

© Н.Д. Кубин, О.В. Волкова, Д.Д. Шкарупа, 2021
УДК 616.61/62-022-084
DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-3-92-106
ISSN 2308-6424



Неантибактериальные методы профилактики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей

Никита Д. Кубин, Ольга В. Волкова, Дмитрий Д. Шкарупа

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России
199034, Россия, г Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Инфекции мочевых путей широко распространены по всему миру и занимают одно из лидирующих мест среди инфекционных заболеваний. В основе современных стандартов лечения лежат антибактериальные методы. Вместе с тем в настоящее время наблюдается повсеместный рост антибиотикорезистентности основных уропатогенов. В клинической практике всё чаще приходится встречаться с рецидивирующими формами инфекции нижних мочевых путей. В этом случае главной задачей врача является максимальное увеличение безрецидивного интервала. Учитывая очевидный отрицательный коллатеральный эффект длительной антибиотикопрофилактики, специалисты всё чаще обращаются к альтернативным методам. Неантибактериальные меры профилактики направлены на ключевые звенья патогенеза заболевания, такие как противодействие проникновению и адгезии уропатогенов, а также стимуляция иммунной системы макроорганизма. В арсенале врача есть фармакологические средства (d-манноза, гиппурат метенамина, эстрогены нестероидные противовоспалительные средства, пробиотики, внутрипузырные гликозаминогликаны, иммуностимуляторы и вакцины), природные уроантисептики (лечебные травы и продукты клюквы), а также поведенческая терапия. Главными преимуществами неантибактериальных методов лечения и профилактики инфекций нижних мочевых путей являются экологическая безопасность, то есть отсутствие влияния на комменсальную флору и избегание риска развития антибиотикорезистентности. В современных руководствах представлена весьма ограниченная информация по применению данного подхода к лечению. Опубликованные исследования говорят о высоком потенциале неантибактериальных методов, часть из которых по эффективности сопоставима со стандартной терапией. Однако качество работ и отсутствие стандартов использования препаратов не позволяют включить данный подход в существующие рекомендации. Очевидна необходимость новых качественных клинических исследований.

Ключевые слова: инфекция нижних мочевых путей; цистит; неантибактериальное лечение; d-манноза; эстрогены; нестероидные противовоспалительные средства; пробиотики; гликозаминогликаны; иммуностимуляторы; фитотерапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Н.Д. Кубин, О.В. Волкова – обзор публикаций по теме исследования, написание текста; Д.Д. Шкарупа – написание текста.

Поступила в редакцию: 16.03.2021. **Принята к публикации:** 10.08.2021. **Опубликована:** 26.09.2021.

Автор для связи: Ольга Владимировна Волкова; тел.: +7 (981) 150-47-88; e-mail: bolyvolk@gmail.com

Для цитирования: Кубин Н.Д., Волкова О.В., Шкарупа Д.Д. Неантибактериальные методы профилактики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Вестник урологии. 2021;9(3):92-106. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-92-106

Non-antibacterial methods for the prevention and treatment of recurrent lower urinary tract infections

Nikita D. Kubin, Olga V. Volkova, Dmitry D. Shkarupa

St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
199034, Russian Federation, St. Petersburg, 7-9 Universitetskaya sq.

Urinary tract infections are widespread throughout the world and occupy one of the leading places among infectious diseases. Antibacterial methods are the basis of modern treatment standards. At the same time, a widespread increase

in antibiotic resistance of the main uropathogens is currently observed. In clinical practice, recurrent lower urinary tract infections are increasingly common. Following this, the main task of the doctor is to maximize the recurrence-free interval. Given the obvious negative collateral effect of long-term antibiotic prophylaxis, specialists are increasingly turning to alternative methods. Non-antibacterial preventive measures are aimed at key links in the pathogenesis of the disease, such as counteracting the penetration and adhesion of uropathogens, as well as stimulating the immune system of the macroorganism. The available physicians' toolkit includes pharmacological agents (d-mannose, methenamine hippurate, estrogens, non-steroidal anti-inflammatory drugs, probiotics, intravesical glycosaminoglycans, immunostimulants and vaccines), natural uroantiseptics (medicinal herbs and cranberry products), as well as behavioural therapy. The main advantages of non-antibacterial methods for the treatment and prevention of lower urinary tract infections are environmental friendliness. It is associated with the absence of a negative effect on the commensal flora, as well as a reduction in the risk of developing antibiotic resistance. The current guidelines provide very limited information on the application of this approach to treatment. Published studies indicate the high potential of non-antibacterial methods, some of which are comparable in effectiveness to standard therapy. However, the quality of studies and the lack of drug use standards do not allow including this approach in the existing guidelines. The need for new, high-quality clinical trials is evident.

Keywords: lower urinary tract infection; cystitis; non-antibacterial treatment; d-mannose; estrogens; non-steroidal anti-inflammatory drugs; probiotics; glycosaminoglycans; immunostimulants; herbal medicine

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions: Nikita D. Kubin, Olga V. Volkova – review of publications on the research topic, writing the manuscript's text; Dmitry D. Shkarupa – writing the manuscript's text.

Received: 03/16/2021. **Accepted:** 08/10/2021. **Published:** 09/26/2021.

For correspondence: Olga V. Volkova; tel.: +7 (981) 150-47-88; e-mail: bolyvolk@gmail.com

For citation: Kubin N.D., Volkova O.V., Shkarupa D.D. Non-antibacterial methods for the prevention and treatment of recurrent lower urinary tract infections. *Vestn. Urol.* 2021;9(3):92-106. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-92-106

Введение

Инфекции мочевых путей широко распространены по всему миру. От бактериального поражения мочевого тракта ежегодно страдает около 150 миллионов людей [1]. Наиболее частым проявлением инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) является цистит. Результаты исследования СОНАР свидетельствуют о том, что к 18 – 20 годам по крайней мере один эпизод острого цистита развивается у 20% девушек [2]. К сожалению, у 25 – 40% женщин после эпизода острого цистита в течение года развивается рецидив, причём у 50% из них более 3 раз за год [2, 3]. По данным Е.В. Кульчаева и соавт. из 3194 урологических больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями лишь 2,7% страдали от острого цистита, а 19,6% – от хронической его формы [4]. Современные стандарты лечения ИНМП наиболее часто содержат антибактериальные препараты (~25% от всех антимикробных назначений по различным нозологиям). Наблюдается повсеместный рост резистентности бактерий, чему способствует часто нерациональное использование этих препаратов. Более того, в условиях пандемии COVID-19 имеет место лавинообразный рост применения антибактериальных средств, вследствие чего следует ожидать значительного увеличения бактериаль-

ной устойчивости. Все это делает приоритетной задачей поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИНМП.

В современных руководствах имеются ограниченные данные по использованию неантибактериальных методов лечения. Вместе с тем, на сегодняшний день накоплен большой опыт их применения. Основная задача, стоящая перед врачом, сталкивающимся с рецидивирующей ИНМП, – максимально увеличить безрецидивный период. Достигнуть этого можно воздействием на ключевые этапы патогенеза, такие как препятствие проникновению уропатогенов, нарушение их адгезии и размножения, стимуляция иммунного ответа макроорганизма.

