

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.62-002:615.37

DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-94

ISSN 2308-6424



Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита

Халид С. Ибишев¹, Денис В. Крахоткин¹, Эльдар А. Мамедов¹, Артём А. Манцов¹,
Вахид К. Мамедов¹, Асет Х. Ибишева²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

²ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинка»
366041, Россия, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. И.И. Бисултанова, д. 101

Обзор посвящён проблемам диагностики и лечения хронического рецидивирующего цистита (ХРЦ). Поиск проведён с использованием баз данных Medline, PubMed, EMBASE. ХРЦ является распространённым заболеванием, особенно часто встречающимся среди женщин репродуктивного возраста. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) входят в человеческий виоме и могут быть причастны к развитию ХРЦ. Иммуностимулирующая терапия является эффективным альтернативным методом лечения и профилактики ХРЦ, особенно папилломавирусной этиологии.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий цистит; рецидивирующая инфекция; папилломавирусная инфекция; вирус папилломы человека; иммунотерапия

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.11.2020. **Принята к публикации:** 09.02.2021. **Опубликована:** 26.03.2021.

Автор для связи: Халид Сулейманович Ибишев; тел.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

Для цитирования: Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов Э.А., Манцов А.А., Мамедов В.К., Ибишева А.Х. Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита. *Вестник урологии*. 2021;9(1):87-94. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-94

Importance of immunotherapy in the treatment of recurrent cystitis

Khalid S. Ibishev¹, Denis V. Krakhotkin¹, Eldar A. Mamedov¹, Artyom A. Mantsov¹,
Vakhid K. Mamedov¹, Aset Kh. Ibisheva²

¹Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky In.

²E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital
366041, Russian Federation, Chechen Republic, Grozny, 101 I.I. Bisultanova st.

The review is devoted to the problems of diagnosis and treatment of chronic recurrent cystitis (CRC). The search was conducted using the Medline, PubMed, EMBASE databases. CRC is a common disease, especially among women of reproductive age. Human papillomaviruses (HPV) are part of the human virome and may be implicated in the development of CRC. Immunostimulating therapy is an effective alternative method for the treatment and prevention of CRC, notably in CRC of human papillomavirus aetiology.

Key words: chronic recurrent cystitis; recurrent infection; papillomavirus infection; human papillomavirus; immunotherapy

Financing. The study was conducted without sponsorship. **Conflicts of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

Received: 29.11.2020. **Accepted:** 09.02.2021. **Published:** 26.03.2021.

For correspondence: Khalid Suleymanovich Ibishev; tel.: +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

For citation: Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Mamedov E.A., Mantsov A.A., Mamedov V.K., Ibisheva A.Kh. Importance of immunotherapy in the treatment of recurrent cystitis. *Vestn. Urol.* 2021;9(1):87-94. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-94

Введение

Изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ХРЦ является междисциплинарной проблемой урологии, гинекологии и репродуктологии, так как большую долю таких больных составляют именно женщины сексуально-активного и репродуктивного возраста [1, 2, 3, 4].

Стратегия литературного поиска

Электронный поиск литературы был проведен с использованием базы данных Medline, PubMed, EMBASE и двух китайских баз данных (CNKI и WANG FANG) для того, чтобы выделить соответствующие исследования, проведенные до июля 2017 года, которые имеют отношение к анализу хронического рецидивирующего цистита. Были использованы следующие ключевые слова: «хронический рецидивирующий цистит», «рецидивирующая инфекция», «папилломавирусная инфекция», «вирус папилломы человека» без ограничений. Статья выполнена в рамках диссертационной работы, одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Данные литературного поиска свидетельствуют о том, что ХРЦ является распространённым заболеванием, особенно часто встречающимся среди женщин репродуктивного возраста. Считается, что риск развития ХРЦ в женской популяции в 14 раз выше, чем в мужской, что обусловлено, в том числе, анатомо-физиологическими особенностями женского организма. Рецидивирующее течение заболевания снижает качество жизни пациенток, нарушает не только физическое состояние, но и эмоциональное здоровье женщин. Это изменяет тонус вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, приводит к местным патологическим изменениям в стенке мочевого пузыря. Персистирующая инфекция мочевых путей, негативные эмоции, связанные с ней и постоянные стрессы способны привести к функциональным нарушениям мочеиспускания и хронизации цистита [1]. Из этого следует, что для возникновения рецидивирующего характера течения цистита необходимо наличие не только уропатогена, но и предрасполагающих факторов [2].

