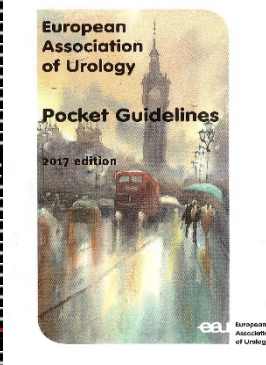
- ☐ с 3 по 10-12 недели
 - ☐ Нарушение развития органов и систем у плода — анатомические аномалии или нарушения их функции
 - ☐ Вероятность развития пороков зависит от препарата и возраста беременной (возрастает в возрасте моложе 17 лет и старше 35)
-

Классификация антибиотиков по категориям безопасности при применении у беременных (FDA, США)

Категория по FDA	Антибиотики
A	Нет
B	Пенициллины, аминопенициллины, амиклоциллины + ингибиторы β -лактамаз, цефалоспорины, меропенем, эртапенем, азетроном, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
C	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем
D	Тетрациклины, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет



мы антибактериальной терапии бессимптомной риурии и цистита во время беременности



Препарат	Режим терапии	Комментарии
Нитрофурантоин	100 мг каждые 12 ч, 3-5 дней	Не применять при недостаточности 1-6-ФЗ
Амоксициллин	500 мг каждые 8 ч, 3-5 дней	Повышает распространенность резистентных штаммов
Ко-амоксицилл	500 мг каждые 12 ч, 3-5 дней	
Цефалексин	500 мг каждые 8 ч, 3-5 дней	Повышает распространенность резистентных штаммов
Фосфомицин	3 г однократно	A.D. Griffin, R. Grady, I.M. Houston. Urinary tract infections. 2010

ББУ у беременных

Фосфомицина трометамол (Монурал)(n 153)

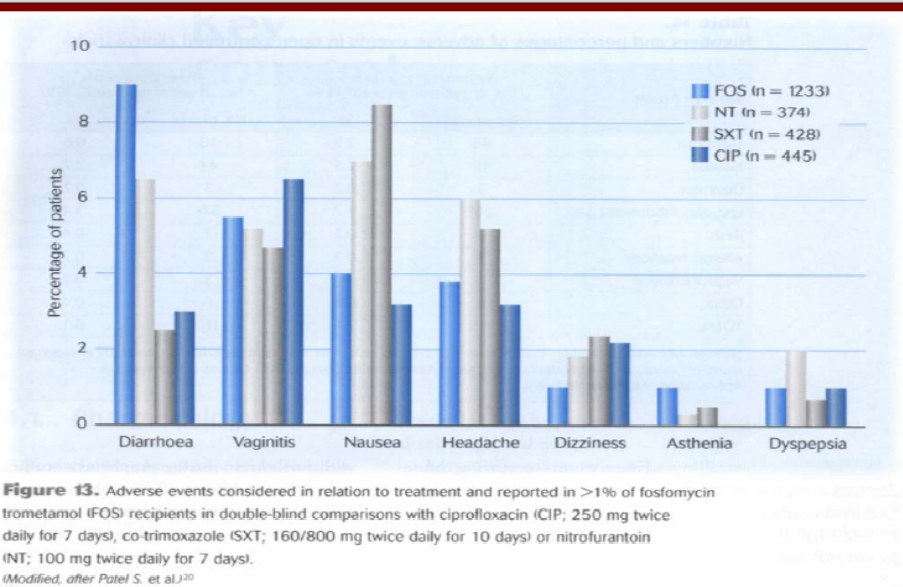
ЭФ однократно - 100%
излеченности через 1
мгчмг 93 %

Zinnel 2001 Chemotherapy 36 (suppl 1)
50-52

4278 пациентов, включая детей и
беременных женщин,
показали высокую
эффективность фосфомицины

Побочные явления

- в диарея - 3,7%
- в тошнота - 2,4%
- в абдоминальные боли - 1,9%,



Федеральное агентство по контролю за
лекарственными, косметическими
средствами, медицинскими приборами
США включило фосфомицина трометамол в
категорию В, поэтому при необходимости
препарат можно принимать во время
беременности.