Препараты, влияющие на защитные механизмы мочевого пузыря

Фитотерапия. Использование растений и растительных компонентов для лечения ИНМП практикуется на протяжении тысячелетий. За рубежом широко используются китайские лечебные травы (КЛТ), в России же наибольшую популярность приобрели комбинированные фитопрепараты (Канефрон Н, цистон, фитозин и др.). Также традиционно для борьбы с ИНМП применяются препараты, содержащие клюкву.

Китайские лечебные травы, такие как Хуан Лянь, помимо противовоспалительного действия обладают ингибирующей активностью против ряда уропатогенов за счёт снижения адгезии *E. coli* к клеткам уротелия мочевого пузыря. Данные по использованию КЛТ были проанализированы в обзоре Cochrane, включающем семь РКИ (542 женщин) [5]. Исследования, сравнивающие КЛТ с профилактикой антибиотиками, показали, что в группе фитотерапии количество рецидивов ИНМП было ниже (ОР 0,28; 95% ДИ 0,09 – 0,82). Также комбинация КЛТ и антибиотикопрофилактики более эффективна, чем монотерапия антибиотиками (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35 – 0,80).

Другим популярным направлением является использование комбинированных фитопрепаратов. Наибольшее число исследований посвящено применению препарата, содержащего золототысячник, корень любистока и листья розмарина. Отдельные компоненты обладают спазмолитическими, мочегонными, противовоспалительными и антимикробными свойствами. В систематическом обзоре 17 клинических исследований с участием 3115 пациентов было показано, что Канефрон® Н так же эффективен в лечении и профилактике ИНМП, как и стандартная терапия [6]. Согласно данным D.A. Ostrovsky et al., результаты использования этого фитопрепарата сопоставимы с антибиотикопрофилактикой: число рецидивов ИНМП в группе Канефрон® Н составило 16,5% случаев, а в группе фосфомицина – 10,2% [7].

Ещё одним традиционным растительным средством для лечения и профилактики ИНМП является клюква. Ягоды этого растения содержат естественные антимикробные соединения, такие как фруктоза, антоцианидины и проантоцианидины (тип А). Данные вещества обладают многокомпонентным механизмом действия: снижение pH мочи, изменение формы бактерий на сферическую и нарушение подвижности некоторых уропатогенов (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* и *Proteus mirabilis*). Ключевым элементом является ингибирование адгезинов *E. coli* (фимбрий 1 типа и фимбрии Р), ответственных за связывание с маннозоспецифическими рецепторами уротелия. Фруктоза блокирует фимбрии 1 типа, а проантоцианидины (тип А) – Р фимбрии. По данным одного из исследований употребление 240 мл клюквенного сока ингибирует адгезию 80% изолятов *E. coli* в течение 10 часов [8]. Однако на сегодняшний день отсутствуют стандарты, определяющие необходимую концентрацию проантоцианидинов, кратность и

длительность их приёма. По данным J. Avorn et al. 300 мл сока (36 мг проантоцианидинов) в сутки снижает риск лейкоцитуррии и бактериурии на 58% [9]. В другом исследовании было показано, что эффект от 36 и 72 мг проантоцианидинов сопоставим, при этом их активность снижается уже через 6 часов [10]. В связи с чем авторы предположили, что двукратный приём может быть более эффективен. Современные технологии переработки клюквы, такие как Cran-Max, по заявлению производителей, позволяют в несколько раз повысить биодоступность и эффективность проантоцианидинов. Вместе с тем результаты клинического применения продуктов клюквы неоднозначны. Согласно обзору Cochrane, включающему 24 исследования (4473 пациентов), не выявлено статистически значимого снижения риска рецидивов ИНМП при использовании препаратов клюквы (ОР 0,86; 95% ДИ 0,71 – 175,04) [11]. С другой стороны, в более крупном метаанализе, построенном на системной оценке 28 исследований (4947 пациентов), было показано, что употребление продуктов клюквы значительно снижает риск ИНМП (ОР 0,6750; 95% ДИ 0,55 – 0,79; $p < 0,0001$), особенно у пациентов с рецидивирующими ИНМП в анамнезе [12]. Более того, не выявлена статистически значимая разница ($p = 0,100$) в эффективности использования препаратов клюквы и антибиотикотерапии (триметопримом) в профилактике рецидивов ИНМП [13].

D-манноза. D-манноза представляет собой моносахаридный изомер глюкозы, который участвует в гликозилировании белков. При пероральном приеме d-манноза обнаруживается в плазме примерно через 30 минут и выводится с мочой. Механизм действия d-маннозы схож с работой одного из компонентов клюквы (фруктозы) и заключается в блокировке лиганда FimH фимбрий 1 типа *E. coli*. Вещество выступает в роли ложной мишени, которая заполняет активные рецепторы уропатогена. В исследовании *in vitro* было показано, что d-манноза полностью подавляет адгезию 42% штаммов *E. coli* и ещё 18% штаммов по крайней мере на 50% [14]. Интересен тот факт, что устойчивые к d-маннозе микроорганизмы чаще всего представлены высокорезистентными штаммами, и это неслучайно, так как этот препарат не влияет на фимбрии Р. В настоящее время ведутся разработки синтетических маннозидов, таких как гептил- α -d-манноза и бифенилманнозиды, которые при меньшей концентрации (в 100 – 100000 раз) имеют гораздо большее сродство к лиганду FimH, что ведёт к необратимому ингибированию

адгезии *E. coli* к уротелию [15].

В единственном проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 308 пациентов с рецидивирующими ИНМП (77% ИНМП обусловлены *E. coli*), сравнивали действие d-маннозы, нитрофурантоина и плацебо [16]. По данным шестимесячного наблюдения риск рецидива в группах, где проводилось лечение, снизился на 45 % ($p < 0,0001$). При этом не было выявлено статистически значимой разницы между d-маннозой и антибактериальным препаратом. Комбинация нескольких активных компонентов может привести к лучшим результатам, нежели монотерапия. В небольшом пилотном исследовании, где участвовало 33 пациентки с обострениями ИНМП, успешно применили комбинацию D-маннозы, экстракта клюквы и лактобацилл [17]. Более того, G. Palleschi et al. продемонстрировали высокую эффективность комбинация d-маннозы, N-ацетилцистеина и моринды цитрусолистной после уродинамических исследований. Интересно, что семь дней такого лечения эквивалентно пятидневному приёму прулифлоксацина ($p = 0,671$) [18]. Проведённый недавно метаанализ также показал, что эффект D-маннозы сопоставим с длительной антибиотикопрофилактикой [19]. Высокая результативность комбинированных препаратов объясняется тем, что за счёт действия проантоцианидинов и D-маннозы удаётся добиться надёжного блока как фимбрий первого типа, так и P-фимбрий *E. Coli*. В настоящий момент на рынке представлено множество комбинированных препаратов, содержащих проантоцианидины, D-маннозу и различные саплименты, наиболее известные из которых это «Монурель», «Циститат», «Цистениум», «Экоцист» и «Уронекст». К сожалению, исследований, подтверждающих их эффективность в настоящий момент, нет. Вместе с тем наиболее патогенетически обоснованным выглядит состав препарата «Уронекст», содержащего необходимые дозы активных веществ (D-манноза – 2г, проантоцианидины типа А – 36мг и витамин Д), чья эффективность доказана в ранее проведённых исследованиях.