К факторам, способствующим рецидивированию цистита, можно отнести: раннее начало половой жизни (возраст менее чем 15 лет опре-

деляет максимальный риск ХРЦ) и частую смену половых партнёров; сопутствующие гинекологические заболевания; пре- и постменопаузу; сопутствующие хронические соматические заболевания, такие как сахарный диабет, гипотериоз, хроническую почечную недостаточность и др.; любые причины, вызывающие стаз мочи; дисбиотические нарушения: кишечника, влагалища, нижних мочевых путей; необоснованную и нерациональную антибактериальную терапию; нарушение местного иммунологического статуса [1, 2]. Также имеются исследования, подтверждающие наличие высокого риска дисфункции нижних мочевых путей (ДНМП) у пациентов с ХРЦ (дисфункция удержания и опорожнения мочевого пузыря, дисфункция шейки мочевого пузыря, гипер- и гипоактивность детрузора и плохое расслабление мышц тазового дна), что требует соответствующего лечения [4]. При этом не только ДНМП способствует возникновению или поддерживает уже возникший цистит, но и наоборот — цистит способствует возникновению ДНМП, формируя порочный круг. Краеугольным камнем и одной из основных причин роста числа заболеваний ХРЦ является снижение факторов местной защиты слизистых оболочек и иммунологической резистентности организма, позволяющее маловирулентным возбудителям проявлять свои патогенные свойства [1, 4].

Наиболее часто встречающимися патогенами, этиологическая роль которых в возникновении ХРЦ имеет научно обоснованную базу, являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности представители семейства энтеробактерий *E. coli*, *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. и др. Особенно акцентируется роль уропатогенных штаммов *E. coli*, которые в преобладающем большинстве способствуют рецидивированию и хронизации цистита [5, 6, 7]. Преобладание бактериальной составляющей в этиологической картине ХРЦ привело к значительному нерациональному потреблению антибиотиков широкого спектра действия в процессе лечения, что, в свою очередь, вызвало увеличение числа резистентных уропатогенов [5].

Бактериальная составляющая этиологической структуры ХРЦ в настоящее время широко изучена и известна, однако неразрешенным вопросом в сфере профилактики и лечения уроинфекций является именно вклад вирусов в развитии ХРЦ [8, 9, 10, 11, 12], в связи с чем в современной литературе всё чаще появляются исследования касательно причастности вирусной инфекции к развитию ХРЦ, хотя по-прежнему отсутствуют рекомендации РОУ и ЕАУ по диагностике и лечению цистита вирусной этиологии.

К настоящему времени изучена и доказана причастность герпетической, цитомегаловирусной и ПВИ инфекций в развитии ХРЦ.

Наиболее сложным и дискуссионным аспектом данной проблемы является диагностика и лечение ХРЦ именно ПВИ этиологии. Обусловлено данное обстоятельство многогранностью патогенеза и сложностью лечения ПВИ-поражения мочевого пузыря. Кроме того, ПВИ, как правило, является первоначальным повреждающим фактором уротелия, нарушающим его проницаемость и вызывающим дисфункцию иммуннокомпетентных клеток. При этом даже нормальная микробиота мочи может быть патогенной и вызывать коллаборационно с ПВИ инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре. Важно отметить, что вирусы могут быть причиной развития рецидивирующего цистита гиперактивного мочевого пузыря или синдрома болезненного мочевого пузыря и др. [5, 13].

Дисфункция иммунной системы организма хозяина играет ключевую роль в развитии ХРЦ ПВИ. У пациенток с ПВИ отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Также снижены функциональная активность натуральных киллеров (NK) и уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Течение ПВИ определяется степенью компетентности иммунной системы пациента. Ее активация приводит к прекращению дальнейшего развития вирусной инфекции и транзитному присутствию вируса в организме, в то время как при неполноценности иммунной системы развивается вариант персистирующего течения латентной ПВИ [14].