при бессимптомной бактериурии у беременных



- риск развития нежелательных явлений в группе цеффиксима в 10 раз ниже, чем в группе амоксициллина/клавуланата (1,7% vs 17% случаев, $p < 0.01$): тошнота, рвота, диарея

ББУ у беременных

Фосфомидин прометамол (n 153)

3-кратно - % излеченности через 1 месяц - 93 %

Культуральное исследование мочи следует выполнить сразу после окончания А-терапии бессимптомной бактериурии и симптоматической ИМП у беременных женщин (уровень доказательности 4, степень рекомендации А)

Zinner 2001 Chemotherapy 38 (suppl 1) 50-52

Сходные данные при сравнении лечения одной дозой фосфомидина с 5-дневным курсом цифуроксима при бессимптомной бактериурии беременных были получены в метаанализе

Gunnle и соавт. 2010 (n=1140).

а при лечении острого цистита беременных в исследовании Usta и соавт., в 2011 году (n=324). Также, в упомянутом исследовании Usta и соавторов было установлено, что разовый прием фосфомидина не уступает по эффективности 5-дневному курсу амоксициллина клавуланата.

Более того, в исследовании Fiszbein и соавт., 2009 (n=109) при бессимптомной бактериурии беременных эффективность, одной дозы фосфомидина не уступает таковой 7-дневному курсу амоксициллина клавуланата, при меньшей частоте рецидивов.

МИКРОБИОМ И ОЖИРЕНИЕ

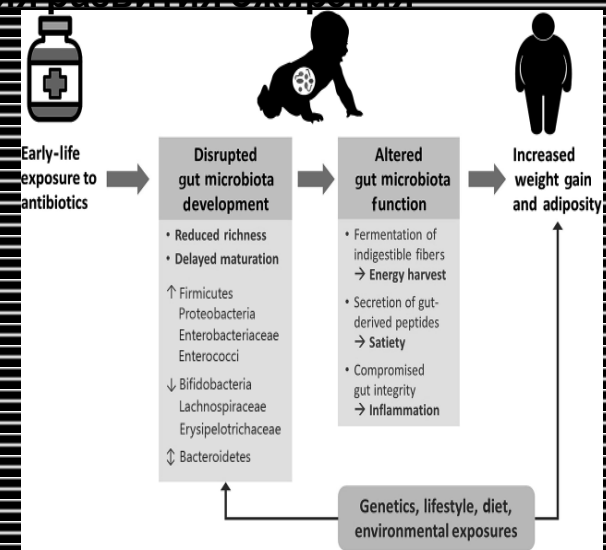
1) Антибиотики, принимаемые матерью во время беременности, оказывают влияние на микробиом плода через следующие механизмы.1*:

- повреждают микроб-ассоциированные молекулярные паттерны, и, в конечном итоге, в программировании развития кишечного эпителия и иммунной системы посредством стимуляции Toll-like рецепторов

Могут повреждать эндокринные и метаболические системы плода, влияющие на энергетический гомеостаз, усвоение пищи и уровень констант, приходящих к ожирению.

- Материнский состав и функция плаценты также микробиоты, которая потенциально может участвовать в формировании микробиома плода, особым образом влияя на его развитие и развитие ожирения

2) Антибактериальная терапия детей первого года жизни имеет связь с последующим повышением индекса массы тела и ожирением по сравнению с детьми, не получившими антибиотики**

