

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, И.М. ОСМАНОВ<sup>2</sup>, Е.Б. МАЧНЕВА<sup>3</sup>, Э.Б. МУМЛАДЗЕ<sup>1</sup>, А.Н. КАСЬЯНОВА<sup>1</sup>, М.Р. АЙСАНОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

# ОТ БАКТЕРИУРИИ ДО МИКРОБИОМА МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ:

## ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ УЧЕНЫХ И КЛИНИЦИСТОВ

Сохранение целостности мочевых путей человека при взаимодействии с микроорганизмами зависит от баланса многих составляющих: полноценности неспецифических защитных факторов слизистых мочевых путей, факторов вирулентности микроорганизмов, выраженности врожденного ответа тканей мочевых путей на присутствие микроорганизмов, взаимного воздействия микро- и макроорганизма друг на друга, направленного в сторону формирования нормального микробиома, а не воспаления. Большинство этих факторов генетически детерминированы как со стороны микроорганизмов, так и со стороны человека. В статье представлены современные данные российских и зарубежных литературных источников, посвященных описанию факторов, поддерживающих гомеостаз мочевых путей при взаимодействии с микроорганизмами. Подчеркнуто значение этих данных в практике врача-клинициста, в том числе педиатра и детского нефролога, семейного врача.

**Ключевые слова:** инфекция мочевых путей, бактериурия, уропатогены, микробиом мочи, геном, цитокины, интерлейкины, острова патогенности, факторы вирулентности, *Escherichia coli*, Toll-подобные рецепторы.

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup>, I.M. OSMANOV<sup>2</sup>, E.B. MACHNEVA<sup>3</sup>, E.B. MUMLADZE<sup>1</sup>, A.N. KASYANOVA<sup>1</sup>, M.P. AISANOVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.<sup>2</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia

**FROM BACTERIURIA TO THE URINARY TRACT MICROBIOME: THE EVOLUTION OF THE VIEWS OF RESEARCHERS AND CLINICIANS**  
The preservation of the human urinary tract integrity in interaction with microorganisms depends on the balance of many components: the viability of nonspecific protective factors of the urinary tract mucosa, the virulence factors of microorganisms, the intensity of the innate immune response of the urinary tract tissue to the presence of microorganisms, the mutual impact of the micro- and macro-organism upon each other that is directed towards creation of a normal microbiome, and not inflammation. Most of these factors are genetically determined both by microorganisms and humans. The article presents modern data of Russian and foreign literature devoted to the description of factors supporting the homeostasis of the urinary tract in interacting with microorganisms. The authors emphasise a key role of these data in the practice of clinicians, including paediatricians and paediatric nephrologists, family doctors.

**Keywords:** urinary tract infection, bacteriuria, uropathogens, urine microbiome, genome, cytokines, interleukins, pathogenicity islands, virulence factors, *Escherichia coli*, Toll-like receptors.

**И**нфекция мочевых путей (ИМП) является одним из наиболее распространенных острых заболеваний как у взрослых, так и детей. Частота ее развития лишь немногим ниже инфекций верхних дыхательных путей и кишечника [1, 2]. В связи с высокой распространенностью данной патологии в настоящее время разработан ряд как национальных, так и международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению детей. В нашей стране в 2015 году изданы «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевых путей» [1, 3].

Основой представлений о причинах и механизмах развития ИМП является понятие «бактериурия». Например, в российских рекомендациях даны следующие определения: «Инфекция мочевыводящих путей – рост бактерий в мочевом тракте» и «Бактериурия – присутствие бактерий в моче [более 10<sup>5</sup> колоний-образующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи], выделенной из мочевого пузыря». Помимо этих определений, имеет место также

понятие «асимптоматическая (бессимптомная) бактериурия», обнаруживаемая при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов со стороны органов мочевой системы [3].

В предшествующих публикациях мы рассматривали исторические аспекты изменения взглядов клиницистов и ученых на бессимптомную бактериурию с момента первого формирования этого понятия до разработки рекомендаций по скринингу и лечению. Эволюция представлений об этом феномене продолжается [4].

**Нечеткость дефиниций, а также недостаточные знания о механизмах развития ИМП нередко заставляют клиницистов отождествлять понятия «инфекция мочевых путей» и «бактериурия», что приводит к излишне агрессивной терапевтической тактике и нерациональному использованию антибактериальных препаратов [3].**

В статье «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight» («Инфекции мочевых путей – реквием для

тяжеловеса») американский ученый Т.Е. Finucane (2017) отмечает, что ИМП представляет собой двусмысленный, экспансивный, необоснованно часто используемый диагноз, который может привести к неоправданной антибиотикотерапии. Автор подвергает критике используемые клиницистами понятия, указывая на то, что термин «значимая бактериурия», который является ключевым в большинстве определений ИМП, абсолютно не подходит для определения лиц, которым на самом деле необходимо назначение антибактериальной терапии. Более того, понятие «мочевые симптомы» в ряде случаев также неинформативно, так как не определен ни один универсальный и четкий критерий ИМП. Поэтому клиницисты и опираются на приблизительные значения бактериурии и наличие симптомов со стороны органов мочевой системы при диагностике ИМП и назначении лечения. Повсеместно является стандартной антибактериальная терапия острого неосложненного цистита и бессимптомной бактериурии, однако клинические исследования и практический опыт показывают отсутствие преимуществ от этого лечения для пациента [5].

