

© Коллектив авторов, 2021

А.В. ЗАЙЦЕВ<sup>1</sup>, И.А. АПОЛИХИНА<sup>4,5</sup>, Л.А. ХОДЫРЕВА<sup>1,2</sup>, А.Н. БЕРНИКОВ<sup>1</sup>,  
Ю.А. КУПРИЯНОВ<sup>1,2</sup>, Р.В. СТРОГАНОВ<sup>3</sup>, О.А. АРЕФЬЕВА<sup>2,3</sup>, Т.А. ТЕТЕРИНА<sup>4</sup>

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого  
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup>Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

*Обзор посвящен проблеме рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин (РИМП). Рассмотрены факторы риска развития РИМП и роль в этой проблеме нарушений микробиоты влагалища. Кишечная палочка имеет особые факторы вирулентности, вызывающие инфицирование и колонизацию мочевых путей путем адгезии к уротелиальным клеткам – выраженную вирулентность фактора типа 1 (или пили типа 1), запускающего воспалительную реакцию путем привлечения нейтрофилов в мочевой пузырь. Несмотря на то что РИМП не считаются жизненно угрожающим заболеванием, они оказывают существенное влияние на качество жизни, инвалидизирующее воздействие на здоровье женщин, интимные и социальные отношения, самооценку и трудоспособность, а также приводят к появлению раздражительности, усталости и неспособности сконцентрироваться вплоть до развития депрессии. Представлены современные взгляды на бактериальный вагиноз и связанный с ним «новый патогенез» РИМП. Существующая связь между факторами РИМП, сексуальной практикой и составом микробиома влагалища требует коррекции состава влагалищной флоры и проведения профилактических мероприятий и неантимикробного лечения. Основными механизмами развития РИМП являются реинфекция и бактериальная персистенция. Реинфицирование нижних мочевыводящих путей у женщин связано с постоянным восходящим поступлением микрофлоры из периуретральной области. Антибиотики являются наиболее распространенной схемой лечения ИМП, вместе с тем они становятся все более неэффективными из-за появления устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Глобальное появление УРЕС с множественной лекарственной устойчивостью за последние 10 лет подчеркивает необходимость в альтернативных терапевтических и профилактических стратегиях борьбы с ИМП. Таким образом, формируется порочный круг: пациентка для лечения цистита принимает антибиотики часто или даже непрерывно, что ведет к развитию дисбиоза влагалища, бактериального вагиноза, кандидоза и появлению дискомфорта в области вульвы и уретры. Приведенные результаты клинических исследований подтвердили обоснованность, эффективность и безопасность применения витаминов D<sub>3</sub>, D-маннозы, проантоцианидинов в лечении, профилактике и реабилитации пациентов с ИМП.*

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, цистит, микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, проантоцианидины, D-манноза, витамин D<sub>3</sub>.

**Вклад авторов.** Зайцев А.В., Ходырева Л.А.: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Аполихина И.А.: анализ литературных источников, выбор наиболее актуальных источников, написание статьи; Берников А.Н., Куприянов Ю.А., Строганов Р.В., Арефьева О.А.: сбор и обработка материала; Тетерина Т.А.: поиск источников литературы для цитирования, анализ полученных данных, написание статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

Для цитирования: Зайцев А.В., Аполихина И.А., Ходырева Л.А., Берников А.Н., Куприянов Ю.А., Строганов Р.В., Арефьева О.А., Тетерина Т.А. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему.

Акушерство и гинекология. 2021; 5:  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5>

©A group of authors, 2021

A.V. ZAITSEV<sup>1</sup>, I.A. APOLIKHINA<sup>4,5</sup>, L.A. KHODYREVA<sup>1,2</sup>, A.N. BERNIKOV<sup>1</sup>,  
 YU.A. KUPRIYANOV<sup>1,2</sup>, R.V. STROGANOV<sup>3</sup>, O.A. AREFYEVA<sup>2,3</sup>, T.A. TETERINA<sup>4</sup>