Если для ХРЦ бактериального происхождения есть рекомендации по диагностике и лечению, то для ХРЦ вирусной этиологии, особенно обусловленных ПВИ, рекомендаций нет. В этой связи принимаемые согласно рекомендациям антибактериальные препараты являются патогенетически необоснованными при лечении ХРЦ вирусной этиологии и вызывают только рост резистентности в популяциях уропатогенов. Указанный факт, а также наличие вирусной составляющей этиологической структуры ХРЦ диктуют необходимость применения у данной группы пациентов иммуноактивных и противовирусных препаратов [5, 13].

В настоящее время для лечения и профилактики ХРЦ бактериальной этиологии широко применяются следующие препараты с доказанной эффективностью: ОМ-89 (Уро-Ваксом®), Уромун, Генферон и др. [15, 16].

По данным литературы, в результате хронического течения рецидивирующего цистита бактериального происхождения происходят нарушения клеточного и гуморального иммунитета, которые проявляются ингибированием факторов защиты местного иммунитета и снижением в несколько раз в сравнении с нормой уровня иммуноглобулинов, участвующих в обеспечении гуморального иммунитета, что указывает на вторичное иммунодефицитное состояние. Данное обстоятельство способствует не только персистенции бактериальной флоры, но и — в некоторых случаях — присоединению на фоне местного иммунодефицитного состояния вирусной инфекции, которая усугубляет дисфункцию иммунной системы. Наличие в этиологической структуре цистита как бактериальной, так и вирусной инфекции является показанием для проведения комплексной антибактериальной, противовирусной и иммуноактивной терапии [17]. Среди них фармацевтической промышленностью в настоящее время предлагается большая группа препаратов, однако эффективность большинства из них не подтверждена результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Кроме того, для большинства из них показанием к применению остаются лишь вирусные инфекции вне урогенитального тракта либо профилактика хронических воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. И только немногие из них показаны для лечения острых и рецидивирующих форм цистита, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [17, 18].

Одним из представителей такой группы препаратов является Полиоксидоний (азоксимера бромид) — высокомолекулярное физиологически активное соединение, являющееся N-оксидированным производным полиэтиленпиперазина. По сведениям разработчика, Полиоксидоний — единственный высокомолекулярный полимерный препарат, созданный с помощью направленного химического синтеза, который не несёт чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов и может применяться у пациентов с аллергией. N-оксидные группы обеспечивают водорастворимость, биodeградацию в организме, высокую детоксикационную и антиоксидантную способность. Действующее вещество блокирует растворимые токсические вещества и микрочастицы, снижает интоксикационную нагрузку и быстро улучшает самочувствие [18].

Действие Полиоксидония на организм человека проявляется четырьмя основными эффектами — иммуномодулирующим, детоксицирующим, ан-

тиоксидантным и мембраностабилизирующим. Иммуномодулирующий эффект полиоксидония связан с его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры, а также факторы приобретенного иммунитета (гуморального и клеточного). Он оказывает корректирующее действие исключительно на измененные параметры иммунитета, не затрагивая нормальные. При этом не происходит истощения резервных возможностей иммунной и кроветворной систем. Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется в способности нейтрализовать свободные радикалы и, как итог, предотвращает их повреждающее действие на ткани, что снижает выраженность воспалительного процесса [17, 18, 19].

Как уже было сказано, помимо восстановления иммунных реакций, Полиоксидоний обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Данные эффекты Полиоксидония позволяют повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, уменьшить использование антибиотиков и удлинить срок ремиссии [18].

После лечения пациенток с хроническим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, с включением в терапию иммуномодулирующего препарата Полиоксидоний, наблюдались выраженная положительная клиническая динамика основных симптомов заболевания, ликвидация лабораторных признаков воспаления, значительный процент элиминации возбудителей, а также нормализация показателей иммунного статуса. Кроме того, местное применение Полиоксидония усиливает механизмы иммунной защиты слизистой оболочки. При этом уровень иммуноглобулинов в слизи цервикального канала достигает нормальных значений. Элиминация патогенной флоры происходит эффективнее на 30%, в 2 раза быстрее купируются клинические проявления и нормализуется состав микробиоценоза влагалища. Ускоряется эпителизация и регенерация слизистой оболочки, снижается риск рецидивов [19].