Внутрипузырные гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат). В норме поверхность уротелия мочевого пузыря покрыта особой структурой, состоящей из отрицательно заряженных полисахаридов (гликозаминогликанов и протеогликанов) с плотно связанным водным слоем на её поверхности. Этот комплекс является важным механизмом защиты от уропатогенов и снижает их адгезию более чем в 100 раз. На сегодняшний день для

восстановления гликозаминогликанового слоя у больных с рецидивирующей ИНМП применяется как монотерапия гиалуроновой кислотой, так и комбинация с хондроитинсульфатом. Внутрипузырное введение 40 мг гиалуроновой кислоты («Cystistat») снижает число рецидивов до 65%, а безрецидивный интервал увеличивается в 2,5 раза [20]. Вместе с тем, было обнаружено, что хондроитинсульфат увеличивает вязкость гиалуроновой кислоты, тем самым улучшая её мукоадгезивные свойства и снижая биодеградацию [21]. С учётом этого было предложено совместное использование гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Одним из таких препаратов является «Ialuril». В плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях применение данной комбинации снизило частоту рецидивов на 72,7 – 77%, а безрецидивный период увеличился более чем в 3 раза [22]. J.C. Goddard et al. в своём мета-анализе также подтвердили, что совместное использование гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата значительно снижает частоту рецидивов ИНМП и увеличивает безрецидивный период [23]. Кроме того, было высказано предположение, что положительный эффект будет устойчивым после более чем пяти инстилляций. В нашей стране наибольшую популярность получили препараты Урогиал и Уролайф. При этом достоверных данных по их клиническому применению нет. По ещё одному соединению гиалуроновой кислоты, доступному российскому потребителю, – гиалуронату цинка – проведено небольшое клинико-экспериментальное исследование. По данным авторов внутрипузырные инстилляции данным веществом позволили в несколько раз увеличить безрецидивный интервал, повысить качество жизни больных и снизить уровень бактериурии [24]. Одним из ограничивающих факторов внутрипузырной терапии является цена на препараты. Ориентировочная стоимость годового курса внутрипузырного введения гиалуроновой кислоты с хондроитинсульфатом на несколько порядков выше, чем полугодового курса антибиотикопрофилактики (нитрофуранами или фторхинолонами) (1500 евро против 30 евро) [25].

Гиппурат метенамина. Гиппурат метенамина десятилетиями использовался в качестве уросептика при лечении ИНМП. Метенамин, циклический углеводород, гидролизует в кислой среде до аммиака и формальдегида. Соли метенамина обладают бактериостатическими свойствами благодаря образованию формальдегида из гексамина. Использование гиппурата ме-

тенамина для лечения ИНМП стало предметом обзора Cochrane в 2012 году [26]. Обзор включал 13 исследований (2032 участника), большинство из которых проводилось до 2000 года. Доза гиппурата метенамина варьировалась от 1 до 4 г в день, препарат применялся как монотерапия или в комбинации с агентами подкисления мочи (витамин С или кислый фосфат натрия). Группы пациентов были очень разнородными (женщины, мужчины, пациенты, перенесшие операции и т.д.). Более того, в половине исследований продолжительность наблюдения составляла всего 1 месяц. Вместе с тем анализ подгрупп показал, что гиппурат метенамина может быть более эффективным у пациентов без аномалий почек (симптоматические ИНМП: ОР 0,24; 95% ДИ 0,07 – 0,89; бактериурия: ОР 0,56; 95% ДИ 0,37 – 0,83) по сравнению с пациентами с отклонениями (симптоматические ИНМП: ОР 1,54; 95% ДИ 0,38 – 6,20; бактериурия: ОР 1,29; 95% ДИ 0,54 – 3,07). В Великобритании завершилось многоцентровое рандомизированное исследование, в котором сравнили терапию антибактериальными препаратами и метенамина гиппурата (исследование ALTAR) [27]. По предварительным данным гиппурат метенамина эффективен в профилактике рецидивов ИНМП, имеет низкий профиль побочных эффектов при отсутствии риска возникновения устойчивости к противомикробным препаратам. Ожидаются финальные результаты исследования, но предварительные данные выглядят многообещающе.

Препараты, влияющие на защитные механизмы макроорганизма

Нестероидные противовоспалительные средства. Хроническое воспаление мочевого пузыря, возникающее в результате длительного воздействия бактерий, приводит к пролиферации лимфоидной ткани и инфильтрации В-клетками подслизистой оболочки мочевого пузыря. Было обнаружено, что у женщин с рецидивирующими ИНМП повышаются уровни сывороточных цитокинов и факторов роста, участвующих в развитии моноцитов и макрофагов. Кроме того, в первые сутки после инфицирования *E. coli* повышается экспрессия мРНК циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) до 50 раз [28]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у 494 женщин с острой неосложнённой ИНМП сравнили использование нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) ибупрофен с антибактериальным препаратом широкого спектра действия – фосфомицином. К 28-му дню исследования потребность в антибактериаль-

ной терапии была значительно ниже в группе ибупрофена (35% против 100%; $p < 0,0001$). Кроме того, 67% пациенток в той же группе за весь период наблюдения не столкнулись с рецидивом ИНМП [29]. Однако при лечении НПВС увеличивается риск тяжёлого воспалительного ответа и осложнений инфекции. Интересно отметить, что ингибитор ЦОГ2 целекоксиб снижает множественную лекарственную устойчивость и повышает чувствительность бактерий к обычным антибиотикам (ампициллин, канамицин, хлорамфеникол и ципрофлоксацин) [30]. С учётом этого факта НПВС может применяться при осложнённых ИНМП, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

Иммуностимуляторы и вакцины. Так как инфекция мочевых путей вызвана конкретным возбудителем, то не удивительно, что разрабатываются вакцины и иммуномодуляторы. Считается, что они оказывают своё действие за счёт активации как врождённой, так и адаптивной иммунной системы. После попадания в организм активные вещества воздействуют на дендритные клетки, нейтрофилы и Т-хелперы. Это приводит к активации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, далее высвобождению IgA [31]. Одним из наиболее широко исследуемых иммуностимуляторов, доступных в настоящее время, является препарат OM-89 (Uro-Vaxom), изготовленный из экстракта 18 штаммов *E. coli*. Использование данного препарата оказывает слабое иммунокорректирующее влияние на Th1/Th2 тип цитокинов и существенно корректирует баланс в системе Th9, Th17 и Th22 типов цитокинов у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей [32].