## ROLE OF ABNORMAL VAGINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup>S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*The review is devoted to the problem of recurrent urinary tract infections (RUTIs) in women. It considers risk factors for RUTIs and the role of abnormal vaginal microbiota in this disease. E. coli have special virulence factors that cause urinary tract infection and colonization by adhesion to urothelial cells: the pronounced virulence of Type 1 factor (or Type 1 pili), which triggers an inflammatory response by attracting neutrophils to the bladder. Despite the fact that RUTIs are not considered a life threatening disease, they have a significant impact on quality of life, disabling effects on women's health, intimate and social relationships, self-rating and work ability, and also lead to irritability, fatigue, and inability to concentrate until depression develops. There are modern views on bacterial vaginosis and the associated new pathogenesis of RUTIs. The existing relationship between the factors of RUTIs, sexual practice, and the composition of the vaginal microbiome requires correction of the composition of the vaginal flora and the implementation of preventive measures and non-antimicrobial treatment. The major mechanisms of RUTI development are reinfection and bacterial persistence. Female RUTIs are associated with a steady upward entrance of the microflora from the periurethral region. Antibiotics are the most common treatment regimen for urinary tract infections (UTIs), at the same time they are becoming increasingly ineffective due to the emergence of antibiotic-resistant microorganisms. The global emergence of multidrug-resistant UPEC strains over the past decade highlights the need for alternative therapeutic and preventive strategies to combat UTIs. Thus, a vicious circle is formed: the patient takes antibiotics often or even continuously for the treatment of cystitis, which leads to the development of vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, candidiasis, and vulvar and urethral discomfort. The presented results of clinical trials have confirmed the rationale, efficiency, and safety of taking vitamin D<sub>3</sub>, D-mannose, and proanthocyanidins in the treatment, prevention, and rehabilitation of patients with UTIs.*

**Keywords:** urinary tract infection, cystitis, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, proanthocyanidins, D-mannose, vitamin D<sub>3</sub>.

**Authors' contributions.** Zaitsev A.V., Khodyreva L.A.: concept and design of the investigation; writing the text; editing; Apolikhina I.A.: analysis of literary sources; selection of the most relevant sources; writing an article; Bernikov A.N., Kupriyanov Yu.A., Stroganov R.V., Arefyeva O.A.: material collection and processing; Teterina T.A.: search for sources in the literature for citation; analysis of the findings; writing the article.

**Conflicts of interest.** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Financing.** The article has been prepared with support from "SPA Petrovax Farm" LLC.

*For citation: Zaitsev A.V., Apolikhina I.A., Khodyreva L.A., Bernikov A.N., Kupriyanov Yu.A., Stroganov R.V., Arefyeva O.A., Teterina T.A. Role of abnormal vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 5: (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5>.*

Основной целью данного обзора является представление современных междисциплинарных взглядов специалистов на существующую связь между факторами риска развития рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (РИМП), сексуальной практикой и составом микробиома влагалища, а также необходимость коррекции состава влагалищной флоры и проведения профилактических мероприятий и неантибиотического лечения.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекций, с которыми сталкиваются женщины.

НИМП характеризуются как инфекционно-воспалительный процесс в слизистой мочевого пузыря у небеременных и непостменопаузальных женщин при отсутствии анатомических и физиологических изменений мочевого тракта, почечной дисфункции, сопутствующих заболеваний мочевого тракта и патологических выделений из половых путей. Приблизительно от 50 до 60% женщин заболевают ИМП в течение своей жизни [1], при этом одна треть испытывают хотя бы один эпизод до 24 лет [2]. РИМП определяется как два эпизода НИМП в течение 6 месяцев или более трех эпизодов в течение

12 месяцев, о чем свидетельствует посев мочи [3, 4]. У здоровых, сексуально активных женщин в пременопаузе эти инфекции возникают примерно раз в 2 года. Сообщается, что почти у 20–30% женщин с эпизодом ИМП будет еще один эпизод, и примерно у 25% из них разовьется РИМП. Около 80% ИМП являются повторными. Однако эти цифры не являются абсолютно достоверными, они существенно занижены, поскольку примерно в 50% случаев ИМП пациентки не обращаются за медицинской помощью. Уропатогенная *Escherichia coli* (УРЕС) – основной микроорганизм, ответственный за 70–95% как спорадических, так и рецидивирующих ИМП [4]. ИМП, вызванная УРЕС, – это серьезное экономическое и социальное бремя – актуальная проблема общественного здравоохранения, напрямую связанная с проблемой роста антибиотикорезистентности в мире. Каждая женщина с рецидивирующей НИМП хотя бы раз в жизни самостоятельно принимала антибактериальный препарат без назначения врача.