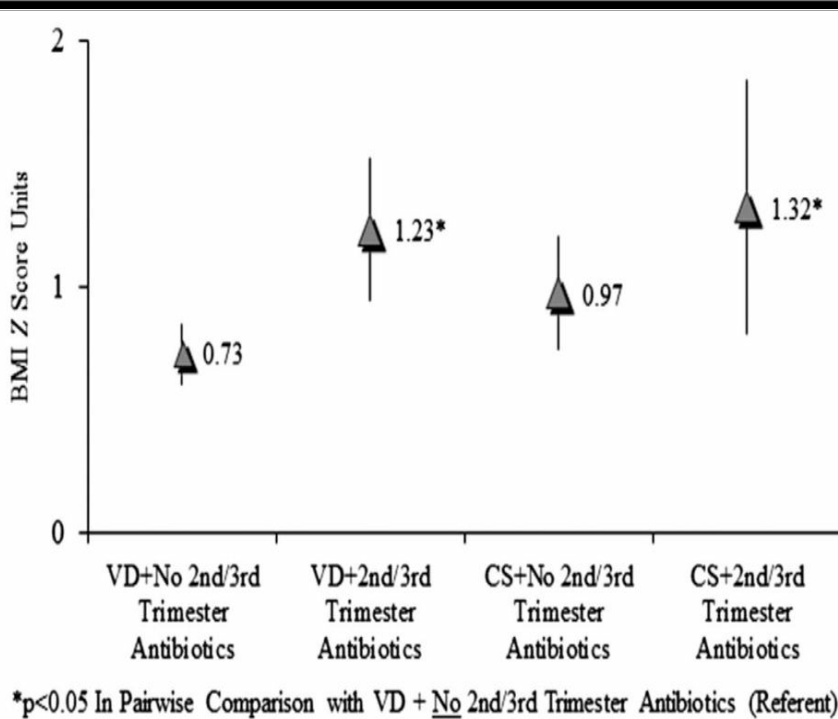


*Hart et al. Prenatal exposure to systemic antibiotics and overweight and obesity in Danish children: a prevalence study. *International Journal of Obesity* (2015), 39.

**Lisowski L, Skellern PM, Walker WA (2009) Disrupted Microbiota: Functional Aspects in Health and Disease. *Nutrition Now that We Know* 18: 202-210, pp 207-210

МИКРОБИОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ (1)

В публикациях ряда авторов³⁸ отмечена связь между антибактериальной терапией беременных во 2-3 триместрах и последующим повышением индекса массы тела у родившихся детей:



Дети, родившиеся у матерей, принимавших антибиотики, имели риск развития ожирения на 44% больше, чем дети родившиеся от матерей, не получавших лечения антибактериальными препаратами.

VD – вагинальное рождение

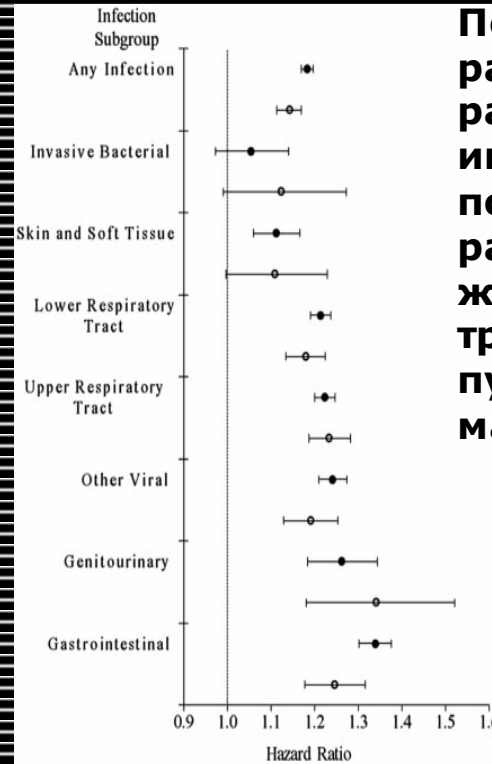
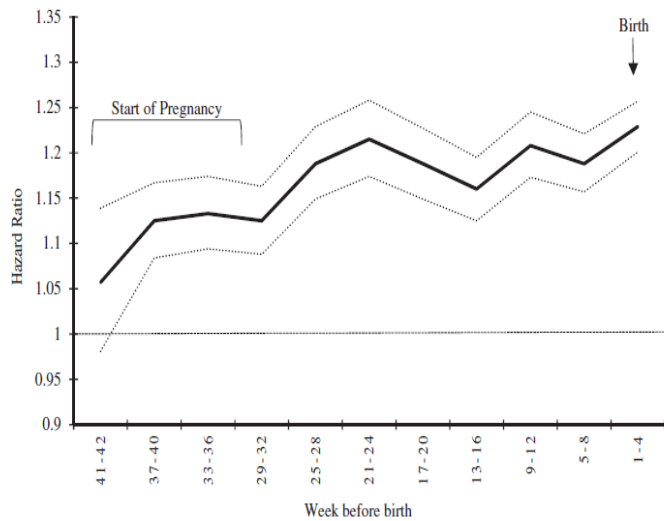
CS – кесарево сечение