Систематический обзор четырёх рандомизированных плацебо-контролируемых исследований OM-89 с участием 891 пациента с рецидивирующей ИНМП показал высокую эффективность в качестве профилактического средства (ОР 0,61; 95% ДИ 0,48 – 0,78) [33]. На основе проведённого K.G. Naber et al. метаанализа Uro-Vaxom включён в российские и международные рекомендации в качестве иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующей ИНМП [34]. Существует вакцина OM-89S, отличающаяся от OM-89 лишь способом лиофилизации, однако эффективность этого иммуномодулятора ставится под сомнение [35]. В некоторых исследованиях допускалась ошибка, авторы не дифференцировали OM-89 и OM-89S, в итоге получая неоднозначные результаты [36]. Другой иммуномодулятор – Стровац (также известный как Solco-Urovac) – включает 10 штаммов раз-

личных уропатогенов (шесть серотипов *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii* и *E. faecalis*), вводимых внутримышечно. Из-за значительных побочных реакций в месте введения этот продукт был заменён вагинальным препаратом, известным как *Urovac*. Метаанализ трёх рандомизированных плацебо-контролируемых исследований II фазы с участием 220 женщин продемонстрировал умеренный эффект, подтверждающий необходимость дальнейшего исследования этого иммуностимулятора (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68 – 0,96) [33]. Сублингвальный препарат *Uromune* (MV140) содержит селективные штаммы инактивированных уропатогенов (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и *E. faecalis*). Эта вакцина продемонстрировала эффективность в когортных исследованиях (снижение риска ИНМП на 90%) и хорошо переносилась [37]. М.Ф. Lorenzo-Gómez et al. сравнили эффективность вакцины *Uromune* и антибактериальной терапии (сульфаметоксазол и триметоприм) и обнаружили значительное снижение числа рецидивов ИНМП в исследуемой группе (0,36 против 1,60; $p < 0,0001$) [38]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, включающем 10 исследований (1537 пациентов), также было подтверждено значимое превосходство *Uro-Vaxom* и *Urovac* над плацебо [39]. Вместе с тем, по данным S. Prattley et al., проанализировавших 17 рандомизированных исследований (3228 пациентов), вакцины обладают лишь краткосрочной эффективностью (≤ 6 месяцев) в предотвращении рецидивов ИНМП и только у пациентов без значимых факторов риска [40].

Препараты, действующие в области влагалища

Стандартное лечение рецидивирующих ИНМП не адресовано влагалищной патологии. А между тем, этот орган является первым рубежом на пути уропатогенов, а влагалищная микробиота – ключевой фактор в патогенезе ИНМП.

Эстрогены. Мочепузырный треугольник, уретра и дистальная часть влагалища имеют общее эмбриональное происхождение и общую гормональную (эстрогенную) регуляцию. Подробно механизм действия эстрогенов был изучен P. Lütthje et al. Учёные показали, что эстрогены являются мощным регулятором роста и дифференцировки клеток, а также отвечают за плотность межклеточных контактов и стимулируют выработку гликозаминогликанов и антимикробных пептидов [41]. Падение уровня эстрогенов способствует различным нарушениям (снижение объёмной скорости мочеиспуска-

ния, увеличение количества остаточной мочи, повышение pH влагалища с потерей комменсальных лактобацилл), являющимся факторами риска ИНМП. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании R. Raz et al. показали, что использование интравагинального крема с эстриолом значительно снизило частоту ИНМП по сравнению с плацебо (0,5 против 5,9 эпизодов на пациента в год; $p < 0,001$). Через месяц терапии ранее отсутствующие лактобациллы вернулись у 61% пациенток ($p < 0,001$) [42]. Неоднозначные результаты получены при сравнении эффективности вагинальных эстрогенов с антибиотикотерапией. В одном исследовании было показано, что в группе нитрофурантоина было зарегистрировано значительно меньшее количество ИНМП, чем в группе эстриола (ОР 1,30; 95% ДИ 1,01 – 1,68) [43]. Однако в другом исследовании, где для контроля использовался антибиотик офлоксацин, частота ИНМП была значительно ниже в группе местного эстрогенового крема, чем в группе антибиотика (7,4% против 80%; $p < 0,001$) [44]. В отличие от местных эстрогенов пероральные препараты далеко не так эффективны. Исследования показали, что пероральные эстрогены не снижают частоту рецидивов ИНМП (ОР 1,08; 95% ДИ 0,88 – 1,33) и не увеличивают количество лактобацилл после лечения [45]. В настоящее время большинство экспертов считают нецелесообразным назначение системных эстрогенов для лечения и профилактики рецидивирующей ИНМП. Недавно опубликованный метаанализ, включающий восемь исследований (4702 пациента), также подтвердил значимую пользу от применения местных эстрогенов и отсутствие эффекта от их системного приёма [46]. Гипоэстрогения затрагивает не только постменопаузальных пациенток. По данным J.D. Wilson et al. уровень эстрадиола у молодых пациенток с бактериальным вагинозом был в 5 раз ниже, чем у здоровых сверстниц [47]. Вместе с тем, во всех международных руководствах локальные эстрогены рассматриваются как надёжное средство профилактики рецидивов ИНМП именно у женщин в постменопаузе, где их эффект очевиден.

Пробиотики. У здоровых женщин влагалище представляет собой сбалансированную экосистему, в которой нормальная флора играет решающую роль в защите её от колонизации патогенными организмами. Штаммы *Lactobacillus* являются преобладающими комменсальными микроорганизмами, присутствующими во влагалищной и периуретральной областях. Лактобациллы предотвращают колонизацию влагалища

уропатогенами путём различных механизмов (конкуренция с патогенами за рецепторы эпителия влагалища, выделение антимикробных веществ (перекись водорода, бактериоцины и бактериоциноподобные вещества), снижение влагалищной pH (за счёт производства молочной кислоты) и ингибирование образования биопленок). Уменьшение содержания вагинальных лактобацилл приводит к увеличению скорости образования колоний *E. coli* (ОШ 4,0; $p = 0,01$), что в свою очередь является фактором риска ИНМП [48]. Важно, что наличие продуцирующих перекись водорода лактобацилл (*L. crispatus* и *L. jensenii*) часто рассматривается как маркер здоровья микробиоты влагалища.

Несмотря на теоретические преимущества восстановления нормальных уровней содержания лактобацилл у пациентов с рецидивирующими ИНМП, клинические испытания показали неоднозначные результаты. Одни исследования утверждают, что пероральное применение лактобацилл оправдано в лечении и профилактике ИНМП [49, 50]. Другие опровергают их пользу, так как при пероральном введении большая часть лактобацилл остаётся в ЖКТ [51]. Кроме того, не доказана их эффективность в сравнении с плацебо [52]. При использовании вагинальных *Lactobacillus* все также дискуссионно. Обзор Cochrane 2015 года, показал, что вагинальные пробиотики не дают значительного преимущества по сравнению с плацебо [53]. В другом мета-анализе, включающем 9 исследований (726 пациентов), авторы, напротив, показали, что объединённый коэффициент риска рецидива ИНМП за период наблюдения снизился до 0,684 (95% ДИ 0,44 – 0,93, $p < 0,001$) [54].

