

УДК 616.832-004.2-092:616.62-008.22-008.87  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-133-141>

## Микробиота мочевых путей у пациентов с нейрогенной дисфункцией тазовых органов при рассеянном склерозе

Лузанова Е.И.<sup>1</sup>, Карпова М.И.<sup>1</sup>, Абрамовских О.С.<sup>1</sup>, Четвернина Е.А.<sup>1</sup>, Куприянов С.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)  
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

### РЕЗЮМЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы, распространенным среди лиц молодого возраста. Частый симптом болезни – это нейрогенная дисфункция тазовых органов. Молодым людям с диагнозом РС зачастую приходится одновременно принимать решения, связанные с лечением и планированием семьи.

Возможность реализации репродуктивных планов тесно связана с урологическими осложнениями заболевания, высоким риском инфекционных процессов мочеполовой системы, сексуальной дисфункцией. Кроме того, многие препараты, изменяющие течение РС, играют значительную роль в увеличении вероятности инфекционных осложнений. В связи с чем актуальной проблемой являются вопросы профилактики инфекций при РС. Эффективная персонализированная профилактика урогенитальных инфекций возможна при четком представлении о составе микробиоты.

Методы секвенирования ДНК позволили изменить классические представления о том, что здоровая моча стерильна. Были сформированы представления о бессимптомной бактериурии у здоровых людей, и в последние годы появляются сведения о геноитобиоме пациентов с неврологическими заболеваниями. Расширение знаний о составе микроорганизмов мочеполовой системы неврологических пациентов необходимо для формирования потенциала здоровьесберегающих технологий.

**Цель обзора:** обобщение известных к настоящему времени сведений о микробиоценозе нижних мочевых путей и влагалища при нейрогенной дисфункции тазовых органов, в том числе при РС, представление данных о связи близко расположенных биотопов и влиянии терапии РС на риски инфекций мочеполовой сферы.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, нейрогенная дисфункция мочеиспускания, вагиноз, микробиота

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-25-10076.

**Для цитирования:** Лузанова Е.И., Карпова М.И., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Куприянов С.В. Микробиота мочевых путей у пациентов с нейрогенной дисфункцией тазовых органов при рассеянном склерозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):133–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-133-141>.

✉ Лузанова Екатерина Игоревна, [estrochikova@yandex.ru](mailto:estrochikova@yandex.ru)

## Urinary tract microbiota in patients with multiple sclerosis and neurogenic pelvic dysfunction

Luzanova E.I.<sup>1</sup>, Karpova M.I.<sup>1</sup>, Abramovskikh O.S.<sup>1</sup>, Chetvernina E.A.<sup>1</sup>, Kupriyanov S.V.<sup>1,2</sup>

South Ural State Medical University

64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

National Research Tomsk State University

36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disease of the central nervous system common among young people. Neurogenic bladder often is a common symptom of the disease. Young people with MS often have to make treatment and family planning decisions at the same time.

The possibility of realizing reproductive plans is closely related to urological complications of the disease, high risk of urinary tract infections, and sexual dysfunction. In addition, disease modifying therapies for MS play a significant role in increasing the likelihood of infectious complications. Therefore, the issue of infection prevention in MS is critical. Effective personalized prevention of urogenital infections is possible with a clear understanding of the microbiota composition.

DNA sequencing methods have changed the conventional idea that normal urine is sterile and gave rise to the concepts of asymptomatic bacteriuria in healthy people. Moreover, data on the genitourbiome of patients with neurological diseases have recently emerged. Extended knowledge about the microbiology in the genitourinary system of neurological patients is necessary to unleash the capacity of health-preserving technologies.

**The aim** of the review was to integrate currently available data concerning the microbiocenosis of the lower urinary tract and vagina with underlying neurogenic pelvic dysfunction, including MS, as well as to present data on the association between closely located biotopes and the effect of MS therapy on the risks of developing genitourinary infections.

**Keywords:** multiple sclerosis, neurogenic bladder, vaginosis, microbiota

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Luzanova E.I., Karpova M.I., Abramovskikh O.S., Chetvernina E.A., Kupriyanov S.V. Urinary tract microbiota in patients with multiple sclerosis and neurogenic pelvic dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):133–141. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-133-141>.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время окружающая среда и ее взаимодействие с генетическими факторами считаются основой для развития аутоиммунных процессов в организме человека. Состав микробиоты кишечника и ось «кишечник – мозг» все чаще рассматриваются как условие для развития иммуноопосредованных патологических состояний нервной системы, в том числе и рассеянного склероза (РС). В современном мире эта концепция имеет важное значение, поскольку микробный дисбиоз является следствием так называемой западной диеты, широкого применения антибиотиков и соблюдения чрезмерных санитарных условий.