³⁸ Mueller, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013 April; 37(4): 563-570. doi: 10.1038/sj.ijo.2012.320

МИКРОБИОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ (2)

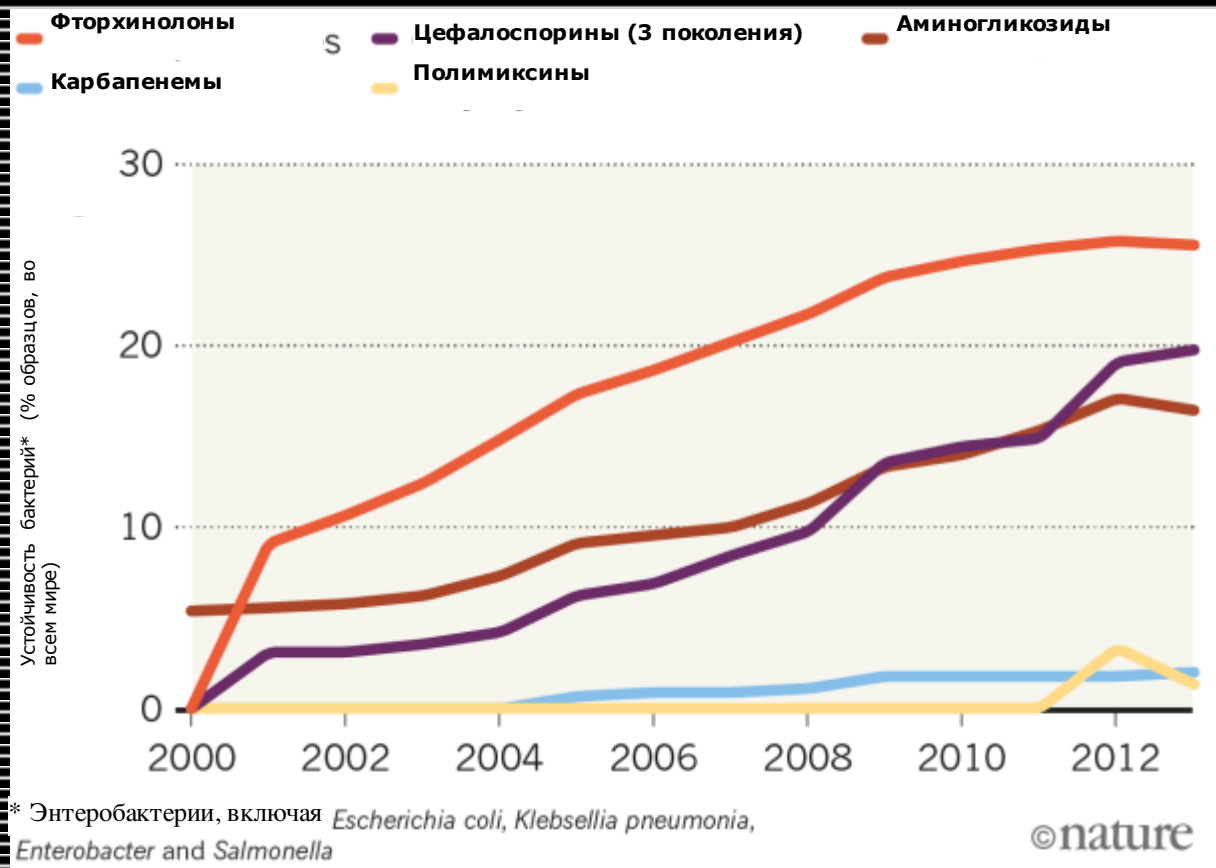
В крупном датском популяционном исследовании* была отмечена связь между антибактериальной терапией матери во время беременности и последующими госпитализациями родившихся детей в инфекционные отделения:

Риск последующего развития инфекции у ребенка до года, госпитализация в инфекционные отделения, лечение антибиотиками или терапии и визиты к врачу, были выше для детей