Кишечная палочка имеет особые факторы вирулентности, вызывающие инфицирование и колонизацию мочевых путей путем адгезии к уротелиальным клеткам: выраженную вирулентность фактора типа 1 (или пили типа 1) и Р-пили (пиелонефрит-ассоциированные пили), запускающие воспалительную реакцию путем привлечения нейтрофилов в мочевой пузырь.

Несмотря на то что НИМП не считаются жизненно угрожающим заболеванием, они оказывают существенное влияние на качество жизни, инвалидизирующее воздействие на здоровье женщин, интимные и социальные отношения, самооценку и трудоспособность, а также приводят к появлению раздражительности, усталости и неспособности сконцентрироваться вплоть до развития депрессии [5, 6]. Одномоментное поперечное углубленное исследование (the VuNet – Vulvodynia Network project) женщин с хронической болью в области вульвы, проведенное в 21 медицинском центре Италии в 2016–2018 гг., показало, что среди 1183 пациенток основным поводом для врачебной консультации была поверхностная диспареуния в 64,2% случаев, а 43,4% пациенток отмечали сексуальные расстройства в течение 1–5 лет. Факторами, связанными с болью в области вульвы, были наличие сахарного диабета у родителей (у отца – 8,6%; у матери – 8,4%), рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (32%) и ИМП (37,4%: рецидивирующий цистит в 19,5% и посткоитальный цистит в 17,9% случаев) [7].

Подавляющее большинство НИМП у женщин проявляются циститом и уретритом, поражая в первую очередь нижние мочевыводящие пути [8]. Факторы риска неосложненного цистита у взрослых женщин включают факторы окружающей среды, такие как частая смена половых партнеров, применение спермицидов, постменопауза и ИМП в анамнезе, а также генетические факторы, например, отсутствие секреции антигенов группы крови АВ0 и ИМП у матери [9]. К факторам риска ИМП относятся также нарушение иммунной системы и факторы вирулентности уропатогенов. Анатомические и физиологические особенности женской уретры – еще один источник

риска. Например, расстояние от уретры женщины до заднего прохода обратно пропорционально риску развития ИМП. Наблюдалась значительная разница между пациентками и контрольной группой по среднему расстоянию от уретры до ануса (4,8 против 5 см,  $P=0,03$ ) [10–13]. Международные клинические рекомендации рассматривают сексуальную активность молодых пациенток как очевидный и неизбежный фактор риска, так как половой акт способствует механическому перемещению кишечной и вагинальной микрофлоры в полость уретры, исходя из анатомических особенностей женского мочеиспускательного канала.

Основными механизмами развития РИМП являются реинфекция и бактериальная персистенция. Реинфицирование нижних мочевыводящих путей у женщин связано с постоянным восходящим поступлением микрофлоры из периуретральной области. Влагалище является ключевым анатомическим участком в патогенезе инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у женщин, служа потенциальным резервуаром для инфицирования бактерий и местом, где вмешательства могут снизить риск ИМП. Влагалищная микробиота является динамичным и часто критическим фактором в этом патогенном взаимодействии, поскольку изменения характеристик влагалищной микробиоты приводят к потере обычно защищающих *Lactobacillus spp.* и увеличивают риск ИМП. Эти изменения могут быть результатом дефицита эстрогена, противомикробной терапии, приема контрацептивов или других причин [14].