Частое отождествление понятия «ИМП» и «бактериурия» диктует необходимость внедрения новых терминов. Чувствительные диагностические тесты на современном этапе показывают, что мочевые пути здорового человека на всем своем протяжении содержат сложное микробное сообщество. Лишь благодаря современным методам секвенирования генома удалось выявить существование этого микробного сообщества, которое не определялось с помощью стандартного культурального метода с использованием агара. Ученые пришли к выводу, что, по сути, все люди в норме имеют бактериурию, а учитывая тот факт,

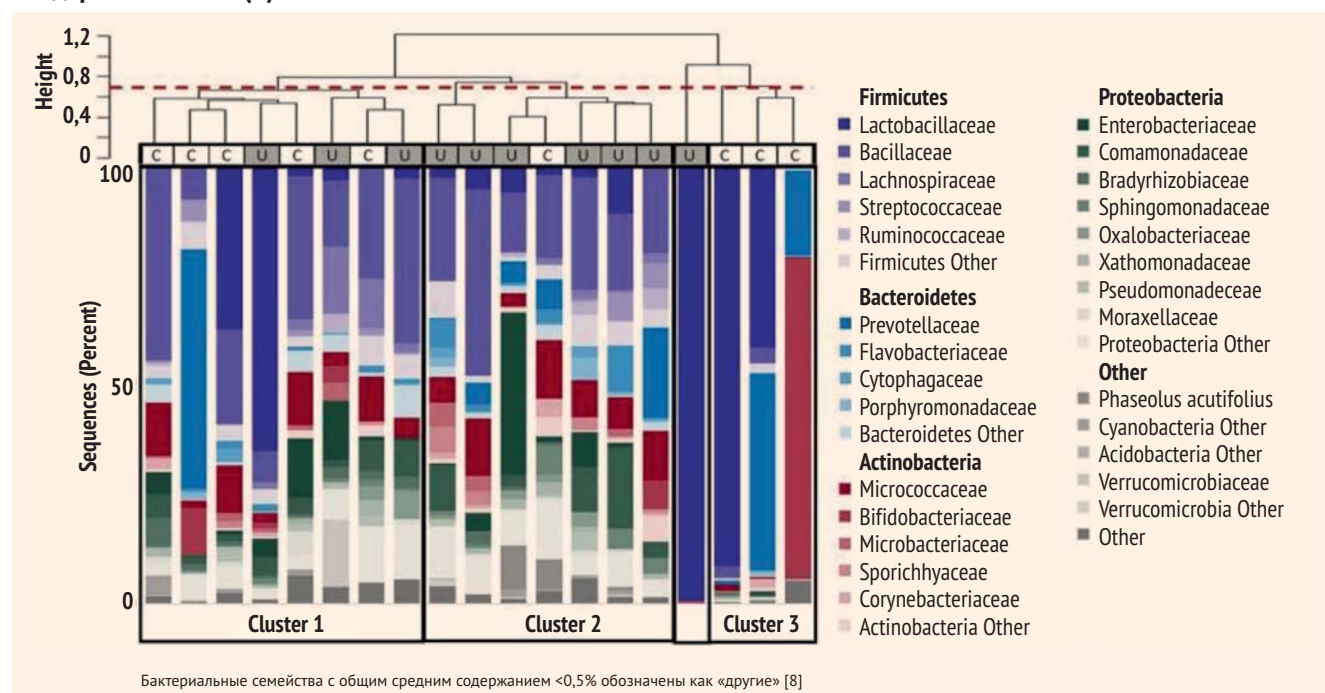
что в мочевых путях обнаружены не только бактерии, но и другие микроорганизмы (вирусы, грибки), более оправданно в настоящее время применять не термин «бактериурия», а понятие «микробиом мочевых путей». Более того, учитывая высокую значимость микробиома, некоторые ученые даже предлагают использовать термин «дисбиоз мочевых путей» вместо «инфекция мочевых путей» [5].

В настоящее время ведутся очень активно исследования микробиома мочевых путей, поскольку они должны помочь в понимании глубоких механизмов взаимодействия микро- и макроорганизма и, как следствие, в разработке новых, более точных диагностических критериев и эффективных методов терапии ИМП. Несмотря на то что большое количество исследований посвящено изучению микробиома мочевого пузыря [6, 7], а верхние мочевые пути в данном направлении пока не изучены в связи с очевидными техническими сложностями, практически не вызывает сомнения тот факт, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении.

Клинические исследования, проведенные с применением метода секвенирования генома, показывают значительное разнообразие родов микроорганизмов в моче как здоровых людей, так и пациентов с различной патологией мочевых путей (рис. 1).

Для клинициста, безусловно, самым драматичным моментом является принятие решения о назначении лечения при ИМП, поскольку самые тяжелые инфекции – пиелонефрит и уросепсис (при отсутствии адекватной антибактериальной терапии) могут привести к тяжелому поражению почечной паренхимы и даже к летальному исходу [1]. В то же время нерациональное назначение антибактериальных препаратов при бессимптомной бак-

**Рисунок 1.** Разновидности бактерий, обнаруженных в образцах мочи здоровых женщин (С) и женщин, страдающих недержанием мочи (U)



териурии не только нарушает персональный микробиом пациента, но и вносит дополнительный вклад в увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов [5]. Однозначное и простое решение данной дилеммы на сегодняшний день по-прежнему не найдено, поскольку еще остается ряд важных вопросов:

■ Как и откуда проникают уропатогенные штаммы в мочевой тракт – присутствуют ли в нем изначально, при определенных условиях лишь проявляя свои патогенные свойства, либо проникают восходящим, лимфогенным, гематогенным или контактным путем?

■ Почему одни и те же виды микроорганизмов в одних случаях могут присутствовать длительное время в мочевых путях человека, не вызывая никаких симптомов, а в других – вызывать развитие выраженного воспалительного процесса?

■ Что является триггерным фактором развития симптомов ИМП – изменение вирулентности микроорганизма, снижение защитных свойств слизистой оболочки мочевых путей или внешние факторы?