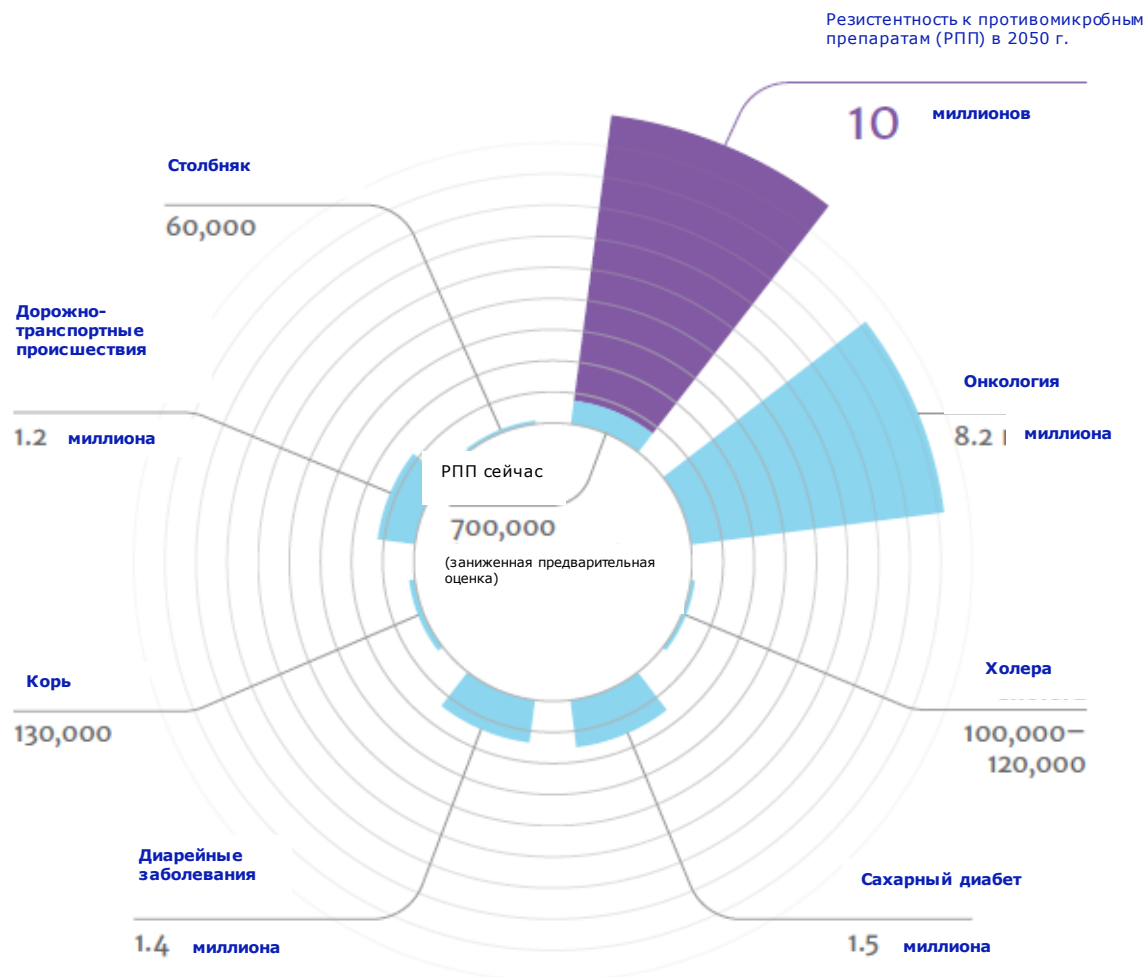


Повышался риск развития самых разнообразных инфекций, при этом повышение риска развития инфекций желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей было максимальным.