Кроме того, следует отметить общее онтогенетическое происхождение треугольника мочевого пузыря и влагалища, высланных гормонозависимым типом эпителия. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льюто, как и эпителий влагалища, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла. В многослойном плоском эпителии этой зоны мочевого пузыря тоже происходит синтез гликогена – субстрата для молочной кислоты. Постоянная циклическая десквамация и цитолиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает кислотность мочи) представляют собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища [1, 2, 15]. Любое нарушение в женской половой системе закономерно вызывает расстройство в мочевой. Таким образом, существуют гендерные предпосылки к возникновению и рецидивированию цистита.

Симбиоз условно-патогенной флоры влагалища и полезных лактобактерий в организме женщины обеспечивает первую линию защиты от миграции условно-патогенных микроорганизмов в мочевые пути. Этот здоровый баланс называется эубиозом. Однако перевес условно-патогенных микроорганизмов нарушает этот симбиотический баланс, называемый дисбактериозом, который в дальнейшем увеличивает вероятность развития воспалительных процессов.

У женщин репродуктивного возраста в микробиоте влагалища преобладают несколько видов *Lactobacillus*, в том числе *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L.*

*iners*. Считается, что эти лактобациллы, поддерживая характерный низкий pH влагалища путем производства молочной кислоты, перекиси водорода и других небольших молекул, создают во влагалище враждебную среду для потенциальных патогенов, включая уропатогены [16]. Хотя *Lactobacillus*-преобладающая микробиота влагалища считается «здоровым» или «нормальным» состоянием, большая часть женщин репродуктивного возраста (до одной трети в США) имеют более разнообразную микробиоту влагалища [17].

Бактериальный вагиноз (БВ) – это дисбактериоз-состояние микробиома влагалища, которое связано с множеством неблагоприятных последствий для здоровья. Состояние характеризуется низким уровнем «здоровых» лактобацилл и разрастанием разнообразных бактерий других таксономических групп, в том числе *Gardnerella*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, и представителей семейства клостридий [15, 18, 19]. БВ связан с более высоким риском инфекций, передаваемых половым путем [20], инфекций мочевыводящих путей [21, 22]. Основная причина(ы) БВ обсуждается в литературе уже более полувек. В 1955 г. впервые было сообщено, что бактерия, теперь известная как *Gardnerella vaginalis*, может быть причиной БВ, приводящего к более высокому уровню pH влагалища, жидким выделениям, рыбному запаху и присутствию эпителиальных клеток, покрытых бактериями.

*Gardnerella vaginalis* имеет долгую историю противоречий, связанных с ее таксономией и клиническим значением, некоторые из которых продолжают и по сей день. БВ можно лечить антибиотиками и антисептиками [23, 24]. Однако, несмотря на первоначальную эффективность в ~80% случаев, частота рецидивов после лечения антибиотиками чрезвычайно высока; у >50% женщин будут повторяться эпизоды в течение 6–12 месяцев. Одним из предлагаемых объяснений такой высокой частоты рецидивов является наличие биопленок *G. vaginalis* [25]. Несмотря на ранние утверждения Гарднера и Дьюкса о том, что *Gardnerella* была единственным возбудителем БВ, эта гипотеза не является общепринятой. Другая гипотеза заключается в том, что для развития проявлений и осложнений, связанных с этим заболеванием, необходимы несколько видов бактерий [26]. Недавние сравнительные геномные исследования показывают, что *G. vaginalis* включает по крайней мере четыре различных филогенетических подтипа, было предложено несколько новых названий видов в пределах рода *Gardnerella*, геномное разнообразие изолятов *Gardnerella* является значительным [27]. Исследования последних 10 лет продемонстрировали, что некоторые штаммы *Escherichia coli* способны проникать в слизистую оболочку мочевого пузыря и образовывать покоящиеся внутриклеточные бактериальные резервуары (quiescent intracellular reservoir, QIR), которые затем могут действовать как источник устойчивости бактерий и, следовательно, рецидива ИМП [28]. Есть свидетельства того, что *G. vaginalis* не вызывает напрямую развитие клинических проявлений заболевания, а может влиять на численность или

патогенез других организмов. В частности, за счет вызванного ею апоптоза и эксфолиации клеток уротелия мочевого пузыря может происходить активизация *Escherichia coli*, находящейся во внутриклеточных бактериальных резервуарах, и прогрессировать ИМП («скрытый патогенез») [29].