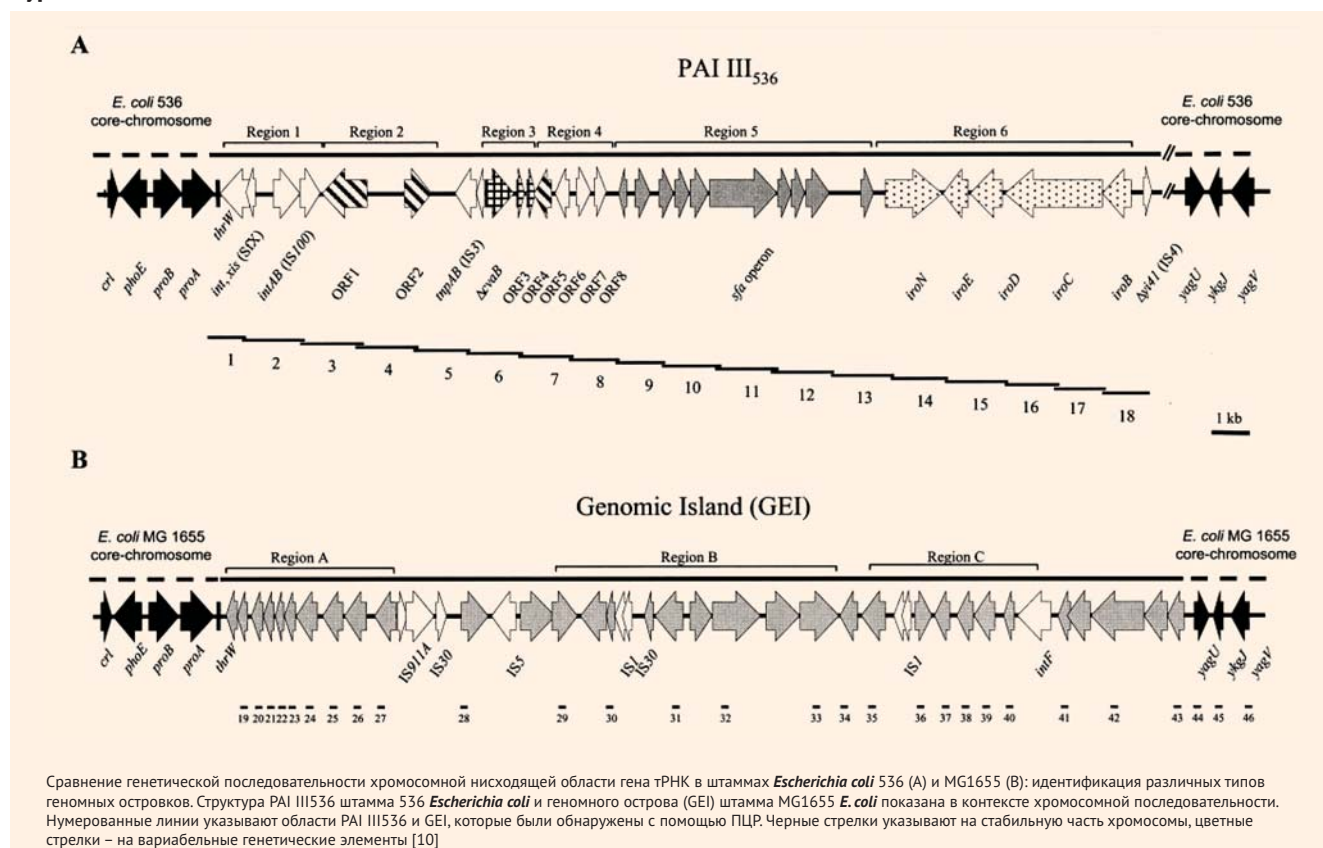
На эти и многие другие вопросы в настоящее время пытаются найти ответы ученые благодаря новым исследовательским методам, в том числе генетики, протеомики, метаболомики, транскриптомики. А наиболее удобной естественной моделью изучения механизмов взаимодействия бактерий с тканями мочевых путей стала бессимптомная бактериурия, вызванная *Escherichia coli*.

Благодаря проведенным в последние годы исследованиям, стали известны абсолютно новые данные о защитных факторах мочевых путей, о факторах вирулентности уропатогенных бактерий, о взаимодействиях макро- и микроорганизма при развитии ИМП и формировании микробиома мочи.

## КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ В МОЧЕВЫХ ПУТЯХ ЧЕЛОВЕКА

Как известно, наиболее удачной исследовательской моделью для изучения свойств микробиома мочевых путей, механизмов взаимодействия микроорганизмов с тканями мочевых путей является кишечная палочка – *Escherichia coli*. Данный вид характеризуется большим геномным разнообразием. Сравнительная геномика продемонстрировала, что геном *Escherichia coli* состоит из консервативного, так называемого основного, генома и гибкой части [9]. Гибкая часть генома кодирует свойства, которые обеспечивают адаптационные свойства бактерий. Она представлена мобильными генетическими элементами (бактериофаги, плазмиды, транспозоны, интегроны, а также нефункциональные фрагменты этих генетических элементов). Термин «остров патогенности» обозначает большие геномные области, которые присутствуют у патогенных, но отсутствуют у непатогенных штаммов и кодируют основной спектр патогенности микроорганизма (*puc. 2*).

**Рисунок 2.** Кодированный фимбрии участок, расположенный на «острове патогенности» (PAI III536) в геноме уропатогенного штамма *Escherichia coli* 536



Такие элементы обычно нестабильны, могут подвергаться различным мутациям.

Данные «острова патогенности» кодируют различные свойства и признаки микроорганизмов, помогающие им адаптироваться, выжить и размножиться в мочевых путях человека (табл. 1).

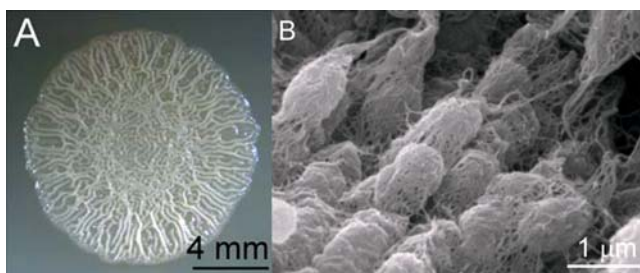
Это далеко не все известные свойства микроорганизмов, кодируемые «островами патогенности». Известно, что эти свойства непостоянны, а гены из «островов патогенности» могут подвергаться различным изменениям (мутациям) как под воздействием окружающей среды, так и под действием клеток организма-хозяина, а также других микроорганизмов. На рисунке 3 представлен один из важных признаков патогенных штаммов – образование биопленки уropathогенного микроорганизма *in vitro*.

### СВОЙСТВА УРОТЕЛИЯ, ЗАЩИЩАЮЩИЕ МОЧЕВЫЕ ПУТИ ОТ УРОПАТОГЕНОВ И ДРУГИХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Защитные свойства мочевого тракта, так же как и патогенные свойства микроорганизмов, сформировались в процессе эволюции. Некоторые из защитных свойств эпителия мочевых путей представлены в таблице 2.

Безусловно, это далеко не все известные, а наиболее значимые и изученные на данный момент защитные

**Рисунок 3. Биопленки уropathогенного микроорганизма *in vitro***



А. Особая «морщинистая» морфология колоний *E. coli*, связанная с образованием биопленки, растущей на питательном агаре YESCA.  
В. Сканирующая электронная микрофотография биопленки, образованной тем же уropathогенным штаммом *E. coli*, UT189, что и на панели А [20]

механизмы тканей мочевых путей, каждый из которых потенциально может стать точкой приложения для новых терапевтических методов.

### ВРОЖДЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ МАКРООРГАНИЗМА НА ПРИСУТСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМА

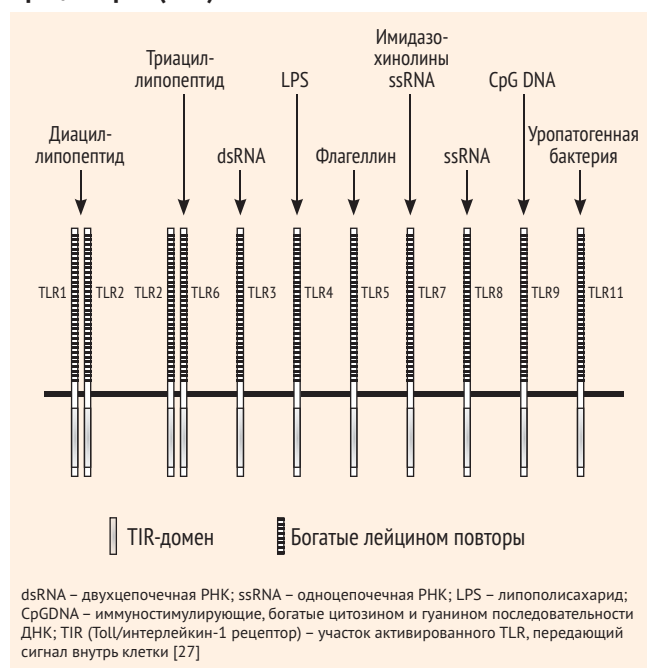
Если микроорганизм преодолел все защитные механизмы мочевых путей (табл. 2), то для дальнейшей борьбы с ним вступают механизмы врожденного иммунного ответа, ведущая роль в котором отводится Toll-

**Таблица 1. Некоторые свойства и признаки микроорганизмов, способствующие их выживанию и размножению в мочевых путях человека**

Признак/свойство микроорганизма	Представитель	Механизм воздействия на мочевой тракт	Ссылка
Пили или фимбрии типа 1 (волосоподобные структуры на поверхности бактерий), снабженные белком адгезином – FimH	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	FimH связывается с белком апикальной поверхности мембраны клеток поверхностного слоя уротелия – уроплакином UP1a, затем вызывает цитоскелетные перегруппировки клеток хозяина, что обеспечивает интернализацию бактерий (механизм по типу застежки-молнии)	[11–14]
Способность к размножению внутри уротелия	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	После интернализации в клетки уротелия происходит внутриклеточный рост и образование биопленки и межклеточного бактериального сообщества	[13–15]
Связанная с поверхностью клетки липаза (Ssp)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Образует фибриноподобные поверхностные придатки, способствующие адгезии к уротелию	[16]
Коллаген-связывающий белок (Sdr1)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Способствует адгезии на поверхности уротелия	[16]
Гемагглютинин-аутолизин-адгезин (Aas)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Связывается с фибронектином и уротелием	[16]
Энтерококковый поверхностный белок (поверхностный адгезин)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Способствует адгезии бактериальной клетки к структурам уротелия мочевого пузыря – муцину или уроплакину	[17]
Агрегационная субстанция	<i>Enterococcus faecalis</i>	Поверхностный белок, который способствует образованию клеточных агрегатов во время бактериальной конъюгации, облегчает процесс переноса плазмиды	[17]
Желатиназа	<i>Enterococcus faecalis</i>	Протеаза, способная гидролизировать желатин, коллаген, казеин, гемоглобин и другие пептиды	[17]
Уреаза	<i>Proteus mirabilis</i>	Обеспечивает гидролиз мочевины до CO <sub>2</sub> и NH <sub>3</sub> , за счет аммиака повышается pH мочи и инициируется осаждение растворимых в воде многовалентных анионов и катионов, присутствующих в моче. Результатом является уролитиаз	[18]
Инвазины (белки Als3 и Ssa1), секретируемая аспарагиновая протеаза (Sap)	<i>Candida albicans</i>	Инвазия в клетки-мишени, в том числе по типу «тройного коня». Протеазы путем гидролиза поверхностных белков создают отверстия на поверхностях клеток слизистой оболочки клеток хозяина	[19]



**Рисунок 4. Структура и лиганды для Toll-подобных рецепторов (TLR)**



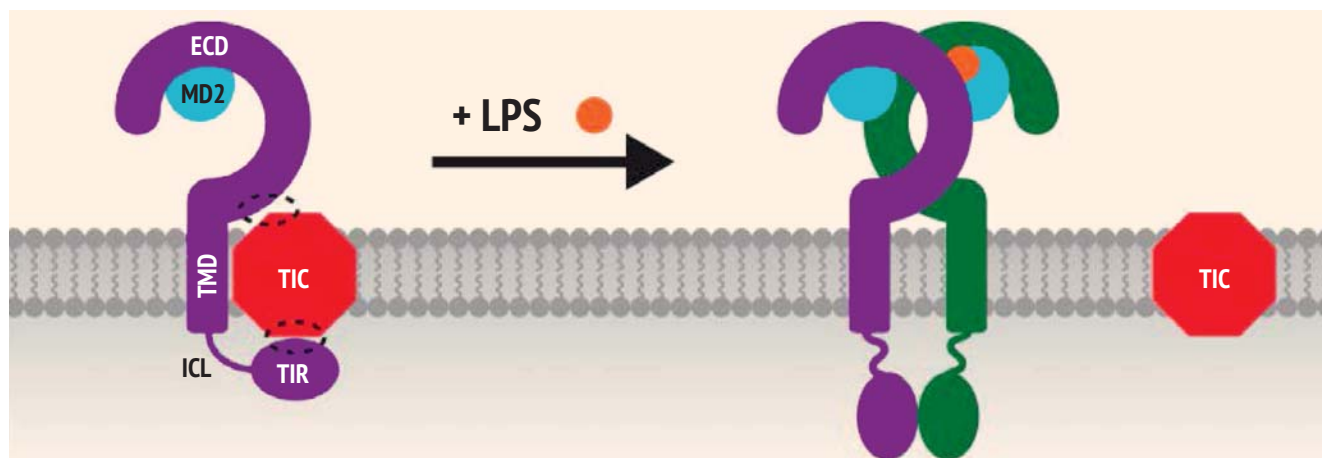
подобным рецепторам (TLR) – особым клеточным структурам, расположенным на мембране клеток во всех органах и системах. Семейство TLR распознает консервативные структуры, обнаруженные на широком

спектре патогенов, запуская каскад врожденного иммунного ответа, продуцируя провоспалительные цитокины, хемокины и интерфероны [27]. Передача сигнала после распознавания патогена инициируется из домена TLR -Toll/интерлейкин-1 (TIR). После активации TLR запускается общий путь, который, в свою очередь, приводит к активации экспрессии генов множества цитокинов, участвующих в воспалении. Показано, что взаимодействие между отдельными TLR и различными комбинациями адаптеров направляет соответствующие ответы против отдельных патогенов. Всего на данный момент описано 11 видов TLR, каждый из которых распознает определенные лиганды на поверхности патогенов (рис. 4) [27].

Как можно видеть из рисунка 4, в процессах взаимодействия микробов с уротелием участвуют TLR 4, 5 и 11. X. Yin et al. (2006) описали неблагоприятное влияние недостаточной экспрессии TLR 4, 5 и 11 типов при течении экспериментального цистита [28, 29]. В то же время в ряде исследований показано, что более низкие уровни экспрессии TLR могут защищать организм от тяжелых форм ИМП с чрезмерным иммунным ответом. Например, у детей с бессимптомной бактериурией обнаружены более низкие уровни экспрессии TLR4, чем у детей без таковой, а у взрослых с полиморфизмом TLR4 имеет место меньшее число нейтрофилов и ряда провоспалительных цитокинов [30]. Наиболее важным и изученным в патогенезе ИМП является TLR4, поскольку лигандом для его активации служит липополисахарид клеточной стенки

**Таблица 2. Защитные свойства эпителия мочевых путей**

Признак/свойство уротелия	Механизм протективного действия	Ссылка
Особое строение зонтичных клеток – поверхностного слоя уротелия	Плотные соединения между клетками уротелия, апикальные мембраны поверхностных клеток, покрытые «уротелиальными бляшками» (бляшки образованы мембранными белками – уроплакинами (UP1a, UP1b, UP1I и UP1IIa)), обеспечивают высокую гибкость и растяжимость эпителия мочевых путей, а также надежную барьерную функцию уротелия	[21, 22]
Сила тока мочи во время микции	Механическое удаление бактерий из мочевых путей	[21]
Слой муцина	Слой гликозаминогликанов, препятствующий бактериальному доступу к поверхности уротелиальной клетки	[21]
Секреторный иммуноглобулин А	Продуцируется в тканях слизистой оболочки мочевых путей и нейтрализует патогены и токсины	[23]
β-дефензины	Относятся к группе катионных антимикробных пептидов, которые при взаимодействии с анионными липидами мембраны бактериальных клеток приводят к образованию мультимерных пор и повышению проницаемости мембраны. В результате бактериальная клетка теряет жизненно важное содержимое и погибает	[24]
Кателицидины	Группа антимикробных пептидов, которые способствуют образованию трансмембранных пор в липидных биослоях клеточной мембраны микробной клетки. Кателицидины растворяют мембрану микробной клетки, подобно моющему средству, путем образования мицелл	[24]
Белок Tamm-Horsfall (THP)	Механически препятствует прикреплению бактерий к уротелию. В составе белка THP присутствует высокоманнозный участок, который обуславливает его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе → ингибирование связывания фимбрий типа 1 уропатогенной E. coli с уроплакинами	[25]
Антиген-презентирующие γδ Т-клетки	В ответ на развитие инфекции мочевых путей γδ Т-клетками экспрессируется интерлейкин-17 (IL-17)	[21]
Микробиом мочевых путей	Защита от патогенных микроорганизмов путем механизма «бактериальной интерференции»: конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества; продукция бактериоцинов; конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии; предотвращение образования биопленки; иммуномодуляция; регуляция генов уропатогенных штаммов	[26]

**Рисунок 5.** Предлагаемая модель передачи сигнала через TLR4

В отсутствие лиганда TIC связывается с TLR4 и поддерживает рецептор в неактивной конформации. Пунктирные круги – предполагаемые сайты взаимодействия между TLR4 и TIC. Липополисахарид бактериальной стенки (LPS, оранжевый круг) связывается с участком рецептора MD2 и способствует конформационному изменению, которое индуцирует димеризацию эктодомена TLR4, что приводит к диссоциации TIC из TLR4. В отсутствие TIC домены TLR4 TIR спонтанно димеризуются и запускают дальнейший сложный каскад реакций в клетке [31]

граммотрицательных бактерий. Предлагаемая модель активации TLR4 при взаимодействии со специфическим лигандом (липолисахарид клеточной стенки бактерий) представлена на рисунке 5.

После активации TLR происходит активация образования целого ряда провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17a (IL-17a), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и т.д.), участвующих в развитии воспаления, направленного на элиминацию возбудителя [32, 33].

До настоящего времени полностью не изучены механизмы выработки тех или иных цитокинов при взаимодействии того или иного возбудителя с клетками мочевых путей, но предполагается, что тканевый тропизм и факторы вирулентности определяют различия в экспрессии цитокинов при различной локализации инфекционного процесса в мочевых путях. Например, изоляты уropathogenic кишечной палочки, выделенные при пиелонефрите, имеют один набор вирулентных генов, а штаммы, выделенные при цистите, – совершенно другой [21]. Данные экспериментальных исследований механизмов развития хронического цистита показали, что интенсивность врожденного ответа организма на инфицирование определяет тяжесть заболевания и склонность к рецидивам [34].

Несмотря на то что не все механизмы врожденного иммунного ответа на патогены в настоящее время известны, очевидно, что для организма человека крайне важен баланс этих механизмов. При отсутствии баланса негативные последствия может иметь как ослабленный иммунный ответ (при этом не произойдет адекватной элиминации патогенов из мочевых путей), так и чрезмерно сильный ответ (будет способствовать выраженному воспалению и повреждению тканей).

### ВЗАИМНОЕ МОДУЛИРОВАНИЕ СВОЙСТВ МИКРО- И МАКРООРГАНИЗМА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ В МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

Тип взаимодействия микро- и макроорганизма зависит не только от их генетически опосредованных свойств, но и от их влияния друг на друга. Наиболее показательным в этом отношении является, на наш взгляд, исследование, проведенное U. Dobrindt et al. (2016). Исследователи провели секвенирование генома непатогенного штамма *E. coli* 83972, после чего инокулировали штамм шести пациентам. Повторное секвенирование реизолата после колонизации мочевого пузыря у разных пациентов показало, что хозяева персонализируют свои бактерии. В этом исследовании был продемонстрирован пример генной эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов. Общий обзор структуры генома реизолата *E. coli* 83972 от шести пациентов выявил выраженные различия между реизолатами пациентов и материнским штаммом. Было идентифицировано 34 мутации, которые затрагивали метаболические и вирулентные гены [35]. Сравнительный геномный анализ показал, что индивидуальное количество мутаций в геномах реизолатов *in vivo* было заметно выше, чем у потомков *E. coli* 83972, эволюционирующих *in vitro*. Данные результаты свидетельствуют о том, что адаптивная эволюция бактерий определяется отдельными средами-хозяевами и направлена в сторону комменсализма, а не вирулентности, благоприятствуя бессимптомной колонизации мочевого пузыря (рис. 6). В настоящее время исследования направлены на выявление механизмов, посредством которых разные хозяева персонализируют свою микробиоту на геномном уровне [35].

В том же исследовании было доказано, что непатогенные штаммы *E. coli* 83972 активно модифицируют внут-

ренную среду организма, в котором обитают. Врожденная иммунная активация ослаблена при бессимптомной бактериурии за счет различных путей ответа хозяина и эффекторных молекул [35]. Бессимптомные штаммы приобрели способность избегать факторы врожденного иммунного ответа макроорганизма, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина. При этом происходит моделирование выгодного микроорганизмам ослабления иммунного ответа и обеспечение благоприятной среды обитания [36]. N. Lutay et al. (2013), изучая экспериментальную модель инфицирования *in vitro* непатогенным штаммом *E. coli* 83972, показали выраженное подавление бактерией транскрипции РНК-зависимой полимеразы II (Pol-II) в почках, мочевом пузыре и кишечнике, в то время как уropатогенный штамм *E. coli* CFT073 активировал транскрипцию РНК-зависимой полимеразы II, активируя развитие воспаления [37].

### СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ИМП

Новые данные о механизмах взаимодействия микроорганизмов с тканями мочевых путей позволили в последние годы сформулировать и новые пути поиска точек приложения терапевтических воздействий для профилактики и лечения инфекций мочевых путей. Некоторые из этих новых терапевтических возможностей представлены в таблице 3.

Очевидно, что гомеостаз мочевых путей зависит от сохранения баланса всех описанных выше составляющих:

- достаточной выраженности всех неспецифических защитных факторов тканей мочевых путей (табл. 2),
- факторы патогенности микроорганизмов (табл. 1) не должны быть выражены настолько, чтобы микроорганизм смог реализовать инициацию воспалительного процесса,
- баланс врожденного иммунного ответа, исключающий как его недостаточность, приводящую к размножению па-

тогенов в мочевом тракте, так и чрезмерность, ведущую к выраженному воспалению и повреждению тканей;

- взаимное воздействие микро- и макроорганизма в случае невозможности полной элиминации микроорганизма должно быть направлено на формирование комменсализма, а не воспаления.

Безусловно, устойчивость этого баланса во многом детерминирована генетически как со стороны микроорганизма, так и со стороны организма человека. Многие глубинные механизмы поддержания гомеостаза мочевых путей при взаимодействии с микроорганизмами раскрыты, многие нам еще не известны. Большинство перспективных методов терапии ИМП (табл. 5) в настоящее время находятся лишь на стадии экспериментальных исследований. Однако имеющиеся данные диктуют клиницистам необходимость помнить о микробиоме мочевых путей и придерживаться определенной тактики при ведении пациентов с ИМП:

- в мочевых путях человека в норме присутствует множество микроорганизмов, которые играют в том числе и протективную роль, поэтому при лечении таких ИМП, как неосложненный цистит, уретрит, следует применять щадящие по отношению к микробиому мочевых путей терапевтические тактики;
- проспективные клинические исследования показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бессимптомной бактериурии, частоту пиелонефрита с рубцовым поражением паренхимы почек, не приносит пользы здоровью большинства пациентов [43], поэтому скрининг и лечение бессимптомной бактериурии показаны только среди ограниченных групп населения – у беременных женщин, пациентов с трансуретральной резекцией простаты и другими травматичными урологическими операциями [44];
- согласно имеющимся на данный момент исследованиям, дети раннего возраста с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, реципиенты почечного трансплантата, пациенты с ослабленным иммунитетом (например, после хи-

**Рисунок 6.** Факторы, влияющие на пластичность генома и зависимость от хозяина адаптацию *E. coli* в мочевом тракте




**Таблица 3. Новые перспективные терапевтические опции при ИМП**

Терапевтическая опция	Исследования	Механизм действия	Ссылка
Пероральный прием маннозидов	Экспериментальные	Маннозиды специфически ингибируют участок фимбрий типа 1 FimH уropатогенной кишечной палочки. Перспектива применения в профилактике и лечении рецидивирующих ИМП	[38]
Активное введение бактерий низкой вирулентности в мочевые пути	Экспериментальные, клинические	Механизмы бактериальной интерференции	[26]
«Пероральные вакцины» – лизаты с инактивированными уropатогенными штаммами	Экспериментальные, клинические	Стимулируют В-лимфоциты и НК-клетки в пейеровых бляшках кишечника, секрецию IgA, приводя к более высоким уровням sIgA в моче	[39–41]
Парентеральная вакцина	Экспериментальные, клинические	После введения первой и бустерной дозы вакцины, содержащей 109 инактивированных уropатогенов (виды <i>E. coli</i> , <i>Morganella</i> , <i>P. Mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> ), значительно повышаются уровни sIgA в моче	[39]
Генная терапия	Экспериментальные	Индукция экспрессии антимикробных пептидов ( $\beta$ -дефенсин-2) уротелием	[42]
Таргетная терапия – применение ингибиторов IL-1 $\beta$	Экспериментальные	Поскольку вследствие генетически обусловленной особенности организма либо в результате инфекционного процесса при цистите происходит нарушение контроля выработки ИЛ-1 $\beta$ , предполагается терапевтическая эффективность ингибиторов IL-1 $\beta$	[32]

миотерапии), пациенты со стойкой бактериурией после удаления уретрального катетера, предположительно, могут иметь преимущества от антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии, однако доказательства недостаточно сильны, чтобы на их основе создать официальные рекомендации [44, 45];

■ поскольку данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что микробиом мочевых путей играет защитную роль [46, 47], чрезмерное и нерациональное использование антибиотиков, направленное на уничтожение всех микроорганизмов мочевых путей, может привести к нарушению микробиома мочи и развитию своего рода антибиотик-ассоциированной ИМП – эквиваленту инфекции *Clostridium difficile* в кишечнике (антибиотик-ассоциированное заболевание, связанное с нарушением микробиома кишечника и размножением клостридиальной инфекции) [46];

■ при профилактике рецидивирующей ИМП рекомендуется применять тактику, щадящую по отношению к микробиому мочевых путей: использовать фитопрепараты, средства, воздействующие на механизмы врожденного иммунного ответа (бактериальные лизаты);

■ микробиота взаимодействует с врожденной иммунной системой всех органов и систем, особенно с кишечником и кожей. Несмотря на недостаточное количество данных о взаимодействии микробиома мочевых путей с врожденной иммунной системой, вполне вероятно, что такие взаимодействия имеют место [46]. Это означает, что нормальный микробиом мочи вносит вклад в поддержание не только гомеостаза мочевых путей, но и всего организма в целом. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol*, 2014 Dec 1. pii: S0302-2838(14)01181-6.
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. *Paediatr Child Health*, 2014 Jun, 19(6): 315-2.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс]. М.: Союз педиатров России, 2015. Режим доступа: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_imvp.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf). / Federal clinical guidelines for medical care of children with urinary tract infection. [Electronic resource]. M.: The Union of Pediatricians of Russia, 2015. Access mode: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_imvp.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf).
- Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет*, 2017, 19: 162-167. / Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, Machneva EB, Tambieva EV, Bekmurzaeva GB. Asymptomatic bacteriuria: change of orthodox view. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 162-167.
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. *J Am Geriatr Soc*, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
- Curtiss N, Balachandran A, Kraska L, Peppiatt-Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun 18 228: 126-129.
- Komesu YM, Richter HE, Carper B, Dinwiddie DL, Lukacz ES, Siddiqui NY, Sung VW, Zyczynski HM, Ridgeway B, Rogers RG, Arya LA, Mazloomdoost D, Gantz MG. The urinary microbiome in women with mixed urinary incontinence compared to similarly aged controls. *Int Urogynecol J*. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00192-018-3683-6. [Epub ahead of print].
- Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, Rosenbaum JT, McWeeney SK, Nardos R. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*, 2016 Jul 27, 6: 78.
- Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*, 2016 Jul 1, 40(4): 437-463.



10. Dobrindt U, Blum-Oehler G, Hartsch T, Gottschalk G, Ron EZ, Fünfstück R, Hacker J. S-Fimbria-Encoding Determinant sfal Is Located on Pathogenicity Island III536 of Uropathogenic Escherichia coli Strain 536. *Infect Immun*, 2001 Jul, 69(7): 4248–4256.
11. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, Hultgren SJ. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995 Mar 1, 92(6): 2081–5.
12. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, Wu XR, Sun TT, Kong XP. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic Escherichia coli: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci*, 2001 Nov, 114(Pt 22): 4095–103.
13. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, Sun TT, Costello CE. Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J Biol Chem*, 2006 May 26, 281(21): 14644–53. Epub 2006 Mar 27.
14. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J*, 2000 Jun 15, 19(12): 2803–12.
15. Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 16: 18–22. /Erman MV. Phytotherapy in the treatment of urinary system infections in children. *Effectivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 16: 18–22.
16. Kline KA, Ingersoll MA, Nielsen HV, Sakinc T, Henriques-Normark B, Gatermann S, Caparon MG, Hultgren SJ. Characterization of a novel murine model of Staphylococcus saprophyticus urinary tract infection reveals roles for Ssp and SdrI in virulence. *Infect Immun*, 2010 May 78(5): 1943–51.
17. Giridhara Upadhyaya PM, Ravikumar KL, Umapathy BL. Review of virulence factors of enterococcus: an emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol*, 2009 Oct-Dec, 27(4): 301–5.
18. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of Proteus mirabilis Infection. *EcoSal Plus*, 2018 Feb, 8(1): 10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017.
19. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and Candida albicans. *Cent European J Urol*, 2015, 68(1): 96–101.
20. Cegelski L. Bottom-Up and Top-Down Solid-State NMR Approaches for Bacterial Biofilm Matrix Composition. *J Magn Reson*, 2015 Apr, 253: 91–97.
21. Ingersoll MA, Albert ML. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal Immunol*, 2013 Nov, 6(6): 1041–53.
22. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int*, 2009 Jun, 75(11): 1153–65.
23. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*, 2008, 1: 11–22.
24. Hans M, Madaan Hans V. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int J Pept*, 2014, 2014: 370297.
25. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated Escherichia coli and prevents E. coli from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem*, 2001 Mar 30, 276(13): 9924–30.
26. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 1400–1407.
27. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor downstream signaling. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1): 12–19.
28. Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, Yang L, Wei L. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. *PLoS One*, 2010 Dec 3, 5(12): e14223.
29. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol*, 2006 Feb, 36(2): 267–77.
30. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*, 2007 Aug 1, 196(3): 475–84.
31. Daringer NM, Schwarz KA, Leonard JN. Contributions of Unique Intracellular Domains to Switchlike Biosensing by Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem*, 2015 Apr 3, 290(14): 8764–8777.
32. Ambite I, Puthia M, Nagy K, Cafaro C, Nadeem A, Butler DS, Rydström G, Filenko NA, Wullt B, Miethke T, Svanborg C. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets. *PLoS Pathog*, 2016 Oct 12, 12(10): e1005848.
33. Ingersoll MA, Kline KA, Nielsen HV, Hultgren SJ. G-CSF induction early in uropathogenic Escherichia coli infection of the urinary tract modulates host immunity. *Cell Microbiol*, 2008 Dec, 10(12): 2568–78.
34. Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, Isaacson-Schmid ML, Hultgren SJ. Early severe inflammatory responses to uropathogenic E. coli predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS Pathog*, 2010 Aug 12 6(8): e1001042.
35. Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Asymptomatic Bacteriuria as a Model to Study the Coevolution of Hosts and Bacteria. *Pathogens*, 2016 Feb 15, 5(1): pii: E21.
36. Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, et al. Host Imprints on Bacterial Genomes-Rapid, Divergent Evolution in Individual Patients. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8).
37. Lutay N, Ambite I, Gronberg Hernandez J, Rydström G, Ragnarsdóttir B, Puthia M, Nadeem A, Zhang J, Storm P, Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *The journal of clinical investigation*, 2013, 123(6): 2366–2379.
38. Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, Greene SE, Ford BA, Crowley JR, Henderson JP, Janetka JW, Hultgren SJ. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011 Nov 16 3(109): 109ra115.
39. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents*, 2011 Dec, 38(Suppl): 42–50.
40. De Paeppe H, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Pelvic floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. *BJU Int*, 2000, 85: 889–93.
41. Lettgen B. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Mädchen. *Curr Ther Res*, 1996, 27: 463–75.
42. Zhao J, Wang Z, Chen X, Wang J, Li J. Effects of intravesical liposome-mediated human beta-defensin-2 gene transfection in a mouse urinary tract infection model. *Microbiol Immunol*, 2011 Apr, 55(4): 217–23.
43. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. *J Pediatr*, 1978, 1: 889–893.
44. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guideline for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 643–654.
45. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2003 Jun, 17(2): 367–394.
46. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016 Oct, 28(5): 407–12.
47. Nienhouse V, Gao X, Dong Q, Nelson DE, Toh E, McKinley K, Schreckenberger P, Shibata N, Fok CS, Mueller ER, Brubaker L, Wolfe AJ, Radek KA. Interplay between bladder microbiota and urinary antimicrobial peptides: mechanisms for human urinary tract infection risk and symptom severity. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114185.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Захарова Ирина Николаевна** – д.м.н., заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) МЗ РФ, полный член ЕААС, ESPGHAN

**Османов Исмаил Магомедович** – д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-нефролог, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы», директор Университетской клиники педиатрии, профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Мачнева Елена Борисовна** – к.м.н., Российская детская клиническая больница (РДКБ), ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Мумладзе Этери Борисовна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. ак. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

**Касьянова Анна Николаевна** – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ

**Айсанова Марьят Романовна** – ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