Увеличение показателей резистентности во всем мире



Годовая летальность по причине инфекций, вызванных резистентными возбудителями



**«Если я могу не назначить
антибиотик – я не назначу его.»**

Кодекс врача, назначающего антибиотик

*принят 7 ноября 2013 г на III Конференции с международным
участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и
гинекологии»*

**Наблюдается четкая зависимость
между
использованием **антибиотиков** и
развитием **устойчивости флоры.****

Политаргетная терапия ИМВП с помощью комбинированного экстракта трех растений (Канефрон Н)



Розмарин

(Rosmarinus officinalis)



Золототысячник

(Centaurium erythraea)



Любисток

(Levisticum officinale)

Влияние антибиотиков и фитопрепаратов на микробиом кишечника

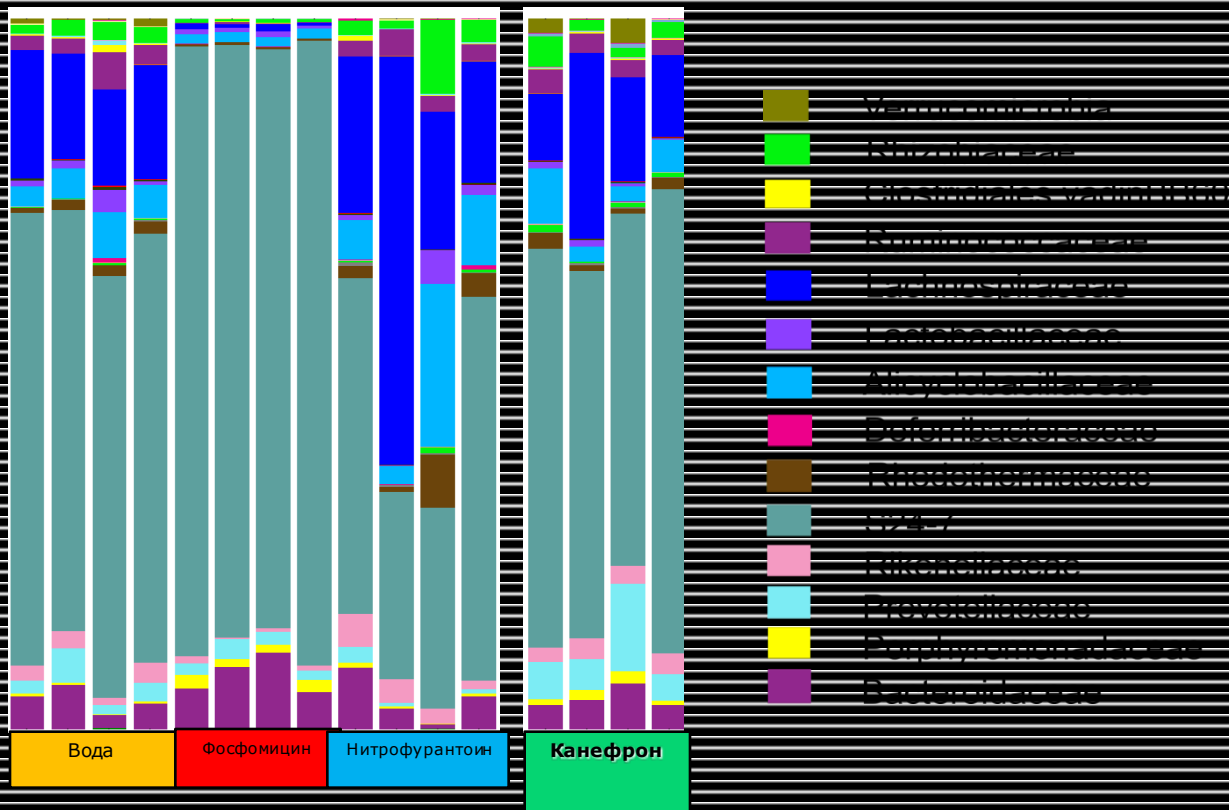


Анализ микробиома с помощью современных методик секвенирования ДНК

Защита микробиома с помощью Канефрона в сравнении с фосфомицином и нитрофурантоином

41

UTI



СТРАТЕГИИ НЕДОПУЩЕНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ

□ Профилактика ненужного использования антибиотиков

Профилактика
(Гигиена,
вакцинация)

Диагностика
(вирусная или
бактериальная
этиология)

**Терапия в рамках
доказательной
медицины:**

**Сначала
фитопрепараты!**

Взаимодействие пациент-врач