Однако необходимо отметить, что клинические многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению Полиоксидония при лечении ХРЦ ПВИ этиологии практически отсутствуют.

Для лечения ХРЦ как бактериальной, так и вирусной этиологий широко используются интерфероны [16]. Наиболее широкое применение получил рекомбинантный интерферон α -2b в сочетании с антиоксидантами (Виферон®) [20].

Виферон® (рекомбинантного интерферона альфа-2b) — противовирусный, иммуномодулирующий препарат, в состав которого входит интерферон человеческий рекомбинантный α -2b, аскорбиновая кислота и α -токоферола ацетат, в присутствии которых возрастает противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона [20, 21]. Кроме того, данные компоненты обладают мембраностабилизирующим и регенерирующим свойствами, улучшают тканевое дыхание, тем самым снижая процессы воспаления в стенке мочевого пузыря при нарушенной проницаемости его мукополисахаридной субстанции, что очень важно, учитывая патогенез ХРЦ, где основным звеном является нарушение проницаемости гликозаминогликанового (ГАГ) слоя слизистой мочевого пузыря. Этот слой представляет собой уникальный, тонкий, главный защитный слой, препятствующий проникновению патогенных бактерий в стенку мочевого пузыря. Как мы уже отмечали выше, проводимая антибактериальная терапия не всегда эффективна, а иногда необоснованность и нерациональность данной терапии являются дополнительными факторами, приводящими к хронизации инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре и дисфункции иммунокомпетентных клеток. Указанные обстоятельства позволяют использовать Виферон® как при нарушении проницаемости ГАГ слоя слизистой мочевого пузыря, так и при нарушении иммунорегуляторных механизмов защиты органа [2, 20].

Особенностью Виферона® также является отсутствие побочных эффектов, обычно возникающих при парентеральном введении иных препаратов интерферона. Кроме того, преимущество препарата Виферон® заключается в многогранности воздействия на инфекционно-воспалительный процесс мочевых путей. Комплексное противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действия позволяют рекомендовать его при ХРЦ, особенно когда этиологическим фактором выступает микст-инфекция [2].

В связи с вышеназванными факторами интерферонотерапия в последние годы часто применяется в составе комбинированной терапии ХРЦ и способствует снижению рецидивов заболевания. Так, через 12 месяцев после завершения курса клинико-лабораторная эффективность в группе комплексной терапии, сочетающей антибактериальную терапию с препаратом Виферон®,

составила 91,4%, а в группе, в которой назначалась только антибиотикотерапия, — лишь 60%. Кроме того, при использовании препарата Виферон® в комплексной терапии при ХРЦ частота рецидивов снизилась в полтора раза [2, 22].

Несмотря на имеющийся большой опыт применения рекомбинантного интерферона альфа-2b при лечении различных инфекционных заболеваний, в том числе и мочевых путей, вопрос применения интерферонов для лечения и профилактики ХРЦ требует дальнейших многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с целью получения убедительных данных за их эффективность при большой выборке пациентов с ХРЦ.

Указанные выше работы акцентируют внимание на лечении ХРЦ, как правило, бактериальной этиологии, тогда как касательно ХРЦ вирусной этиологии рекомендованных стандартов по лечению инфекции мочевых путей нет. Особенно сложным и неразрешимым разделом данной проблемы является лечение ХРЦ папилломавирусной этиологии.

На сегодняшний день для иммунотерапии ПВИ уrogenитального тракта используется узкий спектр противовирусных препаратов, одним из которых является Аллокин-альфа (Аллоферон). Он разработан международным коллективом ученых, запатентован в России и за рубежом. Аллоферон представляет собой противовирусный препарат, который, в отличие от других представителей данной фармакологической группы, производит только локальное иммуноактивирующее воздействие в месте персистирования вирусной инфекции на элементы иммунной защиты макроорганизма, что особенно актуально при ХРЦ. Его действующим веществом является цитокиноподобный пептид аллоферон, который через систему транскрипционных факторов семейства NFκB нормализует физиологически нормальное функционирование Т-клеточного звена иммунитета, а также производит стимулирующее воздействие на выработку эндогенных фракций интерферона и активирует систему естественных киллеров. Такой механизм действия актуален при лечении не только герпесвирусных инфекций, но и заболеваний, обусловленных другими патогенами с внутриклеточным паразитированием. В результате такого действия Аллоферона активируются иммунокомпетентные клетки и, как следствие, возрастает их цитотоксическая активность. В течение двух часов после использования лекарственного средства наблюдается повышение уровня эндогенного интерферона по сравнению с обычным фоновым в (2–2,5 раза). Такое количество белка, облада-