Коррекция нарушений кишечной микробиоты

В настоящий момент принято выделять два основных источника развития рецидива ИНМП – персистенцию и реинфекцию. Персистенция микроорганизма – длительный воспалительный процесс, вызванный одним и тем же патогеном, присутствующим в очаге воспаления. Напротив, реинфекция вызывается разными микроорганизмами, проникшими из других областей человеческого организма. Именно колонизация влагалища и периуретральной области кишечными уропатогенами может являться начальным этапом, за которым следует инвазия в уретру и мочевого пузыря. В здоровом состоянии и при отсутствии антибактериального воздействия микробиота может эффективно подавлять колонизацию и разрастание патогенов

за счёт конкуренции за питательные вещества, ингибирования адгезии к эпителию, изменения pH кишечника и образования антимикробных метаболитов. Важно, что чрезмерное назначение антибактериальных средств снижает резистентность к колонизации. Следовательно, длительная антибиотикотерапия является самостоятельным фактором риска ИНМП [55]. В одном из исследований было показано, что кишечная микробиота сильно различается у здоровых и страдающих от инфекции мочевых путей детей [56]. Более того, по данным M. Magruder et al. относительное содержание *E. coli* и *Enterococcus fecalis* в кишечнике не менее 1% является независимым фактором риска бактериурии и ИНМП [57]. Всё это подтверждает взаимосвязь микробиоты кишечника и развития ИНМП. С целью восстановления флоры кишечника исследуется и применяется такой метод, как трансплантация кишечной микробиоты (ТКМ). В одном из наблюдений ТКМ использовалась для лечения синдрома раздражённого кишечника [58]. Авторы исследования обратили внимание на то, что, кроме улучшений со стороны основного заболевания у пациентки, также удалось полностью избавить больную от рецидивирующей ИНМП. Эти данные подтвердили R. Tariq et al. в исследовании серии случаев фекальной трансплантации у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией и ИНМП в анамнезе [59]. Помимо излечения основных симптомов удалось значимо повысить чувствительность уропатогенов к антибиотикам. Предполагаемый механизм действия ТКМ связан с реколонизацией кишечника комменсальными организмами и восстановлением резистентности к различным патогенам. Всё это позволяет предположить, что корректировка микробиоты кишечника может быть потенциально новым методом лечения и профилактики ИНМП.

Немедикаментозные методы профилактики ИНМП

Важным фактором риска ИНМП является образ жизни больных. В пременопаузе ведущая роль принадлежит половой жизни. Было показано, что риск возникновения рецидива ИНМП возрастает более чем в 10 раз в случае наличия более 9 половых контактов в месяц [60]. Кроме того, смена сексуального партнёра, использование контрацептивов, содержащих спермициды, также увеличивает риски колонизации *E. coli* влагалища и уретры [60, 61]. Эти данные можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, при половом контакте происходит перенос

влагалищной микрофлоры в периуретральную область и её потенциальная колонизация уропатогенами. Во-вторых, активная половая жизнь с частой сменой партнёров служит фактором риска инфицирования внутриклеточными возбудителями (*Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), передаваемыми половым путём (ИППП). В исследованиях было показано, что до трети женщин с диагнозом ИНМП имеют положительные тесты на ИППП [62]. Более того, Е.В. Кульчавеня и соавт. установили в своём исследовании, что у 66,7% пациенток под маской посткоитального цистита скрывался хламидийно-микоплазменный уретрит [63]. Урогенитальные инфекции играют важную роль в развитии цистита, так как они нарушают нормальную работу уротелия и оказывают местное иммуносупрессивное действие, что создаёт предпосылки для проникновения уропатогенов. Применение спермицидов, диафрагм и оральных контрацептивов оказывает негативное действие на микробиоту влагалища как напрямую (бактерицидное действие, изменение pH), так и за счёт изменения гормонального фона.

Существует ещё целый ряд неспецифических факторов риска. Роль диетических привычек в рецидивировании ИНМП до конца не ясна. В одном исследовании была показана связь с употреблением безалкогольных напитков (кола, содовая, чай, апельсиновый сок) и вегетарианства с рецидивом ИНМП [64]. В других исследованиях, напротив, употребление свежесжатого сока, молочных продуктов и вегетарианская диета служили профилактирующими мерами в развитии рецидива ИНМП [46]. Ещё одним важным алиментарным фактором риска является гиповитаминоз Д. И это неслучайно, ведь он стимулирует выработку уротелием антимикробного пептида кателицидина, а также укрепляет межклеточные контакты. В исследованиях было показано, что снижение уровня 25-гидроксикальциферола в крови менее 15 нмоль/л независимо от возраста увеличивает риск рецидива ИНМП более чем в 4 раза [65, 66]. Вместе с тем для другого популярного саплимента в лечении ИНМП – витамина С – доказательная база практически полностью отсутствует. Увеличение потребления жидкости часто рекомендуется пациентам с ИНМП. В рандомизированном клиническом исследовании авторы показали, что такой простой и безопасный метод, как увеличение потребления воды снижает количество обострений циститов на 50% [67]. Привычка откладывать мочеиспускание также может быть

фактором риска. Исследования показали, что регулярная отсрочка мочеиспускания на 1 час и более связана с рецидивом ИНМП [64]. Свою роль в развитии ИНМП играет и психологический фактор. J.C. Hunt и G. Waller использовали несколько разных опросников личности и предположили, что невротический тип личности может быть связан с рецидивирующими ИНМП [68].

Используя модель регрессии Кокса, T. Cai et al. проанализировали 768 пациенток и составили номограмму – метод, позволяющий определить степень риска и вероятность обострений ИНМП. Авторы установили прямую зависимость между частотой обострений ИНМП и такими факторами, как три и более половых партнёров за последний год, нарушение работы кишечника, тип выделенных патогенов (грамположительные / отрицательные), гормональный статус пациентки, число предыдущих рецидивов ИНМП и предшествующее лечение бессимптомной бактериурии [69].

Место неантибактериальных методов в современной терапии ИНМП

Терапии одного и того же заболевания в разных странах могут значительно различаться, и ИНМП – не исключение. Абсолютным стандартом лечения являются антибактериальные препараты, и здесь наблюдается практически полное единодушие со стороны всех существующих урологических ассоциаций. Иная картина наблюдается с неантибактериальными методами. Лишь немногие из них попали в современные руководства, при этом консенсуса относительно их использования нет (табл. 1).