Долгое время внимание ученых было сосредоточено на изучении исключительно микробиоты кишечника у пациентов с РС. В последнее время появляются результаты исследования и других локусов

организма-хозяина. Так показано, что микроорганизмы ротовой полости могут влиять на уровень воспаления при РС, тем самым внося вклад в механизмы течения заболевания [1]. Следует отметить, что данные по составу и функционированию других биотопов скудны или отсутствуют. При этом высказываются предположения о существовании тесной связи между соседними локусами. Вероятно, что изменения состава и функциональной активности микробиоты в одной локации могут приводить к возникновению отклонений в близко расположенных областях.

Нарушение функции кишечника и мочевого пузыря является частью разнообразной клинической картины РС и регистрируется у 50–90% пациентов [2]. В среднем через 6 лет после дебюта заболевания диагностируются инфекции мочевых путей (ИМП): нижних (от 13 до 74%) и 8% верхних (от 0 до 25%), а в структуре смертности хроническая почечная недо-

статочность и уросепсис – одни из ведущих причин гибели пациентов с РС. При этом обструктивный и смешанный варианты дисфункции микции являются наиболее угрожаемыми по развитию инфекционно-воспалительных процессов и встречаются при РС достоверно чаще.

Целью данного обзора является обобщение современных данных о составе микробиоты урогенитального тракта у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания, в особенности при РС, и обсуждение рисков инфекционных заболеваний мочеполовой системы. Поиск информации проводился по следующим ключевым словам: рассеянный склероз, микробиота мочи, вагинит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, инфекции нижних мочевых путей, multiple sclerosis, urinary microbiota, vaginitis, neurogenic bladder dysfunction, lower urinary tract infections. Были использованы базы данных PubMed, eLibrary.ru. Всего была найдена 251 публикация (клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры) за последние 15 лет. Было отобрано 46 статей, соответствующих изучаемой проблеме.

## МИКРОБИОТА НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Долгое время на основании результатов культивирования моча считалась стерильной, а наличие в ней бактерий связывали с воспалительной реакцией и ИМП. Современные высокочувствительные диагностические тесты установили, что мочевые пути здорового человека на всем своем протяжении нестерильны. С 2010 г. начало формироваться новое представление о бессимптомной бактериурии (ББ) благодаря работам D.E. Nelson и соавт. [3] и группы российских ученых под руководством М.И. Коган [4]. Полученные ими данные о наличии в моче здоровых мужчин и женщин бактерий были подтверждены Н. Siddiqui и соавт. в 2011 г. методом метагеномного секвенирования [5].

A.J. Wolfe и соавт. выполнили работу с образцами мочи, взятыми разными способами у здоровых женщин. Наличие бактерий в этих образцах оценивали с помощью посева, световой микроскопии и секвенирования гена *16S* рРНК. Образцы мочи, выделенные из мочеиспускательного канала при самостоятельном опорожнении, содержали смесь бактерий мочевыводящих путей и половых путей. Микроорганизмы, идентифицированные в параллельных образцах мочи, собранные с использованием трансуретрального катетера и методом надлобковой аспирации, были сходными и дополнительно содержали некультивируемые бактерии, что позво-

лило автором сделать вывод о нестерильности мочевого пузыря [6].

В последующие годы появились новые сведения о микробиоте мочи в норме и при ряде заболеваний и состояний: гиперактивном мочевом пузыре [7], недержании мочи [8], хроническом простатите [9], интерстициальном цистите [10, 11], онкологическом поражении мочевого пузыря и предстательной железы [12–14], уролитиазе [15]. Методами геномики удалось выявить существование микробного сообщества мочевого пузыря, которое не определялось с помощью стандартного культурального метода.

Таким образом, все люди в норме имеют бактериурию, а учитывая тот факт, что в мочевых путях обнаружены не только бактерии, но и другие микроорганизмы (вирусы, грибы), более оправданно в настоящее время применять не термин «бактериурия», а понятие «микробиом мочевых путей». Нормобиом мочи различается в зависимости от пола. У мужчин значительно выше относительное содержание бактерий рода *Corynebacterium*, а у женщин – представителей рода *Lactobacillus*. Более того, учитывая высокую значимость микробиома, некоторые ученые даже предлагают использовать термин «дисбиоз мочевых путей» вместо «инфекция мочевых путей» [16].