Существует связь между факторами РИМП, сексуальной практикой и составом микробиома влагалища женщин, пролеченных от БВ. Половые контакты с постоянным партнером после лечения БВ были связаны с сохранением микробиома, состоящего из БВ-ассоциированных бактерий. Подходы к лечению БВ, вероятно, должны включать лечение партнера с целью повышения эффективности и получения благоприятных результатов. Половые контакты приводят к возвращению «неоптимальной» микробиоты влагалища после приема антибиотиков при лечении БВ [30]. Влагалище может служить резервуаром для нескольких видов бактерий, которые, как известно, вызывают ИМП (*E. coli*, *Staphylococcus*), а также для недооцененных потенциальных уропатогенов (*G. vaginalis*, *Aerococcus* и др.), которые могут вызывать ИМП и связаны с урологическими заболеваниями, такими как недержание мочи и «стерильная» пиурия. Дисбактериоз влагалища отражает нарушение микробного сообщества влагалища и часто связан с несколькими гинекологическими заболеваниями и РИМП. Несмотря на то что в МКБ-10 БВ не кодируется как отдельное заболевание, на сегодняшний день он представляет собой нерешенную проблему в сфере репродуктивного здоровья женщины и остается одной из самых частых причин обращения к гинекологу и фактором риска развития РИМП.

Влагалищные бактерии могут проникать в мочевыводящие пути путем механического переноса из близлежащих участков, например, во время половой жизни. Так называемый посткоитальный цистит (рецидивирующая ИМП, ассоциированная с половым актом, «цистит медового месяца», дефлорационный цистит) имеет следующие характерные особенности: наличие временной связи с предшествующим половым актом, рецидивирующее течение, ассоциация первого эпизода с началом половой жизни. В случае посткоитального цистита транспорту инфекции в мочевой пузырь может способствовать сексуальная активность женщин с так называемой влагалишной эктопией наружного отверстия уретры или гипермобильностью дистального отдела уретры. При этом происходит смещение наружного отверстия уретры интравагинально за счет анатомических особенностей и развития уретро-гименальных спаек после дефлорации [31–34]. Посткоитальный цистит является социально значимой проблемой, поскольку может приводить к тревожно-фобическим расстройствам, касающимся качества половой жизни, или полному отказу от половых контактов, а впоследствии – и к проблемам в репродуктивной сфере жизни женщины.

Антибиотики являются наиболее распространенной схемой лечения ИМП, вместе с тем они становятся все более неэффективными из-за появления устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Антибиотикотерапия исторически была очень успеш-

ной в борьбе как с неосложненными, так и с осложненными ИМП, однако многие женщины страдают хроническим рецидивирующим циститом, требующим длительной антибиотикопрофилактики, увеличивающей резистентность уропатогенов и вызывающей ряд нежелательных явлений. Глобальное появление УРЕС с множественной лекарственной устойчивостью за последние 10 лет подчеркивает необходимость в альтернативных терапевтических и профилактических стратегиях борьбы с ИМП.

Таким образом, формируется порочный круг: пациента для лечения цистита принимает антибиотики часто или даже непрерывно, что ведет к развитию дисбиоза влагалища, БВ, кандидоза и появлению дискомфорта в области вульвы и уретры [35].

Варианты долгосрочного ведения у женщин с рецидивирующими ИМП являются мультимодальными и должны быть сосредоточены на предотвращении рецидивов. К поведенческим факторам относятся адекватная гидратация, соблюдение половой гигиены, снижение индекса массы тела (ИМТ) и регулярное опорожнение мочевого пузыря, в том числе после полового контакта. Есть несколько неантимикробных вариантов для профилактики и лечения РИМП. Принципы лечения ИМП заключаются в том, чтобы разорвать цикл и устранить любые обратимые причины. Благодаря нашим постоянно расширяющимся исследовательским знаниям в настоящее время существует множество полезных продуктов, которые можно использовать для успешного лечения РИМП. Следует рассмотреть план ведения, включающий комбинацию неантимикробного и селективного противомикробного режима в течение как минимум 6 месяцев.