ющее иммунными свойствами, сохраняется на следующие 6–8 часов. Увеличенное количество естественных киллеров отмечается на протяжении 7 дней после однократного применения Аллоферона. Терапевтическое действие препарата связано с усилением распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожением очагов вирусной инфекции. Аллоферон способствует распознаванию и последующему лизису цитотоксическими Т-лимфоцитами чужеродных клеток. Также показано, что Аллоферон оказывает противоопухолевый эффект, опосредованный повышением экспрессии рецептора 2B4, активирующего NK-клетки, и усилением гранулярного экзоцитоза NK-клеток [23].

Данный препарат продемонстрировал высокий уровень эффективности лечения в отношении герпетической инфекции; ПВИ; смешанных инфекций (бактерии и вирусы) в составе комплексной терапии; воспалительных заболеваний глаз; острого вирусного гепатита В; вирусных инфекций Эпштейна-Барра. Аллоферон малотоксичен, очень редко вызывает аллергические реакции, не обладает мутагенным, эмбриотоксическим и тератогенным действиями, не канцерогенен [24].

Имеются исследования, подтверждающие высокую эффективность методов терапии мочеполовых инфекций, включающих применение Аллоферона, что позволяет рекомендовать этот фармацевтический препарат для комбинированного лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта [25].

При папилломавирусной инфекции мочевого пузыря характерно, как правило, поражение треугольника Льева. В этой зоне расположены многочисленные нервные ганглии, рассеянные нейроны вегетативной нервной системы, чувствительные нервные окончания, которые, по видимому, поражаются ПВИ. Клинически это проявляется выраженным болевым синдромом, локализующимся не только в надлонной области, но и в преддверии влагалища, в уретре. Этот болевой синдром не связан с процессом мочеиспускания. Данное обстоятельство является дифференциальным признаком между папилломавирусным и бактериальным циститом. В связи с этим очень ценными являются свойства Аллоферона касательно папилломавирусного поражения мочевого пузыря. Аллоферон регулирует проведение возбуждения через клетки и нервы гладкой мускулатуры, при этом происходит стимулирование передачи нервно-мышечных импульсов, которые были нарушены ввиду блокады калиевых каналов ПВИ. Кроме того, усиливается воздействие гистамина, окситоцина, ацетилхолина и серотонина на

гладкую мускулатуру, то есть оказывается мощное антипролиферативное воздействие как уротелиальных, так и нервных структур.

Для пациенток с персистирующей ПВИ характерна выраженная иммунная супрессия, которая способствует усиленному размножению ПВИ. Как следствие, данный процесс сопровождается повышенной экспрессией молекулярных маркеров регуляторных лимфоцитов-супрессоров. Применение Аллоферона вызывает снижение экспрессии гена цитокина-ингибина, что позволяет использовать названный препарат для иммунной модуляции на уровне регуляторных лимфоцитов с целью усиления противовирусного иммунного ответа.

Терапевтическое действие Аллоферона направлено на значительное усиление способности естественных киллеров распознавать и лизировать патологические клетки, а также продукцию интерферона лейкоцитами в ответ на патогенные действия ВПЧ. В обоих случаях препарат выступает в качестве мощного кофактора активации иммунного ответа, для запуска которого необходимо наличие вирусного патогенного потенциала. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы за его пределами (характерных для большинства иммунотропных лекарственных средств) [26].

Однако, опыт применения Аллоферона в случаях инфекций мочевых путей минимален, что требует дальнейших масштабных многоцентровых клинических исследований, которые долж-

ны подтвердить эффективность и безопасность Аллоферона при лечении ХРЦ.