Заключение

Очевидно, что существующие стандарты лечения зачастую не способны полностью решить проблему рецидивирующей ИНМП. Неслучайно всё больше специалистов обращают внимание на неантибактериальные методы лечения и профилактики ИНМП. Это направление, прежде всего, призвано заменить рутинную антибиотикопрофилактику (длительную, посткоитальную, после цистоскопии, уродинамического исследования и т.д.), отношение к которой сейчас более чем сдержанное. Использование этой альтернативной стратегии может позволить избежать роста антибактериальной резистентности и увеличить безрецидивный интервал. С одной стороны, проведённые исследования говорят о большом потенциале неантибактериальных методов и патогенетической основе для их успешного применения. Более того часть описанных препаратов практически сравнялась

Таблица 1. Место неантибактериальных методов лечения и профилактики ИНМП в клинических руководствах различных стран

Table 1. Position of non-antibacterial methods for the treatment and prevention of lower urinary tract infections in the clinical guidelines of different countries

Неантибактериальные методы лечения и профилактики ИНМП <i>Non-antibacterial methods for the prevention and treatment of recurrent lower urinary tract infections</i>	Российские клинические рекомендации <i>Russian clinical guidelines</i>	Европейские клинические рекомендации <i>European clinical guidelines</i>	Американские клинические рекомендации <i>American clinical guidelines</i>
Фитотерапия <i>Phytotherapy</i>	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2) <i>Strength of recommendation C (evidence level 2)</i>	–	–
Клюква и её компоненты <i>Cranberry and its components</i>	–	–	Слабый уровень рекомендации; уровень достоверности С <i>Weak recommendation level; Evidence level C</i>
Внутрипузырные гликозаминогликаны <i>Intravesical glycosaminoglycans</i>	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) <i>Strength of recommendation C (evidence level 3)</i>	–	–
Иммуностимуляторы и вакцины <i>Immunostimulants and vaccines</i>	Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) <i>Strength of recommendation A (evidence level 1)</i>	Сильная рекомендация Уровень доказательности: 1a <i>Strong recommendation Evidence level: 1a</i>	–
Эстрогены <i>Estrogens</i>	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) <i>Strength of recommendation B (evidence level 2)</i>	Слабая рекомендация Уровень доказательности: 1b <i>Weak recommendation Evidence level: 1b</i>	Умеренная рекомендация; уровень доказательности В <i>Moderate recommendation; Evidence level B</i>
Диета и образ жизни <i>Diet and lifestyle</i>	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) <i>Strength of recommendation C (evidence level 3)</i>	Слабая рекомендация Уровень доказательности: 3 <i>Weak recommendation Evidence level: 3</i>	–

по эффективности со стандартной терапией при несопоставимо лучшей экологической безопасности. С другой стороны, качество опубликованных работ и в большинстве случаев отсутствие стандартов использования не позволяют не только заменить антибактериальные препараты

на неантибактериальные, но и включить их в существующие рекомендации по лечению ИНМП. На сегодняшний день для определения роли неантибактериальных методов в профилактике и лечении ИНМП необходимы хорошо спланированные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 Suppl 1:S1-4. DOI: 10.1086/318850
2. Rafalskiy V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated uti: multicentre study sonar. Eur Urol Suppl. 2008;7(3):267. DOI: 10.1016/s1569-9056(08)60781-2

REFERENCES

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 Suppl 1:S1-4. DOI: 10.1086/318850
2. Rafalskiy V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated uti: multicentre study sonar. Eur Urol Suppl. 2008;7(3):267. DOI: 10.1016/s1569-9056(08)60781-2

3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(1 SUPPL. 1):5-13. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9
4. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г. Диагностика и лечение цистита: вопросов больше, чем ответов? *Урология*, 2016;5:37-42. eLIBRARY ID: 27390794
5. Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q. Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD010446. DOI: 10.1002/14651858.CD010446.pub2
6. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised Controlled Trial of Nitro-Furantoin versus Placebo in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adult Women. 2002.
7. Ostrovsky DA, Ehrlich A. Canephron® N (BNO 1045) may be Non-inferior to Single-dose Fosfomycin in Reducing the Need for Additional Antibiotics to Treat Women with Presumptive Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Explore (NY).* 2019;15(2):165-7. DOI: 10.1016/j.explore.2018.12.008
8. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(6):732-7. DOI: 10.1002/mnfr.200700038
9. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751-4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510340041031
10. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94. DOI: 10.1186/1471-2334-10-94
11. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5
12. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* 2017;198(3):614-21. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.078
13. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(2):389-95. DOI: 10.1093/jac/dkn489
14. Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL, Falkowski WS. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131(5):906-10. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50706-5
15. Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, Dodson KW, Pinkner JS, Fremont DH, Janetka JW, Remaut H, Gordon JI, Hultgren SJ. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature.* 2017;546(7659):528-32. DOI: 10.1038/nature22972
16. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(1 SUPPL. 1):5-13. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9
4. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Cherednichenko A.G. Diagnosis and treatment of cystitis: more questions than answers? *Urology.* 2016;5:37-42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27390794
5. Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q. Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD010446. DOI: 10.1002/14651858.CD010446.pub2
6. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised Controlled Trial of Nitro-Furantoin versus Placebo in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adult Women. 2002.
7. Ostrovsky DA, Ehrlich A. Canephron® N (BNO 1045) may be Non-inferior to Single-dose Fosfomycin in Reducing the Need for Additional Antibiotics to Treat Women with Presumptive Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Explore (NY).* 2019;15(2):165-7. DOI: 10.1016/j.explore.2018.12.008
8. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(6):732-7. DOI: 10.1002/mnfr.200700038
9. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751-4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510340041031
10. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94. DOI: 10.1186/1471-2334-10-94
11. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5
12. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* 2017;198(3):614-21. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.078
13. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(2):389-95. DOI: 10.1093/jac/dkn489
14. Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL, Falkowski WS. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131(5):906-10. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50706-5
15. Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, Dodson KW, Pinkner JS, Fremont DH, Janetka JW, Remaut H, Gordon JI, Hultgren SJ. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature.* 2017;546(7659):528-32. DOI: 10.1038/nature22972
16. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6

17. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S96-101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224
18. Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, Al Salhi Y, Velotti G, Al Rawashdah S, Coppola G, Maurizi A, Maruccia S, Pastore AL. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl.* 2017;89(1):45-50. DOI: 10.4081/aiua.2017.1.45
19. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
20. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(3):192-5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.11.025
21. Nishimura M, Yan W, Mukudai Y, Nakamura S, Nakamasu K, Kawata M, Kawamoto T, Noshiro M, Hamada T, Kato Y. Role of chondroitin sulfate-hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1380(1):1-9. DOI: 10.1016/s0304-4165(97)00119-0
22. Torella M, Schettino MT, Salvatore S, Serati M, De Franciscis P, Colacurci N. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience. *J Infect Chemother.* 2013;19(5):920-5. DOI: 10.1007/s10156-013-0609-6
23. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(7):933-42. DOI: 10.1007/s00192-017-3508-z
24. Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка, при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита. Экспериментальная и клиническая урология. 2011;(1):39-44. eLIBRARY ID: 17331832
25. De Vita D, Antell H, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2013;24(4):545-52. DOI: 10.1007/s00192-012-1957-y
26. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265.pub3
27. Forbes R, Ali A, Abouhajar A, Brennand C, Brown H, Carnell S, Chadwick T, Eardley I, Lecouturier J, Mossop H, Pearce I, Pickard R, Thiruchelvam N, Walton K, Wilkinson J, Harding C. Alternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. *Trials.* 2018;19(1):616. DOI: 10.1186/s13063-018-2998-4
17. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S96-101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224
18. Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, Al Salhi Y, Velotti G, Al Rawashdah S, Coppola G, Maurizi A, Maruccia S, Pastore AL. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl.* 2017;89(1):45-50. DOI: 10.4081/aiua.2017.1.45
19. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
20. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(3):192-5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.11.025
21. Nishimura M, Yan W, Mukudai Y, Nakamura S, Nakamasu K, Kawata M, Kawamoto T, Noshiro M, Hamada T, Kato Y. Role of chondroitin sulfate-hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1380(1):1-9. DOI: 10.1016/s0304-4165(97)00119-0
22. Torella M, Schettino MT, Salvatore S, Serati M, De Franciscis P, Colacurci N. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience. *J Infect Chemother.* 2013;19(5):920-5. DOI: 10.1007/s10156-013-0609-6
23. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(7):933-42. DOI: 10.1007/s00192-017-3508-z
24. Kudrjavcev Ju.V., Kirpatovskiy V.I., Perepanova T.S., Khazan P.L. Glycosaminoglycans stabilizer zinc hyaluronate use in experimental modeling of acute bacterial and interstitial cystitis. *Experimental Clinical Urology.* 2011;1:39-44. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17331832
25. De Vita D, Antell H, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2013;24(4):545-52. DOI: 10.1007/s00192-012-1957-y
26. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10(10):CD003265. DOI: 10.1002/14651858.CD003265.pub3
27. Forbes R, Ali A, Abouhajar A, Brennand C, Brown H, Carnell S, Chadwick T, Eardley I, Lecouturier J, Mossop H, Pearce I, Pickard R, Thiruchelvam N, Walton K, Wilkinson J, Harding C. Alternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. *Trials.* 2018;19(1):616. DOI: 10.1186/s13063-018-2998-4

28. Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, van der Post S, Binkley JM, Schwartz DJ, Miyoshi H, Mack M, Schwendener RA, Hooton TM, Stappenbeck TS, Hansson GC, Stenson WF, Colonna M, Stapleton AE, Hultgren SJ. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *EBioMedicine*. 2014;1(1):46-57. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.10.011
29. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;351. DOI: 10.1136/bmj.h6544
30. Kalle AM, Rizvi A. Inhibition of bacterial multidrug resistance by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):439-42. DOI: 10.1128/AAC.00735-10
31. Schmidhammer S, Ramoner R, Höltl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An Escherichia coli-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. *Urology*. 2002;60(3):521-6. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01767-3
32. Волкова Е.В., Хоменков В.Г., Ахматова Э.А., Чалая Е.Л., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Перепанова Т.С. Цитокиновый статус больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;1:58-65. eLIBRARY ID: 29899520
33. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981-9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142
34. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
35. Wagenlehner FM, Ballarini S, Pilatz A, Weidner W, Lehr L, Naber KG. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Escherichia coli-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int*. 2015;95(2):167-76. DOI: 10.1159/000371894
36. Naber KG, Bonkat G, Wagenlehner FME. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on Recurrent Urinary Tract Infections: What is the Difference? *Eur Urol*. 2020;78(5):645-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.032
37. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int*. 2018;121(2):289-92. DOI: 10.1111/bju.14067
38. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuin JM. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):127-34. DOI: 10.1007/s00192-012-1853-5
39. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*. 2019;123(5):753-68. DOI: 10.1111/bju.14606
40. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593-604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
41. Lüthje P, Lindén Hirschberg A, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018
28. Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, van der Post S, Binkley JM, Schwartz DJ, Miyoshi H, Mack M, Schwendener RA, Hooton TM, Stappenbeck TS, Hansson GC, Stenson WF, Colonna M, Stapleton AE, Hultgren SJ. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *EBioMedicine*. 2014;1(1):46-57. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.10.011
29. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;351. DOI: 10.1136/bmj.h6544
30. Kalle AM, Rizvi A. Inhibition of bacterial multidrug resistance by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):439-42. DOI: 10.1128/AAC.00735-10
31. Schmidhammer S, Ramoner R, Höltl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An Escherichia coli-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. *Urology*. 2002;60(3):521-6. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01767-3
32. Volkova E.V., Khomenkov V.G., Akhmatova E.A., Chalaya E.L., Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Perepanova T.S.. Cytokine status in patients with recurrent urinary tract infection. *Experimental Clinical Urology*. 2016;1:58-65. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29899520
33. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981-9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142
34. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(2):111-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
35. Wagenlehner FM, Ballarini S, Pilatz A, Weidner W, Lehr L, Naber KG. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Escherichia coli-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int*. 2015;95(2):167-76. DOI: 10.1159/000371894
36. Naber KG, Bonkat G, Wagenlehner FME. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on Recurrent Urinary Tract Infections: What is the Difference? *Eur Urol*. 2020;78(5):645-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.032
37. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int*. 2018;121(2):289-92. DOI: 10.1111/bju.14067
38. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuin JM. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):127-34. DOI: 10.1007/s00192-012-1853-5
39. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*. 2019;123(5):753-68. DOI: 10.1111/bju.14606
40. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):593-604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
41. Lüthje P, Lindén Hirschberg A, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018

42. Raz R, Stamm WE. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753-6. DOI: 10.1056/nejm199309093291102
43. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1362-8. DOI: 10.1086/374341
44. Xu R, Wu Y, Hu Y. [Prevention and treatment of recurrent urinary system infection with estrogen cream in postmenopausal women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36(9):531-3. (In Chinese). PMID: 11769665
45. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005131. DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2
46. Chen YC, Chang CC, Chiu THT, Lin MN, Lin CL. The risk of urinary tract infection in vegetarians and non-vegetarians: a prospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-58006-6
47. Wilson JD. Bacterial vaginosis: going full circle? *Sex Transm Infect*. 2017;93(3):220. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053014
48. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H2O2-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1998;178(2):446-50. DOI: 10.1086/515635
49. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Boccarusso M, Di Gennaro P, Schiano I, Michelotti A, Labra M. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):163-72. DOI: 10.1007/s00404-016-4235-2
50. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce AW. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(2):131-4. DOI: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0
51. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(11):767-9. PMID: 14650098.
52. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322(7302):1571. DOI: 10.1136/bmj.322.7302.1571
53. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2
54. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo WS. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*. 2018;114:49-54. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.03.001
55. Kim HY, Lee SJ, Lee DS, Yoo JM, Choe HS. Microbiological Characteristics of Unresolved Acute Uncomplicated Cystitis. *Microb Drug Resist*. 2016;22(5):387-91. DOI: 10.1089/mdr.2015.0241
42. Raz R, Stamm WE. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753-6. DOI: 10.1056/nejm199309093291102
43. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1362-8. DOI: 10.1086/374341
44. Xu R, Wu Y, Hu Y. [Prevention and treatment of recurrent urinary system infection with estrogen cream in postmenopausal women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36(9):531-3. (In Chinese). PMID: 11769665
45. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005131. DOI: 10.1002/14651858.CD005131.pub2
46. Chen YC, Chang CC, Chiu THT, Lin MN, Lin CL. The risk of urinary tract infection in vegetarians and non-vegetarians: a prospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-58006-6
47. Wilson JD. Bacterial vaginosis: going full circle? *Sex Transm Infect*. 2017;93(3):220. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053014
48. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H2O2-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis*. 1998;178(2):446-50. DOI: 10.1086/515635
49. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Boccarusso M, Di Gennaro P, Schiano I, Michelotti A, Labra M. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):163-72. DOI: 10.1007/s00404-016-4235-2
50. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce AW. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(2):131-4. DOI: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0
51. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(11):767-9. PMID: 14650098.
52. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322(7302):1571. DOI: 10.1136/bmj.322.7302.1571
53. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2
54. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo WS. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*. 2018;114:49-54. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.03.001
55. Kim HY, Lee SJ, Lee DS, Yoo JM, Choe HS. Microbiological Characteristics of Unresolved Acute Uncomplicated Cystitis. *Microb Drug Resist*. 2016;22(5):387-91. DOI: 10.1089/mdr.2015.0241