Несмотря на то, что большое количество исследований посвящено составу микробиома мочевого пузыря [17–19], отсутствуют данные о колонизации верхних мочевых путей, что обусловлено очевидными техническими сложностями для изучения. Высказываются предположения, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении [6]. Это открытие имеет решающее значение. Чрезмерные и неоправданные попытки санации урогенитального тракта по поводу ББ ведет к устойчивости к противомикробным препаратам, что приводит к неадекватному лечению ИМП, увеличению заболеваемости и смертности.

## ТРАНСЛОКАЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ МИГРАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

В настоящее время все больше исследователей предпринимают попытки изучения микробного биоценоза мочеполовых путей как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИМП в контексте взаимосвязи с микробиотой толстого кишечника. Такой подход имеет цели детализации этиопатогенеза инфекционных заболеваний урогенитального тракта. Кроме того, предполагается, что аноректальные проблемы (в частности, запоры), могут выполнять роль триггеров развития инфекционного процесса мочевых путей [20]. Принимая во внимание, что ряд неврологических заболеваний, в том числе РС, в структуре

клинической картины имеет дисфункцию тазовых органов, то зачастую нарушение мочеиспускания сочетается с нарушением опорожнения кишечника.

Попытки изучения транслокационного механизма миграции микроорганизмов из толстого кишечника в органы мочеполовой системы привели к выводу, что уропатогенные кишечные палочки успешно колонизируют мочевыводящие пути. Так, здоровые женщины, которые не имели эпизодов ИМП, в моче содержали фекальные изоляты *Escherichia coli*, которые в целом были тесно связаны по геномному паттерну с *E. coli* и фекальными изолятами, выделенными также от пациенток с ИМП [21]. При изучении случаев ИМП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, также были получены сведения о происхождении данного микроорганизма из толстого кишечника [22].

Ю.Л. Набока и соавт. представили данные о значимых коэффициентах корреляции между микроорганизмами, выделенными из мочи и толстого кишечника, косвенно подтверждающие транслокационный механизм [23]. Однако известно, что здоровый микробиом мочи характеризуется преобладанием бактерий рода *Lactobacillus* у женщин и *Corynebacterium* у мужчин. У мужчин микроорганизмы рода *Corynebacterium* являются распространенными представителями флоры кожных покровов, а у женщин влагалище колонизировано различными видами из рода *Lactobacillus*, что, вероятно, свидетельствует о существовании транслокационных механизмов миграции между этими локусами. Таким образом, в настоящее время обсуждается существование фекально-перинеально-уретрального пути передачи флоры в мочеполовой тракт [24].

## МИКРОБИОТА ПРИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Данные о микробиоме мочевых путей у неврологических больных, имеющих в структуре клинической картины нейрогенный мочевой пузырь, скудные и касаются небольшой группы пациентов с травматическим поражением спинного мозга. Перекрестное исследование 27 человек со спинальной травмой и симптомами нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей изучило микробный состав мочи в сравнении со здоровыми добровольцами методом секвенирования 16S рДНК и метапротеомического анализа. Следует отметить, что 19 пациентов использовали разные методы отведения мочи (периодическая катетеризация, уретральный катетер Фолея).

В первую десятку бактериальных таксонов, доминирующих по численности и вариабельности в образцах мочи, вошли *Lactobacillales*, *Enterobacterales*,

*Actinomycetales*, *Bacillales*, *Clostridiales*, *Bacteroidales*, *Burkholderiales*, *Pseudomonadales*, *Bifidobacteriales* и *Coriobacteriales*. При этом *Lactobacillales* и *Enterobacterales* были двумя наиболее многочисленными и изменчивыми таксономическими группами [25]. Было обнаружено явное преобладание представителей рода *Lactobacillus* в моче у здоровых женщин контрольной группы. При этом наблюдалось прогрессивное снижение обилия представителей нормальной вагинальной микрофлоры у женщин с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания при любом типе опорожнения мочевого пузыря (самостоятельное или с использованием катетера). Вероятно, что увеличение времени использования катетера более 3 мес и нарастание тяжести нейрогенной дисфункции влияют на способность *Lactobacillus* колонизировать мочевыводящие пути [25].

Альтернативное объяснение этого явления может быть связано с близостью наружной уретры к вагинальному микробиоценозу, поэтому бактерии рода *Lactobacillus* рассматриваются как «загрязнители» мочевыводящих путей. Однако принимая во внимание работу А.Д. Wolfe и соавт., которые показали присутствие представителей *Lactobacillus* в моче, собранной как трансуретральными катетерами, так и при надлобковом заборе, взятом непосредственно из мочевого пузыря, это предположение выглядит маловероятным [6]. Бактерии рода *Lactobacillus* продуцируют молочную кислоту и, тем самым, осуществляют контроль роста вирулентных бактерий, которые не могут выжить в более кислой среде. Предполагается, что присутствие *Lactobacillus* в уретре и (или мочевом) пузыре может выполнять протективную функцию как у женщин, так и мужчин. Так, Q. Dong и соавт. показали присутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus* в чистых образцах мочи здоровых мужчин [26].

Эта гипотеза имеет критическое значение для лиц с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Необходимость в использовании технических средств реабилитации увеличивает риск развития ИМП, а на фоне дисбиоза мочевыводящих путей формируется благоприятная среда для роста патогенных микроорганизмов. Таким образом, представители рода *Lactobacillus* рассматриваются как комменсальные микроорганизмы, отражающие состояние эубиоза, преимущественно у женщин, чем у мужчин. Микробиом группы риска по развитию ИМП может характеризоваться снижением или явным отсутствием бактерий рода *Lactobacillus*. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что клиническая цель «стерильной» безмикробной мочи может быть неоптимальной для пациента.



Микробиологическая картина при нейрогенной дисфункции мочеиспускания изменяется в зависимости от способа отведения мочи. Так, на фоне использования катетера помимо значимого снижения представленности рода *Lactobacillus* описано преобладание других микроорганизмов из семейства Lactobacillales: бактерий рода *Aerococcus* и *Enterococcus*. Два вида аэрококков: *A. urinae* и *A. sanguinicola*, могут вызывать ИМП. Кроме того, доля энтеробактерий в микробиоте мочи пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей растет с увеличением длительности симптомов.

Схожие данные о составе микробиоты мочи при нейрогенной дисфункции, вызванной позвоночно-спинномозговой травмой, или *spina bifida*, были получены в работе Е.С. Филипповой и соавт. [27]. Авторы отметили корреляцию между результатами исследования мочи культуральным методом и данными 16S рРНК секвенирования. Как и в более ранних работах, уробиом этих пациентов состоял из многообразия порядка *Enterobacteriales*. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами были представители родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* и *Enterococcus*.

Использование метагеномного секвенирования позволило идентифицировать микроорганизмы, которые невозможно обнаружить в посевах мочи. У ряда больных в моче были определены до 21 родов представителей семейств Cellulomonad (*Cellulomonas* spp.), Prevotellaceae (*Prevotella melaninogenica*, *Prevotella* spp.), Flavobacteriaceae, Bacillales Family X. Incertae Sedis, Gemella (*Gemella asaccharolytica*), Carnobacteriaceae (*Carnobacterium* spp.), Veillonellaceae (*Veillonella* spp.), Peptoniphilaceae (*Parvimonas* spp.), Sphingomonadaceae (*Sphingomonas* spp.), Pseudoalteromonadaceae (*Pseudoalteromonas* spp.), Moraxellaceae (*Acinetobacter* spp.), Vibrionaceae (*Vibrio* spp.).

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УРОДИНАМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И УРОБИОМ

Механизмы, лежащие в основе взаимодействия мочевого пузыря и микрофлоры, разнообразны и являются предметом научных дискуссий. Один из них – это нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря вследствие высокого внутрипузырного давления. На фоне ишемии тканей создаются благоприятные условия для колонизации слизистой представителями кишечной микрофлоры. Кроме того, нарушение трофики стенки органа приводит к гистологическим изменениям детрузора: уменьшается

объем мышечных волокон, на их месте развивается соединительная ткань. Следствием таких трансформаций является снижение пластичности мочевого пузыря и усиление ишемии [27, 28].

Еще одна проблема нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей – это высокий риск формирования пузырно-мочеточникового рефлюкса на фоне высокого внутрипузырного давления. Подобное нарушение уродинамики является доказанным фактором риска ИМП у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [27, 29]. Поэтому в основе профилактики ИМП у пациента с неврологическим заболеванием лежат коррекция уродинамики, контроль детрузорной гиперактивности, предотвращение пузырно-мочеточникового рефлюкса, выбор оптимального способа отведения мочи. Место пробиотиков в предотвращении ИМП продолжает обсуждаться. Связано это с недостаточными знаниями о составе и функциях микробиоты мочевыводящих путей и отсутствием клинических исследований, которые продемонстрировали бы доказанную эффективность такого превентивного подхода.

Один из современных способов, позволяющих учесть все превентивные цели, это детрузорстабилизирующая терапия ботулотоксином типа А. В пилотном проекте Е.С. Филиппова и соавт. на фоне ботулинотерапии мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции наблюдали изменение качественного состава микробиома мочи. Авторами была отмечена тенденция к восстановлению зубиоза: у трех из четырех женщин наблюдалось увеличение представителей Lactobacillaceae и уменьшение бактерий семейства Enterobacteriaceae [27].

## МИКРОБИОТА НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Многие неврологические заболевания имеют в клинической картине нарушение функции тазовых органов. Однако в опубликованных работах наиболее подробно были изучены микробиологические изменения мочи при спинальной травме и врожденной патологии развития позвоночника.

Известно, что при РС в моче наиболее часто встречаются *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Эти данные получены в работах с использованием культуральных методов диагностики. Нами не были найдены данные об исследованиях с применением методик, позволяющих определять некультивируемые бактерии из мочи пациентов с РС и нейрогенной дисфункцией. Известно, что для РС характерна высокая распространенность ИМП и частота рецидивов [30].

Так, при проспективном анализе 798 клинических случаев РС у каждого третьего человека с первично прогрессирующим РС в анамнезе была урогенитальная инфекция, каждый пятый пациент с РРС сталкивался с вагинитом или инфекцией мочевых путей, 40% пациентов со вторично прогрессирующим РС имели опыт ИМП или инфекционное заболевание влагалища [31]. Однако четкие представления о составе микробиоценоза нижних мочевых путей пациентов с РС в настоящее время не сформированы.

Следует отметить, что ИМП могут провоцировать усиление клинической активности заболевания, приводя к обострению РС [32]. Кроме того, зачастую в клинической практике до сих пор встречается неоправданное применение фармакологического лечения ББ, хотя в настоящее время эксперты подчеркивают, что такой подход не имеет доказательств клинической эффективности. Поскольку лечение ББ вызывает значительный рост более устойчивых штаммов бактерий, оно рекомендуется в исключительных случаях при рецидивирующих острых ИМП, перед проведением манипуляций по лечению ИМП, при беременности или у пациентов, нуждающихся в иммуносупрессии [32].

Инфицирование нижних мочевых путей полирезистентной микрофлорой, рецидивирующий характер ИМП, нерациональное использование антибиотиков создают еще одну проблему – антибиотикорезистентность. Кроме того, ИМП в этой группе пациентов ассоциируются с высокой частотой госпитализаций и высоким уровнем смертности. В отличие от других неврологических пациентов, люди с РС представляют особый контингент, который имеет множество факторов риска развития инфекций: постоянное иммуномодулирующее лечение, эпизоды высокодозной терапии глюкокортикостероидами обострений заболевания, очаговое поражение спинного мозга и сопутствующая дисфункция тазовых органов, что зачастую приводит к необходимости катетеризации мочевого пузыря.

Пациенты с РС пожизненно принимают лечение, направленное на модификацию работы иммунной системы, так называемые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). В России зарегистрировано порядка 11 лекарственных соединений, они имеют разный механизм действия и степень влияния на иммунитет. К ПИТРС в России относятся: глатирамера ацетат (ГА), интерферон  $\beta$ -1b и  $\beta$ -1a, терифлуномид (ТФН), диметилфумарат (ДМФ), финголимод, натализумаб (НАТ), окрелизумаб, алемтузумаб, клатрибин и др. Вероятность воздействия ПИТРС на микробиоту нижних мочевых путей остается предметом дискуссии.

В 2020 г. J. Hellgren и соавт. предположили, что при использовании ритуксимаба, препарата, незарегистрированного в России для лечения РС, возможно увеличение риска развития ИМП [33]. С.G. Chisari и соавт. подтвердили данные о том, что применение ритуксимаба может повышать заболеваемость ИМП при РС [34]. Но в этих исследованиях не изучалось влияние продолжительности применения ритуксимаба на частоту ИМП. Позже М.А. Mesgarof и соавт. показали, что частота ИМП возрастает при увеличении времени использования ритуксимаба [31].

Относительно применения ПИТРС и риске ИМП в настоящее время существует противоречивая точка зрения. Было замечено, что ИМП значительно чаще встречались у пациентов, получающих лечение препаратом алемтузумаб. В двух клинических исследованиях частота возникновения урогенитальных инфекций была выше при использовании алемтузумаба по сравнению с интерфероном  $\beta$ -1a и несколько ниже (но не статистически значимо) в другом исследовании [31, 35].

В некоторых работах было показано, что лечение интерфероном  $\beta$ -1b, с одной стороны, может увеличивать частоту ИМП [32, 36]. С другой стороны, экспертный консенсус 2021 г., посвященный инфекционным осложнениям на фоне терапии ПИТРС, утверждает, что интерфероны не увеличивают риск ИМП у пациентов с РС, как и большинство других ПИТРС: ГА, ТФН, ДМФ, НАТ, финголимод, клатрибин и окрелизумаб [30]. Однако в более позднем исследовании М.А. Mesgarof и соавт. получили данные о значимом влиянии терапии интерферона  $\beta$ -1b и ее длительности на вероятность развития ИМП, в свою очередь интерферон  $\beta$ -1a не увеличивал риск ИМП [31].

В 2021 г. В.А. Срее и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности финголимода для лечения РС, в качестве препарата сравнения был выбран ГА [37]. В своей публикации авторы отметили ИМП как нежелательное явление терапии в группе ГА. Кроме того, М.А. Mesgarof и соавт. также установили, что воздействие ГА увеличивало частоту ИМП, но продолжительность его применения не оказывала существенного влияния на этот риск [31].

## МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

РС сам по себе не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность, вынашивание плода или роды, однако беременность таким пациентам необходимо тщательно планировать. На принятие решения о возможности вынашивания беременности влияет применение иммуноотропной терапии, течение

заболевания и сопутствующие состояние, в частности нейроурологические нарушения, повышающие риски ИМП.

Состав биотопа влагалища является малоизученным вопросом у людей с РС. Нам не встретились исследования, посвященные изучению количественного и качественного микробиологического состава влагалища при РС. Однако аналогично концепции подверженности людей с РС инфекционным заболеваниям, существует проблема увеличения частоты бактериальных вагинитов у женщин с РС. На это указывают некоторые исследования и описания клинических случаев инфекционных вагинитов у женщин, принимавших ПИТРС [31].

Длительная наблюдательная программа за пациентами, принимающими НАТ в качестве ПИТРС, выявила, что наиболее частыми нежелательными явлениями терапии являются инфекции, из них в 0,3% случаев это развитие ИМП [38]. G.M. Makris и соавт. отмечают, что рецидивирующий вагинит следует рассматривать как возможный побочный эффект, возникающий при длительном лечении НАТ [39]. Они описали клинический случай пациентки с ремиттирующим РС, страдавшей персистирующими гинекологическими инфекциями, при культуральном исследовании вагинального секрета были выявлены патогенные микроорганизмы. Эта женщина в течение трех лет получала лечение НАТ. Хроническое течение инфекционно-воспалительного процесса привело к неоднократному использованию как местных, так и системных антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Ранее ряд авторов также называли НАТ фактором риска развития вагинита у женщин с РС [40, 41]. Тем не менее исследование M.A. Mesgarof и соавт. не выявило связи между лечением РС данным моноклональным антителом и развитием вагинитов [31].

Использование ритуксимаба в качестве анти-V-клеточной терапии РС также может сопровождаться субоптимальным состоянием флоры влагалища с исчезновением лактобактерий и повышением риска инфекционных осложнений [42].

J.M. Lee и соавт., описывая нежелательные явления терапии финголимодом, в 2015 г. пришли к выводу, что вагинит является побочным эффектом приема данного препарата [43]. Наблюдение M.A. Mesgarof и соавт. также свидетельствует о том, что финголимод увеличивает риск вагинита вне зависимости от длительности терапии [31]. Однако более поздние работы получили противоречивые данные: так, в ряде исследований не было отмечено увеличение частоты инфекционных заболеваний влагалища [44, 45].

В современной литературе практически нет данных о том, что ГА является фактором риска

развития вагинита за исключением исследования M.A. Mesgarof и соавт., которое показало, что продолжительная терапия ГА может способствовать инфекционному процессу во влагалище [31].

Изучение связи между типом течения РС и частотой инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища установило, что наиболее часто вагинит имел место при РРС, однако достоверных различий достигнуто не было [31].

Следует отметить, что большинство исследований имело ряд ограничений, связанных с количеством пациентов, применяемыми методами, влиянием сопутствующих факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о микробиоте урогенитального тракта у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания допускают наличие бессимптомной бактериурии с выраженным снижением резидентов нормальной флоры. Нарушение функции мочеиспускания и его длительность, а также способ отведения мочи – признанные факторы риска развития ИМП, однако о влиянии других условий однозначного мнения не сформировано. Остается множество нерешенных вопросов о генитоуробиоме пациентов с РС.

Эта категория неврологических больных является группой риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой сферы. Наличие вероятной транслокации микроорганизмов между локусами, взаимосвязи функционального состояния мочевого пузыря и состава микробиома может стать основой новых превентивных и терапевтических стратегий для решения проблемы ИМП, сохранения репродуктивного здоровья и планирования семьи. В настоящее время необходимы дальнейшие исследования урогенитального микробиоценоза у пациентов с РС для расширения фундаментальных знаний и улучшения качества оказания медицинской помощи.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zangeneh Z., Abdi-Ali A., Khamooshian K., Alvandi A., Abiri R. Bacterial variation in the oral microbiota in multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260384. DOI: 10.1371/journal.pone.0260384.
2. Phé V., Chartier-Kastler E., Panicker J.N. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat. Rev. Urol*. 2016;13(5):275–288. DOI: 10.1038/nrurol.2016.53.
3. Nelson D.E., Van Der Pol B., Dong Q., Revanna K.V., Fan B., Easwaran S. et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5(11):e14116. DOI: 10.1371/journal.pone.0014116.
4. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин. *Урология*. 2010;(5):7–10.



5. Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K., Jeansson S.L., Jakobsen K.S. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011;11:244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244.
6. Wolfe A.J., Toh E., Shibata N., Rong R., Kenton K., Fitzgerald M. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50(4):1376–1383. DOI: 10.1128/JCM.05852-11.
7. Karstens L., Asquith M., Davin S., Stauffer P., Fair D., Gregory W.T. et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2016;6:78. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00078.
8. Govender Y., Gabriel I., Minassian V., Fichorova R. The current evidence on the association between the urinary microbiome and urinary incontinence in women. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;9:133. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00133.
9. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология.* 2020;(2):16–22. DOI: 10.18565/urology.2020.2.16-22.
10. Meriwether K.V., Lei Z., Singh R., Gaskins J., Hobson D.T.G., Jala V. The Vaginal and Urinary Microbiomes in Premenopausal Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Compared to Unaffected Controls: A Pilot Cross-Sectional Study. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;9:92. DOI: 10.3389/fcimb.2019.0009215.
11. Abernethy M.G., Rosenfeld A., White J.R., Mueller M.G., Lewicky-Gaupp C., Kenton K. Urinary microbiome and tokine levels in women with interstitial cystitis. *Obstet. Gynecol.* 2017;129(3):500–506. DOI: 10.1097/AOG.000000000000189216.
12. Bučević Popović V., Šitum M., Chow C.T., Chan L.S., Roje B., Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci. Rep.* 2018;8(1):12157. DOI: 10.1038/s41598-018-29054-w.
13. Wu P., Zhang G., Zhao J., Chen J., Chen Y., Huang W. et al. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018;8:167. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00167.
14. Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Васильев О.Н. Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2020;16(2):97–103. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103.
15. Mehta M., Goldfarb D.S., Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int. J. Surg.* 2016;36:607–612. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.11.024.
16. Finucane T.E. «Urinary tract infection» – requiem for a heavy-weight. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017;65(8):1650–1655. DOI: 10.1111/jgs.14907.
17. Curtiss N., Balachandran A., Krska L., Peppiatt-Wildman C., Wildman S., Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;228:126–129. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.011.
18. Komesu Y.M., Amundsen C.L., Richter H.E., Erickson S.W., Ackenbom M.F., Andy U.U. et al. Refractory urgency urinary incontinence treatment in women: impact of age on outcomes and complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(1):111.e1–111.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.006.
19. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F., Colgan R., DeMuri G.P., Drekonja D. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(10):e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
20. Averbek M.A., Iacovelli V., Panicker J., Schurch B., Agro E.F. Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic experts working group. *NeuroUrol. Urodyn.* 2020;39(1):73–82. DOI: 10.1002/nau.24230.
21. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(1):99–108. DOI: 10.21508/1027-40652017-62-1-99-108.
22. Pan Y.J., Lin T.L., Chen C.T., Chen Y.-Y., Hsieh P.-F., Hsu C.-R. et al. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella* spp. *Sci. Rep.* 2015;5:15573. DOI: 10.1038/srep15573.
23. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Митусова Е.В., Джалагония К.Т., Иванов С.Н. Существует ли взаимосвязь между микробиотой мочи, влагалища и кишечника при инфекции верхних мочевых путей? *Вестник урологии.* 2019;7(1):38–45. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-38-45.
24. Nielsen K.L., Stegger M., Kiil K., Godfrey P.A., Feldgarden M., Lilje B. et al. Whole-genome comparison of urinary pathogenic *Escherichia coli* and faecal isolates of UTI patients and healthy controls. *Int. J. Med. Microbiol.* 2017;307(8):497–507. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007.
25. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M.-J. et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuro-pathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174.
26. Dong Q., Nelson D.E., Toh E., Diao L., Gao X., Fortenberry J.D. et al. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One.* 2011;6(5):e19709. DOI: 10.1371/journal.pone.00197095.
27. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В. Влияет ли ботулинотерапия на микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырём? Результаты метагеномного секвенирования. *Вестник урологии.* 2020;8(3):85–96. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-85-96.
28. Lapedes J., Diokno A.C., Silber S.J., Lowe B.S. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J. Urol.* 1972;107(3):458–461. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)61055-3.
29. Vasudeva P., Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *NeuroUrol. Urodyn.* 2014;33(1):95–100. DOI: 10.1002/nau.22378.
30. Muiola L., Barcella V., Benatti S., Capobianco M., Capra R., Cinque P. et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Mult. Scler.* 2021;27(3):331–346. DOI: 10.1177/1352458520952311.
31. Mesgarof M.A., Fattahi M.R., Hemmati Z., Iranmehr A., Azizi H., Rahimi S. Genitourinary infectious complications in