Заключение

Анализ литературы подтвердил, что ХРЦ, обусловленный как бактериальной, так и вирусной инфекцией, затрагивающая гемодинамические, иммунокомпетентные структуры мочевого пузыря и требующая разработки комплексного стандартизированного подхода к лечению, — это сложная и нерешённая проблема современной медицины. Самым сложным и не до конца изученным разделом этой проблемы является лечение вирусного цистита ПВИ этиологии.

В настоящее время не существует единой этиотропной терапии ПВИ мочевых путей и репродуктивных органов, отсутствует системное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями, в том числе и мочевого пузыря. Тем не менее, применяется важный принцип терапии, уже ставший аксиомой, — комплексный подход, включающий противовоспалительную, антиадгезивную, противовирусную и иммуноактивную терапию. Изменённую вирусом ткань, конечно, можно удалить, однако ВПЧ встраивается в клеточный геном и его носительство после хирургического вмешательства продолжается, что характеризуется персистирующим течением и хронизацией цистита, что требует назначения медикаментозной терапии, влияющей на патогенез заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вилуха А.И., Антонова О.В. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей: лечение и профилактика. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;6(2):250-257. eLIBRARY ID: 25732808
2. Гаджиева З.К., Казиллов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2016;(3):65–76. eLIBRARY ID: 26436155
3. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(26):28-30. eLIBRARY ID: 23850639
4. Lee PJ, Kuo HC. High incidence of lower urinary tract dysfunction in women with recurrent urinary tract infections. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(1):33-40. DOI 10.1111/luts.12280.
5. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Васильев А.А., Крайний П.А. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. *Вестник урологии*. 2017;5(1):26-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-26-31
6. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология*. 2020;(4):131–138. DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138

REFERENCES

1. Viliukha A., Antonova O. Uncomplicated recurrent urinary tract infection: treatment and prophylaxis. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2016;6(2):250-257. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25732808
2. Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urology*. 2016;(3):65–76. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26436155
3. Ibishev K.S. Modern view on treatment and prophylaxis of relapsing lower urinary tract infection. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(26):28-30. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23850639
4. Lee PJ, Kuo HC. High incidence of lower urinary tract dysfunction in women with recurrent urinary tract infections. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(1):33-40. DOI 10.1111/luts.12280.
5. Ibishev H.S., Krakhotkin D.A., Vasiliev A.A., Krayniy P.A. Viral etiology of recurrent urinary tract infections. *Urology Herald*. 2017;5(1):26-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-26-31
6. Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. D-mannose for prevention and treatment of lower urinary tract infection: pathogenetic basics and clinical results. *Urologia*. 2020;(4):131–138. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138