56. Paalanne N, Husso A, Salo J, Pieviläinen O, Tejesvi MV, Koivusaari P, Pirttilä AM, Pokka T, Mattila S, Jyrkäs J, Turpeinen A, Uhari M, Renko M, Tapiainen T. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1881-91. DOI: 10.1007/s10096-018-3322-7
57. Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, Albakry S, Satlin MJ, Westblade LF, Crawford C, Dadhania DM, Lubetzky M, Taur Y, Littman E, Ling L, Burnham P, De Vlaminck I, Pamer E, Suthanthiran M, Lee JR. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019;10(1):5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w
58. Hocquart M, Pham T, Kuete E, Tomei E, Lagier JC, Raoult D. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient Suffering From Irritable Bowel Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz398. DOI: 10.1093/ofid/ofz398
59. Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, Walker RC, Razonable RR, Khanna S. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1745-7. DOI: 10.1093/cid/cix618
60. Yoon BI, Kim SW, Ha US, Sohn DW, Cho YH. Risk factors for recurrent cystitis following acute cystitis in female patients. *J Infect Chemother*. 2013;19(4):727-31. DOI: 10.1007/s10156-013-0556-2
61. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177-82. DOI: 10.1086/315827
62. Tomas ME, Getman D, Donskey CJ, Hecker MT. Overdiagnosis of Urinary Tract Infection and Underdiagnosis of Sexually Transmitted Infection in Adult Women Presenting to an Emergency Department. *J Clin Microbiol*. 2015;53(8):2686-92. DOI: 10.1128/JCM.00670-15
63. Кульчавеня ЕВ, Шевченко СЮ. Особенности лечения больных посткоитальным циститом (предварительные результаты). *Медицина и образование в Сибири*. 2015;2:23. eLIBRARY ID: 26027161
64. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health*. 1985;75(11):1314-7. DOI: 10.2105/ajph.75.11.1314
65. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis*. 2013;17(12):e1121-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007
66. Arnljots R, Snaebjörnsson Arnljots E, Thorn J, Elm M, Moore M, Sundvall PD. Bacteriuria and vitamin D deficiency: a cross sectional study of 385 nursing home residents. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):381. DOI: 10.1186/s12877-019-1400-z
67. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, Lotan Y. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1509-15. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4204
68. Hunt JC, Waller G. Psychological factors in recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Br J Urol*. 1992;69(5):460-4. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15588.x
69. Cai T, Mazzoli S, Migno S, Malossini G, Lanzafame P, Mereu L, Tateo S, Wagenlehner FM, Pickard RS, Bartoletti R. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21(9):929-34. DOI: 10.1111/iju.12453
56. Paalanne N, Husso A, Salo J, Pieviläinen O, Tejesvi MV, Koivusaari P, Pirttilä AM, Pokka T, Mattila S, Jyrkäs J, Turpeinen A, Uhari M, Renko M, Tapiainen T. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1881-91. DOI: 10.1007/s10096-018-3322-7
57. Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, Albakry S, Satlin MJ, Westblade LF, Crawford C, Dadhania DM, Lubetzky M, Taur Y, Littman E, Ling L, Burnham P, De Vlaminck I, Pamer E, Suthanthiran M, Lee JR. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019;10(1):5521. DOI: 10.1038/s41467-019-13467-w
58. Hocquart M, Pham T, Kuete E, Tomei E, Lagier JC, Raoult D. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient Suffering From Irritable Bowel Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz398. DOI: 10.1093/ofid/ofz398
59. Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, Walker RC, Razonable RR, Khanna S. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1745-7. DOI: 10.1093/cid/cix618
60. Yoon BI, Kim SW, Ha US, Sohn DW, Cho YH. Risk factors for recurrent cystitis following acute cystitis in female patients. *J Infect Chemother*. 2013;19(4):727-31. DOI: 10.1007/s10156-013-0556-2
61. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177-82. DOI: 10.1086/315827
62. Tomas ME, Getman D, Donskey CJ, Hecker MT. Overdiagnosis of Urinary Tract Infection and Underdiagnosis of Sexually Transmitted Infection in Adult Women Presenting to an Emergency Department. *J Clin Microbiol*. 2015;53(8):2686-92. DOI: 10.1128/JCM.00670-15
63. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Y. Features of treatment of patients with post-coital cystitis (preliminary results). *Medicine and education in Siberia*. 2015;2:23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26027161
64. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health*. 1985;75(11):1314-7. DOI: 10.2105/ajph.75.11.1314
65. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis*. 2013;17(12):e1121-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007
66. Arnljots R, Snaebjörnsson Arnljots E, Thorn J, Elm M, Moore M, Sundvall PD. Bacteriuria and vitamin D deficiency: a cross sectional study of 385 nursing home residents. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):381. DOI: 10.1186/s12877-019-1400-z
67. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, Lotan Y. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1509-15. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4204
68. Hunt JC, Waller G. Psychological factors in recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Br J Urol*. 1992;69(5):460-4. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15588.x
69. Cai T, Mazzoli S, Migno S, Malossini G, Lanzafame P, Mereu L, Tateo S, Wagenlehner FM, Pickard RS, Bartoletti R. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21(9):929-34. DOI: 10.1111/iju.12453

Сведения об авторах

Никита Дмитриевич Кубин – д.м.н.; врач-уролог клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0001-5189-4639
e-mail: nikitakubin@gmail.com

Ольга Владимировна Волкова – клинический ординатор клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0002-5382-0833
e-mail: bolyvolk@gmail.com

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа – д.м.н.; руководитель центра урогинекологии и нейроурологии, заместитель директора по организации медицинской помощи клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

г. Санкт-Петербург, Россия
ORCID iD 0000-0003-0489-3451
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru

Information about the authors

Nikita D. Kubin – M.D., Dr.Sc.(Med); Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies; St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation
ORCID iD 0 000-0001-5189-4639
e-mail: nikitakubin@gmail.com

Olga Vladimirovna Volkova – M.D., Resident; Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies; St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation
ORCID iD 0000-0002-5382-0833
e-mail: bolyvolk@gmail.com

Dmitry D. Shkarupa – M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Urogynaecology and Neurourology Centre; Deputy CEO, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies; St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation
ORCID iD 0000-0003-0489-3451
e-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru