

На правах рукописи



Москвина Зоя Валерьевна

**Молекулярно-генетическая диагностика и аспекты метафилактики
рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин
репродуктивного возраста**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Спивак Леонид Григорьевич

Официальные оппоненты:

Косова Инга Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», врач-уролог

Цуканов Антон Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и урологии ДПО, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Крупинов Герман Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из самых распространённых заболеваний во всём мире, вызывая примерно 150 миллионов случаев в год [Stamm, Norrby, 2001]. Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (РИНМП) представляют не только серьёзную медицинскую, но и социально-экономическую проблему, что обусловлено частыми рецидивами и недостаточной эффективностью традиционной терапии [Лоран О.Б. и др., 2013].

Новое, вошедшее в науку понятие «дисбиоз мочевыводящих путей» требует актуальных и объективных диагностических тестов [Garofalo и др., 2022]. Несмотря на то, что посев мочи в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики ИМП, этот метод трудоёмок, продолжителен по времени, а идентификация множественных уропатогенов, облигатно-патогенных микроорганизмов крайне затруднительна. Учитывая недостатки классических общепринятых микробиологических методик диагностики, для изучения микробиоты мочевых путей необходима разработка новых молекулярно-генетических методов.

Актуальность неантибактериальных методов профилактики РИНМП в структуре контроля над заболеванием не вызывает сомнения. Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов более широко рассматривают возможность применения D-маннозы и проантоцианидинов не только для профилактики, но и для лечения острой неосложнённой ИМП [EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, Spain 2025].

D-манноза показала значительный терапевтический эффект для профилактики РИНМП [Moskvina и др., 2024]. По результатам проведённых исследований можно предположить, что проантоцианидины могут быть эффективным средством предотвращения рецидивов ИМП у женщин [Tambunan, Rahardjo, 2019; Williams и др., 2023; Xia и др., 2021]. Роль витамина D₃ заключается в поддержании адекватного иммунного ответа для снижения выраженности воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [Тюзиков И.А., Коновалов

Д.В., Братчиков О.И., 2021]. Таким образом, наибольший эффект можно ожидать от совместного назначения D-маннозы, проантоцианидинов и витамина D₃.

Проводились исследования совместного применения D-маннозы и экстракта клюквы для комплексной терапии и последующей профилактики ИМП [Rădulescu и др., 2020]. Однако в литературе нет данных об эффективном использовании выше указанной комбинации средств для проведения длительной профилактической терапии. Исследователи оценивали только относительно кратковременные результаты лечения и профилактики, не пытаясь решить проблему контроля над заболеванием в долгосрочной перспективе.

Степень разработанности темы исследования

Человеческий микробиом по-прежнему недостаточно изучен, а поэтому научные изыскания в области микробиома мочи и роли микробных сообществ нуждаются в дальнейшем исследовании. Многие бактерии, например, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, давно известны как возбудители ИМП, однако их значение в развитии заболевания может быть не столь однозначным в случае полимикробной инфекции [McLellan, Hunstad, 2016].

На сегодняшний день проведены исследования, в которых изучалась эффективность ПЦР для диагностики ИМП в сравнении с культуральным анализом [Cybulski и др., 2013; Zee van der и др., 2016]. При этом с помощью ПЦР удалось идентифицировать микроорганизмы у 36% пациентов с отрицательным посевом мочи [Wojno и др., 2020].

Несмотря на то, что методика ПЦР в реальном времени (ПЦР РВ) уже используется для верификации микробиоты различных биотопов, до сих пор остаётся неясным, какая комбинация тестов (диагностического профиля) ПЦР будет наиболее эффективной при РИНМП.

Обсуждая проблему и анализируя масштабы распространённости рецидивирующей ИМП, становится очевидной необходимость поиска эффективных мер предупреждения развития очередного эпизода ИМП. Таковую систему мер целесообразно называть метафилактикой. Ранее понятие о метафилактике существовало только для характеристики мероприятий по

предотвращению камнеобразования при уролитиазе. Впервые термин метафилактика по отношению к рецидивирующей ИМП был предложен президентом Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «Аспект» профессором А. З. Винаровым. Метафилактический принцип ведения пациентов, успешно применяемый у больных с мочекаменной болезнью, до сих пор не внедрён у больных с ИМП.

Цель и задачи исследования

Цель.

Улучшить результаты лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих РИНМП, посредством усовершенствования диагностики и создания эффективной схемы метафилактики.

Задачи.

1. Улучшить диагностику инфекционно-воспалительного процесса нижних мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста с помощью методики ПЦР РВ.

2. Определить диагностические маркёры РИНМП у женщин репродуктивного возраста.

3. Исследовать микробиоту мочевого пузыря и оценить уровень общей бактериальной нагрузки, количество геномной ДНК человека у женщин репродуктивного возраста, страдающих РИНМП в сравнении со здоровыми женщинами.

4. Снизить частоту обострений РИНМП путей при помощи метафилактики, применяя D-маннозу в сочетании с проантоцианидинами и витамином D₃ в дополнение к этиотропной терапии.

5. Оценить изменения микробиоты мочи у женщин репродуктивного возраста на фоне метафилактики РИНМП с применением D-маннозы в сочетании с проантоцианидинами и витамином D₃ в дополнение к этиотропной терапии.

Научная новизна

В нашем диссертационном исследовании впервые предложен способ диагностики инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях

женщин репродуктивного возраста, основанный на оценке трёх показателей: количества геномной ДНК человека, уровня общей бактериальной массы и относительного количества лактобактерий. Найденные и впервые предложенные классифицирующие диагностические маркеры достоверно отличают микробиом мочевого пузыря здоровых женщин от микробиома мочевого пузыря женщин репродуктивного возраста с РИНМП [Boldyreva и др., 2025].

Нами впервые рекомендована схема метафилактики РИНМП у женщин репродуктивного возраста: три месяца непрерывного приёма БАД с возможным последующим перерывом, но не более, чем на три месяца.

Данное исследование позволяет открыть новые возможности в диагностике инфекционно-воспалительных процессов мочевых путей, опираясь на современные взгляды о микробиоме мочевого пузыря, а также внедрить понятие о метафилактике РИНМП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан способ диагностики ИМП у женщин с помощью молекулярно-генетических тестов, позволяющий получить достаточный диагностический материал, определить при этом и качественные, и количественные показатели микробиоты за максимально короткий период времени. Информация о микробиоте, присутствующей в мочевых путях пациента с РИНМП, позволит персонализировано подойти к лечению, а также к метафилактике заболевания.

Установлена эффективность и безопасность метафилактического подхода к проблеме РИНМП. Дополняя этиотропную терапию применением D-маннозы в сочетании с проантоцианидинами клюквы и витамином D₃ в течение трёх месяцев с периодическим повторением курсов метафилактики, можно значительно уменьшить частоту рецидивирования заболевания и снизить необходимость назначения препаратов, изменяющих микробиом человека.

Методология и методы исследования

Необходимый материал для построения целей и задач диссертационной работы был получен после анализа современной научной литературы как отечественных, так и зарубежных авторов.

Выполнена оценка состояния микробиоты различных биотопов (уретра, влагалище, мочевого пузыря) у женщин репродуктивного возраста страдающих и не страдающих РИНМП, а также проведено мультицентровое, рандомизированное открытое исследование оценки эффективности и безопасности применения комбинации D-маннозы, проантоцианидинов клюквы и витамина D₃ в качестве средства для метафилактики РИНМП в сравнении со стандартной терапией у пациенток с РИНМП.

Статистический анализ результатов проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 29 для Windows, а также с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.2).

Личный вклад автора

Автором лично выполнено комплексное обследование 50 здоровых добровольцев и 100 больных с РИНМП и подготовлена медицинская документация. По теме диссертации осуществлен аналитический обзор литературы как отечественных, так и зарубежных авторов. С помощью современных методов статистической обработки данных проанализированы полученные результаты. Автором самостоятельно подготовлены к публикации статьи, отражающие основные положения диссертации, а также самостоятельно написаны текст диссертации и автореферат.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение методики ПЦР РВ позволяет улучшить диагностику и получить достоверную информацию о микробиоте мочевого пузыря, наличии инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей у женщин репродуктивного возраста за короткий промежуток времени.

2. Способ диагностики инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях женщин репродуктивного возраста, основанный на определении трёх диагностических маркеров: количество геномной ДНК человека, уровень общей бактериальной массы и относительное количество лактобактерий, является чувствительным и специфичным методом оценки микробиоты мочевого пузыря.

3. Микробиота мочевого пузыря у женщин репродуктивного возраста, страдающих РИНМП, отличается от микробиоты здоровых женщин.

4. Применение комбинации D-маннозы, проантоцианидинов клюквы и витамина D₃ снижает частоту обострений РИНМП.

5. Применение комбинации D-маннозы, проантоцианидинов клюквы и витамина D₃ положительно влияет на микробиоту мочи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.13. Урология и андрология. Результаты проведенного исследования соответствуют паспорту специальности, пункту 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространённости урологических и андрологических заболеваний, а также пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний направлений исследований

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обусловлена достаточной выборкой пациентов с применением методики случайного выбора для непредвзятого разделения больных на группы. Строгое соблюдение критериев включения, невключения, исключения, а также использование современных методов обработки данных с помощью программ медицинской статистики позволяют объективировать результаты исследования.

Материалы диссертационного исследования апробированы в докладах на:

1) «Метафилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин репродуктивного возраста» / 11-е Ежегодное заседание дискуссионного образовательного клуба «Аспект». 7 декабря 2024 г., г. Москва.

2) «Метафилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин репродуктивного возраста» / XXIV Конгресс Российского общества урологов, 12-14 сентября 2024 г., г. Екатеринбург.

3) «Влияние терапии на микробиоту мочи» / X Российский конгресс лабораторной медицины, Российский диагностический саммит, 2-4 октября 2024 г., г. Москва.

4) «Метафилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин репродуктивного возраста» / Заседание дискуссионного образовательного клуба «Аспект». 30 марта 2024 г., г. Казань.

5) «Comparison of urinary microbiota in chronic cystitis and healthy controls using real-time PCR» / XX конгресс EAU-2025, 21.-24 марта 2025 г., г. Мадрид.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 иная публикация по результатам исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах печатного текста и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.100-2018. Работа включает несколько разделов, в том числе введение, три главы, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографические данные содержат 218 источников литературы как на русском (61 источник), так и на иностранных языках (157 источников). Список литературы составлен в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р 7.0.108-2022. Наглядный материал диссертации представлен 21 таблицей и 39 рисунками. В приложении приведена анкета ACSS, памятка для пациентов по сбору мочи.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Пациенты и методы исследования. Работа выполнена на базе Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. Сбор информации проводился на базе трёх медицинских организаций в 2022-2023 гг.: 1. ГБУЗ «ГП №46 ДЗМ». 2. ООО «ОН КЛИНИК ЛЮКС». 3. ООО «Семейная поликлиника №4». Проведено клинико-лабораторное

обследование 100 пациентов, страдающих рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей и 50 здоровых добровольцев. Аналитический этап ПЦР РВ выполнен в лаборатории компании «ДНК-Технология». Выражаю искреннюю благодарность доктору медицинских наук, ведущему научному сотруднику ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Болдыревой Маргарите Николаевне за существенный вклад в проведение диагностического этапа исследования.

Для решения поставленных задач было проведено проспективное мультицентровое рандомизированное открытое исследование, состоящее из двух этапов: диагностического и терапевтического.

Дизайн исследования

На первом этапе с целью оценки взаимного влияния и подтверждения диагностической ценности методики ПЦР РВ проведено исследование микробиоты трёх биотопов: мочевого пузыря, уретры, влагалища женщин репродуктивного возраста, страдающих РИНМП, и здоровых женщин (Рисунок 1).

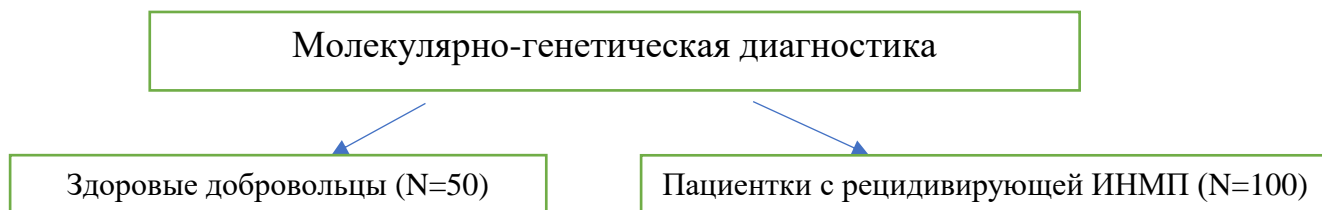


Рисунок 1 – I этап исследования

По результатам проведённых молекулярно-генетических тестов из 50 здоровых женщин 32 сформировали группу клинически и лабораторно здоровых добровольцев. Также мы выделили 16 женщин, которые клинически были здоровы, но имели существенное снижение доли лактобактерий в средней порции мочи до 14.7% (против 94,6% в группе клинически и лабораторно здоровых). При изучении анамнеза выяснилось, что 11 пациенток наблюдались у гинеколога по поводу бактериального вагиноза, у 5 обнаружены микролиты в почках. Так образовалась группа женщин, которую мы решили назвать: «риск развития симптомной инфекции мочевыводящих путей» (РРСИМП). По результатам ПЦР РВ 4

пациентки были исключены из исследования в связи с неинформативностью лабораторных данных.

Во второй этап исследования были включены пациентки репродуктивного возраста с обострением РИНМП для оценки эффективности и безопасности применения БАД, включающей D-маннозу, проантоцианидины клюквы и витамин D₃ в качестве средства для метафилактики РИНМП в сравнении со стандартной терапией (Рисунок 2).

Критерии включения для пациенток с РИНМП

Женщины репродуктивного возраста от 18 лет до 45 лет с обострением РИНМП при отсутствии вульвовагинита, обусловленного ИППП.

Критерии невключения для пациенток с РИНМП: посткоитальный цистит, беременность, осложнённая ИМП, признаки инфекции верхних мочевых путей, применение системной антибактериальной терапии в течение 14 дней до первого визита.



Рисунок 2 – II этап исследования

Период наблюдения за пациентками составил 12 месяцев. Сбор жалоб проводился с использованием шкалы ACSS. Всем пациенткам до начала лечения проведено лабораторно-инструментальное обследование, включающее в том числе исследование первой, средней порции мочи, соскоба эпителия уретры и боковых

стенок влагалища методом ПЦР РВ. Повторные молекулярно-генетические тесты выполнены в четырёх контрольных точках: через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Всем пациенткам была назначена антибактериальная терапия согласно клиническим рекомендациям. Пациентки экспериментальной группы, начиная с первого дня лечения, получали биологически активную добавку, включающую в себя 2000 мг D-маннозы, 500 мг экстракта клюквы, 1 мкг/40МЕ витамина D₃ в непрерывном режиме в течение 3х месяцев. Пациенткам контрольной группы проводилась только этиотропная терапия.

Результаты исследования

Целью диагностического этапа исследования явился поиск классифицирующих маркеров ИМП. Средняя порция мочи была проанализирована методом мультиплексной ПЦР РВ с применением наборов реагентов «Фемофлор-16» и «БакСкрин УПМ» («ДНК-Технология», Москва). Технология ПЦР РВ позволяет одновременно оценить не только уровень геномной ДНК человека, но и уровень общей бактериальной массы, иными словами концентрацию всей бактериальной ДНК, провести тестирование на патогены, установить количественные соотношения представителей нормальной микрофлоры исследуемых биотопов и условно-патогенных микроорганизмов (факультативно-анаэробные, облигатно-анаэробные бактерии, условно-патогенные микоплазмы, дрожжевые грибы *Candida*) (Таблица 1).

Геномная ДНК (КВМ) была обнаружена во всех исследуемых группах, в том числе и в группе здоровых добровольцев (Рисунок 3). Обращает на себя внимание, что количество геномной ДНК, содержащейся в одинаковых объёмах мочи, было существенно выше в группе РРСИМП и, особенно, в группе пациенток с РИНМП по сравнению с группой здоровых женщин.

Таблица 1 – Абсолютные значения (10^n) показателей теста «Фемофлор 16» в обследованных группах

Показатели теста «Фемофлор 16»	Медиана (25%;75%)			P-value	
	Здоровые (32)	Группа с РРСИМП (16)	Пациентки с РИНМП (96)	Здоровые-РРСИМП	Здоровые-Пациентки
Геномная ДНК (КВМ)	0,0 (0,0; 3,4)	3,3 (0,8; 3,8)	4,0 (3,4; 4,9)	,044	< ,001
Общее кол-во бактерий (ОБМ)	5,2 (4,0; 6,0)	6,1 (5,2; 6,7)	7,0 (5,4; 8,1)	,021	< ,001
<i>Lactobacillus</i>	4,6 (3,6; 6,0)	5,0 (3,5; 5,7)	4,8 (3,9; 5,5)	0,887	0,956

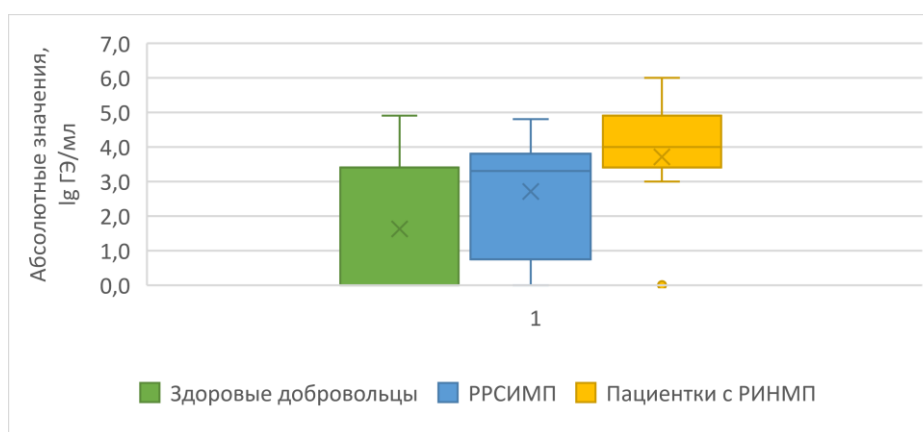


Рисунок 3 – Абсолютные значения геномной ДНК (КВМ) в исследованных группах. (lg ГЭ/мл – количество геномных эквивалентов, отражённых в виде десятичного логарифма в 1 мл)

Геномная ДНК человека содержится в ядрах эпителиальных и лейкоцитарных клеток. Таким образом, и эпителий, и лейкоциты, в большом количестве обнаруживаемые в моче, являются неблагоприятным лабораторным признаком, а использование такого молекулярно-генетического показателя, как геномная ДНК, может являться надёжным маркером воспалительного процесса мочевыводящих путей.

По аналогии с физическим измерением количества бактерий в образце общее количество бактерий в 1 мл мочи можно оценить по показателю бактериальной нагрузки (ОБМ). Все группы участников исследования существенно отличались по этому показателю. Самая высокая бактериальная нагрузка была выявлена у

пациенток, страдающих РИНМП ($Me=10^{7,0(5,4;8,1)}$), тогда как в группе здоровых женщин уровень бактериальной нагрузки был практически в 100 раз ниже $Me=10^{5,2(4,0; 6,0)}$. Пациентки с РРСИМП занимали промежуточное положение, медиана ОБМ ($Me=10^{6,1(5,2;6,7)}$) в этой группе была ниже, чем в группе пациенток с симптомами инфекции, но всё же значительно выше, чем в группе здоровых добровольцев. Также установлено, что абсолютное количество лактобактерий в обследованных группах не различается (Рисунок 4).

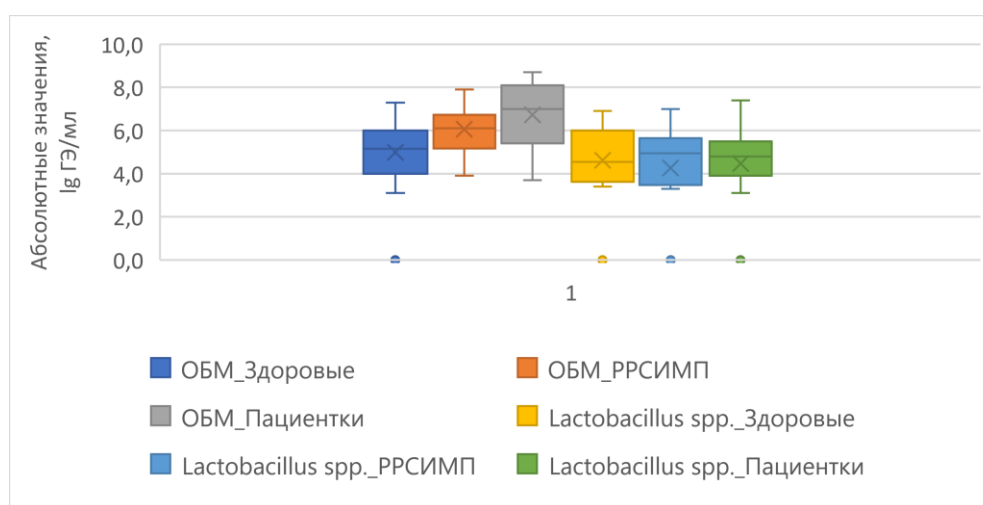


Рисунок 4 – Бактериальная нагрузка (ОБМ) и абсолютное количество *Lactobacillus* (LB) в обследованных группах. Абсолютные значения lg ГЭ/мл – количество геномных эквивалентов, отражённых в виде десятичного логарифма в 1 мл.

В связи с тем, что уровень бактериурии разный, а абсолютное количество лактобактерий одинаковое, было выполнено сравнение относительных значений показателей теста «Фемофлор 1б», т.е. абсолютное количество каждой выделенной группы бактерий соотнесено с общей бактериальной массой и вычислено в процентах. Таким образом, удалось наглядно показать какую долю занимают те или иные бактерии в образце.

На рисунке 5 представлена заметная разница между группами при сравнении относительного количества лактобактерий - 94,6% в группе здоровых и всего 0,6% в группе пациенток с хроническим циститом. Участницы из группы с РРСИМП,

хотя и занимали промежуточное положение, но всё же по данному показателю существенно отставали от группы здоровых женщин (14,7%).

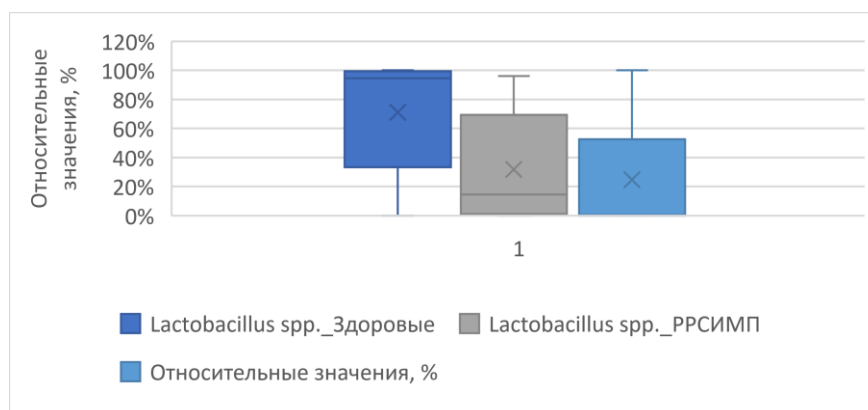


Рисунок 5 – Доля *Lactobacillus* в общем количестве бактерий в обследованных группах (%)

Пропорционально снижению лактобациллярной флоры в образцах мочи должно повышаться количество других микроорганизмов. По данным абсолютных значений теста «Фемофлор 16» пациентки, страдающие РИНМП, существенно отличались от группы здоровых участниц по количеству факультативных анаэробов (семейство *Enterobacterales*) и облигатных анаэробов (*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella_bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* и *Megasphaera* + *Veillonella* + *Dialister*). Такие облигатные анаэробные микроорганизмы, как *Sneathia* + *Leptotrichia* + *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Atopobium_vaginae* наблюдались только в группе с РПСИМП. Участницы исследования, вошедшие в так называемую группу РПСИМП, имели более широкий спектр анаэробных микроорганизмов и при этом не имели симптомов ИМП.

Результаты долевого состава преобладающих групп бактерий у пациенток с РИНМП, полученные при помощи некультивационного метода ПЦР, представлены на рисунке 6. В настоящем исследовании, как и предполагалось, у пациенток с РИНМП самым часто встречающимся видом была *E. coli*. Значительная часть этого микроорганизма обнаружена в ассоциации с другими представителями порядка *Enterobacterales*. Чаще других *E. coli* сочеталась с *Serratia marcescens*, ассоциации кишечной палочки с другими энтеробактериями встречались существенно реже.

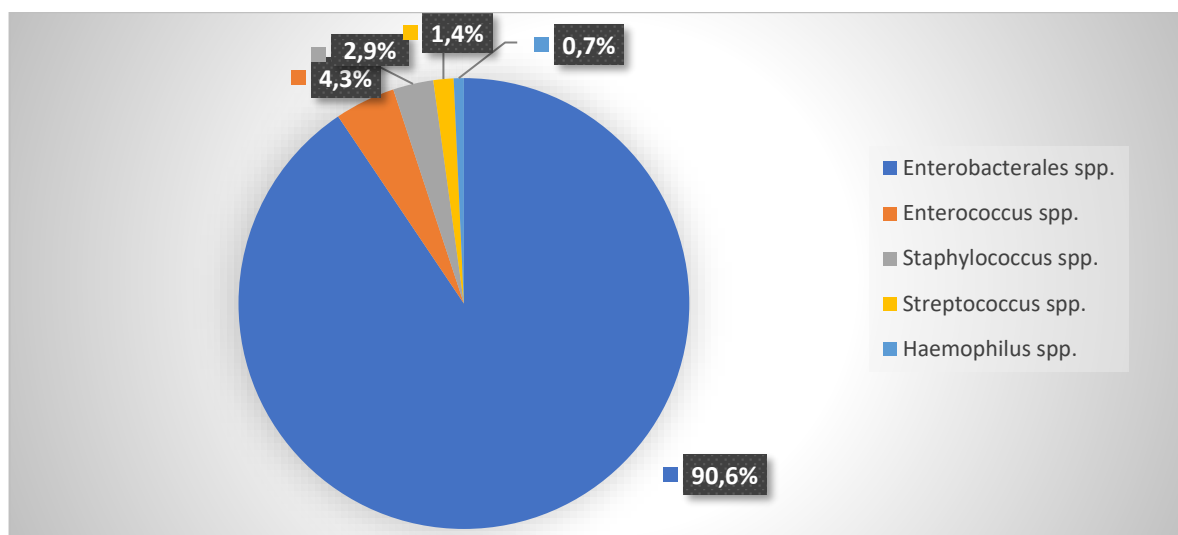


Рисунок 6 – Долевое (%) распределение преобладающих групп бактерий у пациенток с рецидивирующим циститом

Оценка наилучших классифицирующих показателей для группы женщин с РРСИМП и группы пациенток с РИНМП проводилась с помощью ROC-анализа. Такими универсальными показателями среди всех исследованных оказались абсолютные значения общей бактериальной массы – ОБМ или, иными словами, бактериальная нагрузка, абсолютное количество геномной ДНК (КВМ) и относительное количество лактобактерий, рассчитанное в соответствии с общей бактериальной массой.

На основании этих трёх маркеров нами был создан новый способ диагностики инфекционно-воспалительного процесса мочевыводящих путей у женщин, подана заявка на получение патента.

Вероятность наличия инфекционного процесса в мочевых путях рассчитывают по формуле:

$$P_{\text{пац}} = \frac{1}{1 + e^{-(-2,440 + 0,304 * \text{ГДЧ} + 0,614 * \text{ОБМ} - 0,021 * \text{ОтнКЛ})}}, \text{ где}$$

$P_{\text{пац}}$ – вероятность наличия у пациентки заболевания;

ГДЧ – абсолютное количество геномной ДНК человека, ГЭ/мл;

ОБМ – общая бактериальная масса, ГЭ/мл;

ОтнКЛ – относительное количество ДНК лактобацилл рода *Lactobacillus*, нормированное на бактериальную нагрузку и выраженное в процентах.

Далее полученное значение вероятности наличия у пациентки хронического цистита ($P_{\text{паци}}$) сравнивают с пороговым значением $P_{\text{порог}} = 0,66$. Если для конкретной пациентки рассчитанное значение P меньше или равно $0,66$, то пациентка будет отнесена к группе здоровых, и, соответственно, наличие воспалительного заболевания мочевыводящих путей не будет считаться подтвержденным. Если больше $0,66$, то у неё присутствует воспалительный процесс мочевыводящих путей.

Влияние метафилактики на микробиоту мочи

Терапевтический этап лечения разделил пациенток, страдающих РИНМП, на две группы: экспериментальную и группу контроля. Разная тактика лечения отразилась и на результатах микробиологического состава мочи. В процессе лечения отслеживалась динамика изменений уробиома в каждой группе в течение трёх месяцев.

По относительному количеству лактобацилл группы различались ещё на начальном этапе. В экспериментальной группе доля лактобактерий не превышала $0,3\%$, против $3,8\%$ в группе контроля. Через 3 месяца в группе без метафилактики произошло существенное обрушение показателя ($10,7\%$), в то время как в экспериментальной группе лактобактерии продолжали расти ($92,8\%$)

Как уже говорилось ранее, у женщин с РИНМП пропорционально снижению относительной доли лактобактерий в средней порции мочи увеличивалась доля факультативных анаэробов. В нулевой точке исследования этот показатель был высоким в двух группах, но существовала и статистически значимая разница между ними: в экспериментальной группе $99,6\%$ факультативных анаэробов, против $71,5\%$ в группе контроля. На момент окончания терапии через 3 месяца выявлено отсутствие роста количества условно-патогенных факультативно-анаэробных микроорганизмов в той группе, которая получала средство для метафилактики ($0,005\%$), в группе контроля $5,2\%$ (Рисунок 7). Разница в относительном количестве факультативных анаэробов между двумя группами на момент завершения приёма БАД вновь оказалась статистически значимой.

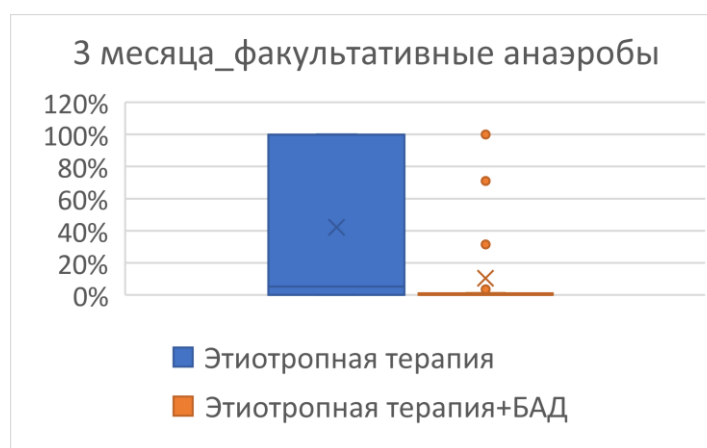


Рисунок 7 – Относительное количество факультативных анаэробов в исследованных группах через 3 месяца

Сравнение микробиоты

В настоящей работе представлены различия состава микробиоты трёх биотопов: мочевого пузыря, уретры и влагалища. Образцами для исследования являлись соскобы уретры и влагалища, а также первая и средняя порции мочи (Таблица 2, Таблица 3).

Таблица 2 – Абсолютные значения геномной ДНК

	Медиана (25%;75%)			P-value	
	Здоровые добровольцы(32)	Группа РРСИМП (16)	Пациентки с РИНМП (96)	Здоровые - РРСИМП	Здоровые- Пациентки
Моча ср. порция	0.0(0.0;3.4)	3.3(0.8;3.8)	4.0(3.3;4.9)	0.028	<0.001
Моча пер. порция	3.5(0.0;4.0)	4.0(3.6;4.1)	4.4(3.6;5.1)	0.029	<0.001
Соскоб У.	4.1(3.7;4.4)	4.2(3.7;4.3)	4.1(3.7;4.5)	0.859	0.741
Соскоб В.	4.9(4.4;5.2)	4.6(4.5;5.2)	4.9(4.6;5.2)	0.545	0.940

Таблица 3 – Абсолютные значения ОБМ

	Медиана (25%;75%)			P-value	
	Здоровые добровольцы(32)	Группа РРСИМП (16)	Пациентки с РИНМП (96)	Здоровые- РРСИМП	Здоровые- Пациентки
Моча ср. порция	5.1(3.7;6.0)	6.1(5.2;6.7)	6.8(5.1;8.1)	0.012	<0.001
Моча пер. порция	5.7(4.4;6.6)	6.2(5.7;7.4)	6.8(5.9;8.1)	0.009	<0.001
Соскоб У.	5.3(4.7;5.9)	5.1(4.6;5.8)	5.1(4.5;5.9)	0.950	0.624
Соскоб В.	6.9(6.6;7.3)	6.8(6.5;7.4)	6.8(6.2;7.2)	0.909	0.445

Увеличение количества геномной ДНК и ОБМ можно обнаружить только в образцах первой и средней порции мочи как в группе участниц с РРСИНМП, так и в группе пациенток с РИНМП по сравнению с группой здоровых. При анализе соскобов уретры и влагалища разницы между группами по этим показателям выявлено не было.

У женщин, страдающих РИНМП, главные комменсальные микроорганизмы урогенитальной области – лактобактерии (относительное количество) значительно снижены не только в средней порции мочи, как уже говорилось ранее, но и в первой порции. Для первой порции мочи этот показатель составил 1.4%(0.0;45.8) против 95.2%(68.5;99.4) в группе здоровых, $p < 0.001$. У женщин с баквагинозом/нефролитиазом в обеих порциях мочи также снижено относительное количество лактобацилл, но не в такой степени, как у пациенток с рецидивирующим циститом (Рисунок 8).

Доля лактобацилл в соскобе из уретры была снижена в обеих исследуемых группах, причём в группе с РРСИНМП это снижение оказалось более выраженным $Me = 52.3\%(14.2;98.6)$, чем у пациенток с РИНМП $Me = 93.2\%(54.7;98.7)$ против 98.6%(90.4;99.9)% в группе здоровых.

В соскобе из влагалища снижение лактобацилл как в группе с РРСИНМП, так и в группе пациенток с РИНМП незначительно, в результате различия с группой здоровых добровольцев по этому показателю минимальны.

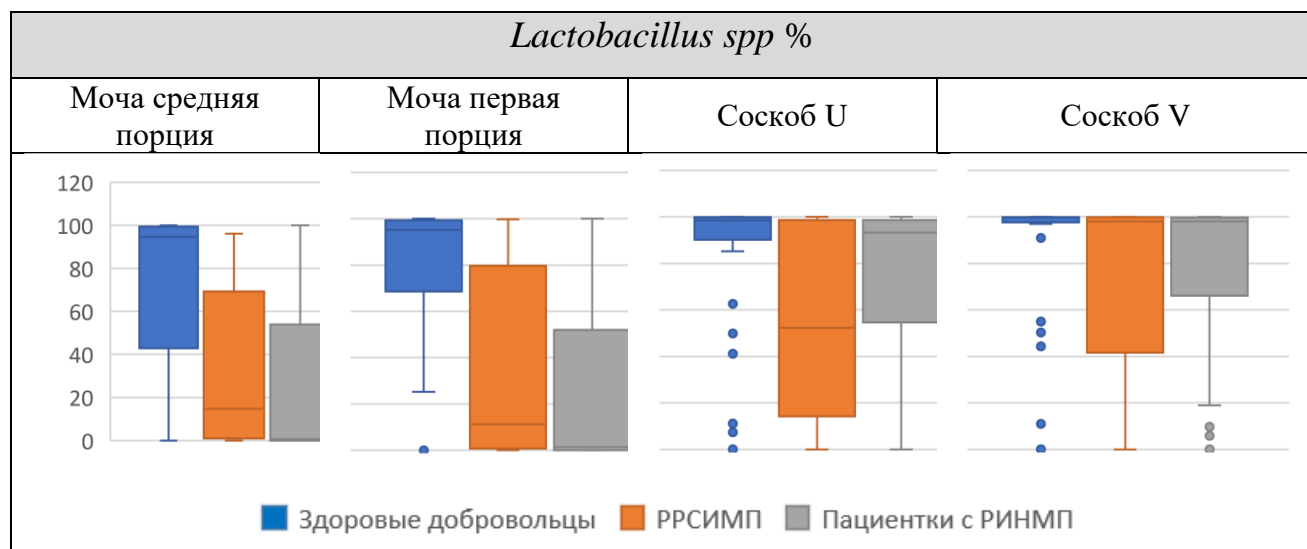


Рисунок 8 – Доля (%) лактобактерий в общей бактериальной массе в трех обследованных группах и четырех исследованных биоматериалах

Влияние метафилактики на частоту рецидивов РИНМП

В результате наблюдения за пациентками с РИНМП на протяжении 12 месяцев отмечалась разница в частоте возникновения рецидивов мочевой инфекции. У 73 % пациенток, которым не проводились мероприятия по метафилактике (группа контроля), в течение 3-х месяцев наблюдения возник хотя бы один рецидив мочевой инфекции, тогда как в экспериментальной группе рецидив случился только у 46 %. Разница по этому показателю была статистически значимой ($p=0,012$) только на момент завершения метафилактики через 3 месяца (Рисунок 9).

Оценивая результаты полученных статистических данных, можно обоснованно говорить об эффективности проводимой метафилактики. На протяжении трёхмесячного курса приёма БАД мы отмечали снижение числа рецидивов. Положительное влияние проводимого лечения в течение последующих трёх месяцев постепенно нивелировалось (Рисунок 10).

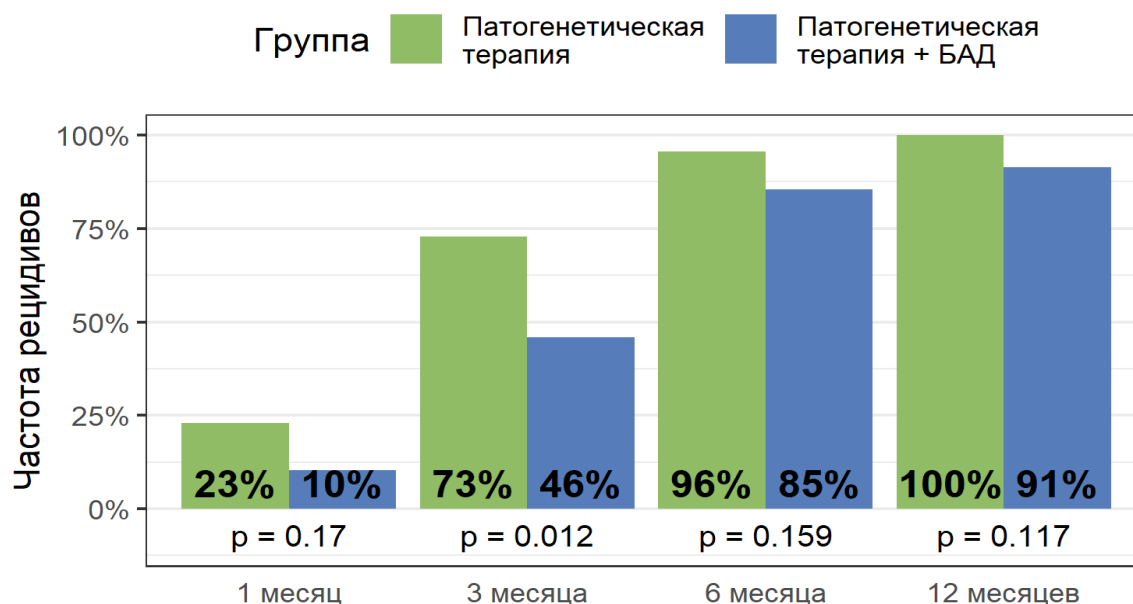


Рисунок 9 – Доля пациенток, переживших хотя бы один рецидив к месяцам 1, 3, 6, 12 после лечения. p – уровень значимости при сравнении групп тестом Фишера

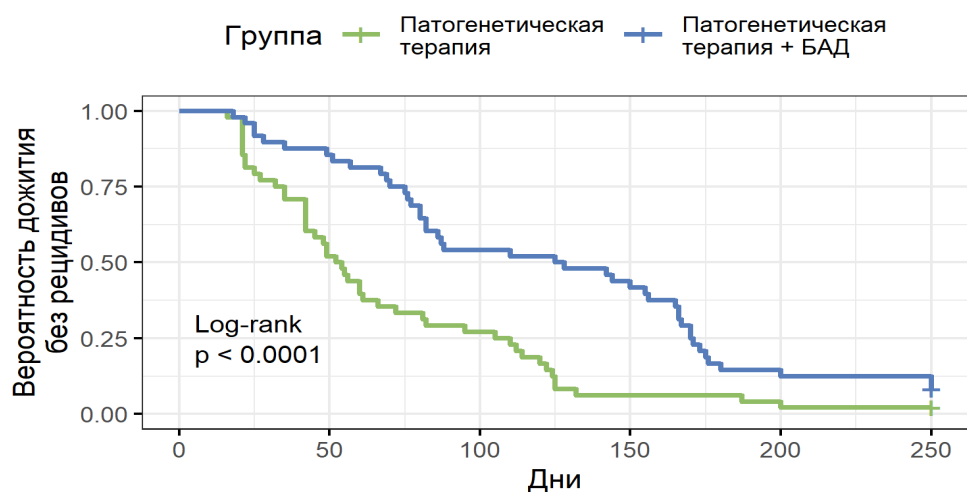


Рисунок 10 – Доля пациенток, переживших хотя бы один рецидив к месяцам 1, 3, 6, 12 после лечения. p – уровень значимости при сравнении групп тестом Фишера

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая распространённость рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей диктует необходимость пересмотра традиционных подходов к её диагностике, лечению и профилактике. Несмотря на то, что возбудители ИМП описаны достаточно подробно, сохраняется актуальность изучения микробных сообществ.

Предлагаемый в данной работе новый подход к лабораторной диагностике инфекционных заболеваний мочевыводящей системы способен не только установить факт наличия воспалительного процесса, но и комплексно оценить его этиологическую природу.

Кроме того, развитие молекулярных методов диагностики может стать началом нового направления – профилактической урологии, которая будет способна выявлять признаки заболевания на ранней стадии быстрыми, неинвазивными способами и не допускать развития часто рецидивирующих форм болезни.

Проведённая работа обосновала высокую информативность методики ПЦР РВ в определении этиологического фактора ИМП, благодаря чему разработан новый способ диагностики РИНМП у женщин. Подана заявка в Федеральную службу по интеллектуальной собственности на регистрацию патента: «Способ

диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у женщин методом ПЦР в режиме реального времени».

Второй этап научно-исследовательской работы выполнен для оценки одного из способов метафилактического подхода к РИНМП. Проанализированы данные 96 пациенток с РИНМП, которые в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы. В экспериментальной группе (n=48) больные получали этиотропную терапию и БАД, в группе контроля (n=48) проводили только стандартную антибактериальную терапию согласно федеральным клиническим рекомендациям. Продолжительность ремиссии у пациенток из экспериментальной группы была в 2 раза больше, по сравнению с пациентками из контрольной группы. Больные, получавшие БАД, реже отмечали рецидивы инфекции мочевыводящих путей, что коррелировало с меньшей выраженностью симптомов заболевания (по данным шкалы ASCC). Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, позволяют предположить, что использование метафилактического подхода для контроля над РИНМП, является целесообразным и перспективным направлением.

ВЫВОДЫ

Вывод 1. Анализ средней порции мочи женщин репродуктивного возраста с помощью методики ПЦР РВ позволяет получить информацию о наличии инфекционно-воспалительного процесса и микробиоте мочевого пузыря в течение 3-4 часов.

Вывод 2. Абсолютное количество бактерий, абсолютное количество геномной ДНК человека и относительное количество лактобактерий, нормированное на общую бактериальную массу, является основой нового способа диагностики инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей у женщин репродуктивного возраста. Показатель более 0,66, рассчитанный по формуле $P_{\text{пац}} =$

$\frac{1}{1+e^{-(2,440+0,304*ГДЧ+0,614*ОБМ-0,021*0_{\text{ТНКЛ}})}}$, где: $P_{\text{пац}}$ – вероятность наличия у пациентки

заболевания; ГДЧ - абсолютное количество геномной ДНК человека, ГЭ/мл; ОБМ - общая бактериальная масса, ГЭ/мл; ОтнКЛ - относительное количество ДНК лактобацилл рода *Lactobacillus*, нормированное на бактериальную нагрузку и выраженное в процентах, свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса.

Вывод 3. У пациенток репродуктивного возраста с обострением РИНМП уровень общей бактериальной нагрузки в 100 раз выше по сравнению со здоровыми женщинами, а количество геномной ДНК человека возрастает на четыре порядка, при этом отмечается снижение относительного количества лактобактерий до 0,6% и увеличение относительного количества факультативных анаэробов до 97,2% по сравнению с микробиотой здоровых женщин, где эти показатели составили 94,6% и 0,1% соответственно.

Вывод 4. Применение биологически активной добавки, содержащей D-маннозу, проантоцианидины клюквы и витамин D₃, для метафилактики РИНМП у женщин репродуктивного возраста в течение трёх месяцев приводит к снижению частоты рецидивов заболевания в 1,6 раза.

Вывод 5. Применение биологически активной добавки, содержащей D-маннозу, проантоцианидины клюквы и витамин D₃, в течение 3 месяцев приводит к увеличению доли лактобактерий в микробиоте мочи до 92,8% и снижению доли уропатогенных микроорганизмов до 0,005% по сравнению с группой контроля, где эти показатели составляли 10,7% и 5,2% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам репродуктивного возраста с РИНМП рекомендуется оценивать количество геномной ДНК человека, уровень общей бактериальной массы и относительное количество лактобактерий в средней порции мочи для диагностики воспалительного процесса.

2. Для пациенток с риском развития ИМП рекомендуется провести исследование микробиома мочи предлагаемым нами способом для решения вопроса о своевременной профилактике заболевания.

3. Пациенткам репродуктивного возраста с РИНМП в комбинации с этиотропной терапией необходимо проводить метафилактику рецидивов, применяя D-маннозу, проантоцианидины клюквы и витамин D₃.

4. Предлагаемая схема метафилактики: три месяца непрерывного приёма БАД с возможным последующим перерывом, но не более, чем на три месяца, представляется оптимальной. Данную схему рекомендуется повторять регулярно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Москвина, З.В.** Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита / **З.В. Москвина**, М.С. Евдокимов, Л.Г. Спивак // Медицинский алфавит. – 2021. – № 32. – С. 20–24.

2. Плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности D-маннозы Суперкомплекс в профилактике рецидивов ИМП / **З.В. Москвина**, М.Н. Болдырева, К.А. Россоловская, М.С. Евдокимов, Д.В. Платонова, Ц.Г. Магомедов, Л.Г. Спивак // **Экспериментальная и клиническая урология**. – 2024. – Т. 17. – № 3. – С. 149–161.

3. Оценка геномной ДНК в комплексных ПЦР-тестах как аналог определения количества лейкоцитов и клеток плоского эпителия в осадке мочи при диагностике мочевых инфекций / М.Н. Болдырева, **З.В. Москвина**, М.А. Петруничева, А.В. Иванова, А.О. Морозов, К.А. Россоловская, М.А. Козулин, Л.Г. Спивак // **Вопросы урологии и андрологии**. – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 13–18.

4. Метафилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Результаты рандомизированного клинического исследования / **З.В. Москвина**, К.А. Россоловская, М.А. Козулин, Л.Г. Спивак // **Вопросы урологии и андрологии**. – 2025. – Т. 13. – № 2. – С. 5–11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИМП – инфекции мочевыводящих путей

ОБМ – общая бактериальная масса

ПЦР РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РИНМП – рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей

РРСИМП – риск развития симптомной инфекции мочевыводящих путей