7. Перепанова Т.С., Волкова Е.М. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):100-105. eLIBRARY ID: 25622736
8. Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, Jiang YH, Ho HC, Kuo HC. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2018;200(3):590-596. DOI 10.1016/j.juro.2018.03.133.
9. Robles MTS, Cantalupo PG, Duray AM, Freeland M, Murkowski M, van Bokhoven A, Stephens-Shields AJ, Pipas JM, Imperiale MJ. Analysis of viruses present in urine from patients with interstitial cystitis. *Virus Genes*. 2020;56(4):430-438. DOI 10.1007/s11262-020-01767-z.
10. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: a mini-review. *J Infect Chemother*. 2014;20(12):741-7. DOI 10.1016/j.jiac.2014.08.033.
11. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, Khatamzas E, Giessen-Jung C, Stief C, Staehler M, Rodler S. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020;78(4):624-628. DOI 10.1016/j.eururo.2020.05.013.
12. Hsu CY, Lin CL, Kao CH. Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2228. DOI 10.3390/ijerph17072228.
13. Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология*. 2019;(5):134-137. DOI 10.18565/urology.2019.5.136-139.
14. Хисматуллина З.Р., Мустафина Г.Р., Терегулова Г.А., Маликова Ю.О., Цынк С.С. Использование препарата Аллокин-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений аногенитальной области у женщин. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(3):111-114. eLIBRARY ID: 17047867
15. Wade D, Cooper J, Derry F, Taylor J. Uro-Vaxom® versus placebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction: a randomised controlled feasibility study. *Trials*. 2019;20(1):223. doi 10.1186/s13063-019-3275-x.
16. Перепанова Т.С., Шевелев А.Н., Сорока И.В., Дунец К.А., Горельшева Н.Е. Клиническая эффективность интерферонотерапии в составе комплексного лечения хронического цистита. *Русский медицинский журнал*. 2012;20(36):1723. eLIBRARY ID: 18763212
17. Деревянко Т.И., Рыжкова Э.В., Толчанов С.А. Применение препарата Полиоксидоний при лечении женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних отделов мочевых путей. *Эффективная фармако-терапия*. 2012;(40):12-15. eLIBRARY ID: 21955899
18. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. *Гинекология*. 2019;21(1):69-74. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220
19. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Желтикова Я.Д. Эффективность комплексной терапии хронических рецидивирующих циститов у женщин, протекающих на фоне урогенитальных инфекций. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(6):94-99. eLIBRARY ID: 23060912
20. Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология*. 2012;(5):30-34.
21. Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кешьян Л.В., Фокина Т.В., Микаэлян А.В. Противовоспалительный эффект препарата Виферон при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент. *Кли-*
7. Perepanova T.S., Volkova E.M. Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. *Experimental & clinical urology*. 2015;(3):100-105. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25622736
8. Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, Jiang YH, Ho HC, Kuo HC. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2018;200(3):590-596. DOI 10.1016/j.juro.2018.03.133.
9. Robles MTS, Cantalupo PG, Duray AM, Freeland M, Murkowski M, van Bokhoven A, Stephens-Shields AJ, Pipas JM, Imperiale MJ. Analysis of viruses present in urine from patients with interstitial cystitis. *Virus Genes*. 2020;56(4):430-438. DOI 10.1007/s11262-020-01767-z.
10. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: a mini-review. *J Infect Chemother*. 2014;20(12):741-7. DOI 10.1016/j.jiac.2014.08.033.
11. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, Khatamzas E, Giessen-Jung C, Stief C, Staehler M, Rodler S. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020;78(4):624-628. DOI 10.1016/j.eururo.2020.05.013.
12. Hsu CY, Lin CL, Kao CH. Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2228. DOI 10.3390/ijerph17072228.
13. Ibishev K.S., Lapteva T.O., Krachotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of viral infection in the development of recurrent lower urinary tract infections. *Urologia*. 2019;(5):134-137. (In Russ.). DOI 10.18565/urology.2019.5.136-139.
14. Khismatullina Z.R., Mustafina G.R., Teregulova G.A., Malikova Yu.O., Tsink S.S. Allokin-alpha application in combination treatment for papilloma-associated lesions of anogenital region in female patients. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2011;6(3):111-114. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17047867
15. Wade D, Cooper J, Derry F, Taylor J. Uro-Vaxom® versus placebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction: a randomised controlled feasibility study. *Trials*. 2019;20(1):223. doi 10.1186/s13063-019-3275-x.
16. Perepanova T.S., Shevelev A.N., Soroka I.V., Dunec K.A., Gorelysheva N.E. Klinicheskaya effektivnost' interferonoterapii v sostave kompleksnogo lecheniya hronicheskogo cistita. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;20(36):1723. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18763212
17. Derevyanko T.I., Ryzhkova E.V., Tolchanov S.A. Primenenie preparata Polioksidonij pri lechenii zhenshchin s hronicheskimi infekcionno-vospalitel'nymi zabolevaniyami nizhnih oddelev mochevyh putej. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(40):12-15. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21955899
18. Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. *Gynecology*. 2019;21(1):69-74. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220
19. Kondrat'eva Iu.S., Neimark A.I., Zheltikova Ia.D. Efficiency of combination therapy for chronic recurrent cystitis in women with urogenital infections. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2014;14(6):94-99. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23060912
20. Ibishev Kh.S. Some aspects of the treatment of persistent lower urinary tract infections in women. *Urologia*. 2012;(5):30-34.
21. Milovanov A.P., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N., Zarochentseva N.V., Keshchyan L.V., Fokina T.V., Mikaelyan A.V. Anti-inflammatory effect of domestic medicinal preparation viferon® in chronic papillomavirus infection of pregnant women according morphometry of placenta. *Clinical and experimental morphology*. 2017;2:28-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29946263