- patients with multiple sclerosis and their association with disease modifying therapies. *Translat Res. Urol.* 2022;4(2):98–103. DOI: 10.22034/tru.2022.346350.1114.
32. De Medeiros Junior W.L.G., Demore C.C., Mazarro L.P., de Souza M.F.N., Parolin L.F., Melo L.H. et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: an overview. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;46:102462. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102462.
  33. Hellgren J., Risedal A., Källén K. Rituximab in multiple sclerosis at general hospital level. *Acta Neurol. Scand.* 2020;141(6):491–499. DOI: 10.1111/ane.13225.
  34. Chisari C.G., Sgarlata E., Arena S., Toscano S., Luca M., Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.* 2022;269(1):159–183. DOI: 10.1007/s00415-020-10362-z.
  35. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829–1839. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
  36. Reder A.T., Oger J.F., Kappos L., O'Connor P., Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon  $\beta$ -1b in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2014;3(3):294–302. DOI: 10.1016/j.msard.2013.11.005.
  37. Cree B.A., Goldman M.D., Corboy J.R., Singer B.A., Fox E.J., Arnold D.L. et al. Efficacy and safety of 2 fingolimod doses vs glatiramer acetate for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(1):48–60. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2950.
  38. Butzkueven H., Kappos L., Wiendl H., Trojano M., Spelman T., Chang I. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;91(6):660–668. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322326.
  39. Makris G.M., Mene J., Fotiou A., Xyla V., Battista M.J., Sergentanis T.N. Gynecological adverse effects of natalizumab administration: Case report and review of the literature. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;25:46–49. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.024.
  40. Rommer P., Zettl U., Kieseier B., Hartung H., Menge T., Frohman E. et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;175(3):397–407. DOI: 10.1111/cei.12206.
  41. Brimelow R.E. Modifying therapies for the treatment of relapse-remitting multiple sclerosis. *Br. J. Healthc. Manag.* 2017;23(10):468–476.
  42. Filikci Z., Jensen R.M., Sellebjerg F.T. Inflammatory vaginitis associated with long-term rituximab treatment in a patient with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2022;15(11):e250425. DOI: 10.1136/bcr-2022-250425.
  43. Lee J.M., Han M.H. Patient experience and practice trends in multiple sclerosis – clinical utility of fingolimod. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:685–693. DOI: 10.2147/PPA.S57354.
  44. Rafiee Zadeh A., Askari M., Azadani N.N., Ataei A., Ghadimi K., Tavooosi N. et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019;1(4):95–104.
  45. Roman C., Menning K. Treatment and disease management of multiple sclerosis patients: A review for nurse practitioners. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2017;29(10):629–638. DOI: 10.1002/2327-6924.12514.

## Вклад авторов

Лузанова Е.И. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Карпова М.И., Абрамовских О.С. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Четвернина Е.А., Куприянов С.В. – разработка концепции и дизайна.

## Информация об авторах

**Лузанова Екатерина Игоревна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней, ЮУГМУ, г. Челябинск, [estrochikova@yandex.ru](mailto:estrochikova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

**Карпова Мария Ильинична** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нервных болезней, ЮУГМУ, г. Челябинск, [kmi\\_2008@mail.ru](mailto:kmi_2008@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

**Абрамовских Ольга Сергеевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, ЮУГМУ, г. Челябинск, [abramoschel@mail.ru](mailto:abramoschel@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>

**Четвернина Елена Андреевна** – ст. преподаватель, кафедра клинической лабораторной диагностики, ЮУГМУ, г. Челябинск, [elena45r@mail.ru](mailto:elena45r@mail.ru)

**Куприянов Семён Вадимович** – канд. биол. наук, специалист, отдел научной работы, преподаватель, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск; мл. науч. сотрудник, лаборатория экологии, генетики и охраны окружающей среды, НИТГУ, г. Томск, [pfft@mail.ru](mailto:pfft@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>

✉ Лузанова Екатерина Игоревна, [estrochikova@yandex.ru](mailto:estrochikova@yandex.ru)

Поступила в редакцию 05.12.2023;  
одобрена после рецензирования 22.12.2023;  
принята к публикации 26.12.2023