- ническая и экспериментальная морфология. 2017;2:28-33. eLIBRARY ID: 29946263
22. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Лечащий врач*. 2012;10:88. eLIBRARY ID: 21786054
23. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., Калашникова А.А. Аллокин-альфа - новые подходы к лечению хронической вирус Эпштейн-Барр инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2019;64(3):118-124. DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-118-124
24. Ибишев Х.С., Крайний П.А., Магомедов Р.Г., Улитина И.В., Евстафьева Н.А., Гусова З.Р., Ильяш А.В. Иммунологические аспекты патогенеза хронического рецидивирующего бактериального простатита. *Цитокины и воспаление*. 2017;16(3):24-29. eLIBRARY ID: 32844310
25. Акимов О.В., Костромеев С.А., Дышковец А.А. Опыт применения Аллокина-альфа в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, осложнённых экскреторно-токсической формой бесплодия. *Урология*. 2013;(1):48-53. eLIBRARY ID: 18808799
26. Гайдуков С.Н., Петряева М.А., Ключ О.С., Комиссарова О.Н. Роль Аллокина-альфа в комплексном лечении папилломовирусных поражений шейки матки. *TERRA MEDICA NOVA*. 2007;2(46):44-46. eLIBRARY ID: 16370660
22. Ibishev H.S. Celesoobraznost' interferonoterapii pri recidiviruyushchej infekcii nizhnih mochevyh putej. *Lechashchij vrach*. 2012;10:88. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21786054
23. Rakitianskaya I.A., Riabova T.S., Todzhibaev U.A., Kalashnikova A.A. Allokin-alpha - new approaches in the treatment of chronic virus Epstein-Barr infections. *Problems of Virology*. 2019;64(3):118-124. (In Russ.). DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-118-124
24. Ibishev Kh.S., Krainiy P.A., Magomedov R.G., Ulitina I.V., Evstafyeva N.A., Gusova Z.R., Ilyash A.V. Immunological aspects of the pathogenesis of chronic recurrent bacterial prostatitis. *Cytokines and inflammation*. 2017;16(3):24-29. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32844310
25. Akimov O.V., Kostromeyev S.A., Dyshkovets A.A. Experience of use of allokin-alfa in the treatment of infectious-inflammatory diseases of the genitourinary system complicated by excretory-toxic infertility. *Urologia*. 2013;(1):48-53. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18808799
26. Gajdukov S.N., Petryaeva M.A., Klyus O.S., Komissarova O.N. Rol' Allokina-al'fa v kompleksnom lechenii papillomavirusnyh porazhenij shejki matki. *TERRA MEDICA NOVA*. 2007;2(46):44-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 16370660

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев — д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: ibishev22@mail.ru

Денис Валерьевич Крахоткин — врач-уролог, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID iD 0000-0003-1540-6647
e-mail: den_surgeon@mail.ru

Эльдар Акиф оглы Мамедов — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID iD 0000-0001-6954-0716
e-mail: eldar_azer@bk.ru

Артём Андреевич Манцов — студент ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID iD 0000-0003-1472-3843
e-mail: mantsow2016@yandex.ru

Вахид Камалович Мамедов — врач-уролог, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID iD 0000-0001-5508-4510
e-mail: mamedov1007@yandex.ru

Асет Хамидовна Ибишева — врач аллерголог-иммунолог ГБУ «РДКБ им. Е.П. Глинка»

г. Грозный, Россия
ORCID iD 0000-0003-4732-4515
e-mail: ibisheva18@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev — M.D., Dr.Sc. (M), Assoc. Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-2954-842X

e-mail: ibishev22@mail.ru

Denis V. Krakhotkin — M.D., Urologist, Postgraduate student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0003-1540-6647

e-mail: den_surgeon@mail.ru

Eldar A. Mamedov — Resident, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0001-6954-0716

e-mail: eldar_azer@bk.ru

Artyom A. Mantsov — Student, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0003-1472-3843

e-mail: mantsow2016@yandex.ru

Vahid K. Mamedov — M.D., Urologist, Postgraduate student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0001-5508-4510

e-mail: mamedov1007@yandex.ru

Aset Kh. Ibisheva — M.D.; Allergist-Immunologist, E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital

ORCID iD 0000-0003-4732-4515

e-mail: ibisheva18@mail.ru