Среди мер неантимикробного лечения и профилактики ИМП следует отдать предпочтение комбинации веществ, обладающим антиадгезивным, иммунопротективным действием и улучшающим трофику слизистой мочевого пузыря. Прием таких препаратов особенно необходим на первых этапах колонизации мочевого пузыря уропатогенами, например, после полового контакта, чтобы уменьшить вероятность репликации, адгезии и инвазии в уротелий этих микроорганизмов. Одна бактериальная клетка способна сформировать 10 000–100 000 дочерних клеток в течение первых 12–16 ч после колонизации мочевого пузыря [28].

Так, целый ряд экспериментальных и клинических исследований подтвердил обоснованность, эффективность и безопасность применения витамина D<sub>3</sub>, D-маннозы, проантоцианидинов в лечении, профилактике и реабилитации пациентов с ИМП, как неосложненными, так и рецидивирующими.

D-манноза представляет собой моносахарид – соединение, имитирующее уроэпителиальные рецепторы хозяина для уропатогенов, за счет чего может конкурентно связываться с бактериальными поверхностными лигандами (фимбриями типа I) и уменьшать количество бактерий, прикрепляющихся к слизистой оболочке, в достаточной степени, чтобы изменить тонкий баланс взаимодействия хозяин-бактерия в пользу хозяина. Кроме того, D-манноза выполняет важную функцию в метаболизме человека, поддерживая функции иммунной, сердечно-сосудистой, мочевой систем организма [36, 37].

В рандомизированном клиническом исследовании показано влияние регулярного приема порошка D-маннозы в дозировке 2000 мг на сокращение в 4 раза частоты рецидивов ИМП в сравнении со стандартной профилактикой нитрофурантоином [38]. Продолжительность безрецидивного периода в группах нитрофурантоина составила 24 дня, а в группе D-маннозы увеличилась до 43 дней. Доля женщин, перенесших РИМП в течение 6 месяцев, сократилась на 11% по сравнению с ежедневным применением антибиотиков. Этот вывод подтверждается другими недавними небольшими исследованиями [39, 40]. В настоящее время проводится новое крупное рандомизированное контролируемое исследование применения D-маннозы для профилактики РИМП. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное контролируемое исследование D-маннозы для профилактики РИМП [D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections (MERIT)] направлено на оценку эффективности D-маннозы у женщин, страдающих РИМП, и ее экономической эффективности. Участники будут рандомизированы для ежедневного приема порошка D-маннозы (2000 мг) или порошка плацебо в течение 6 месяцев. Ожидается, что публикация исследования MERIT состоится в 2021 г. [41].

Sobota A.E. в 1984 г. в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировал эффективность клюквы в лечении и профилактике ИМП [42]. Кохрейновские обзоры (2004) ярко демонстрируют роль проантоцианидинов в терапевтической дозировке – 36 мг – в лечении и профилактике рецидивирующих ИМП [43].

В систематическом обзоре и метаанализе Lenger S.M. et al., опубликованном в 2020 г. [44], продемонстрирована эффективность и безопасность применения D-маннозы. По мнению авторов, эффективность в предупреждении рецидивирующей ИМП (по сравнению с плацебо), возможно, сравнима с приемом антибиотиков. В целом D-манноза хорошо переносится с минимальными побочными эффектами – только небольшой процент пациенток испытывали диарею.

Исследования *in vitro* показали, что эпителий мочевого пузыря у женщин, проходивших лечение с использованием витамина D<sub>3</sub>, обладает способностью вырабатывать большее количество кателицидина и β-дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП [45].

Таким образом, более эффективное лечение, реабилитация и профилактика рецидивирующих ИМП возможны при сочетании нескольких компонентов, которые входят в состав биологически активной добавки «Уронекст» (ЭргоФарма Лтд., Словения, по заказу ООО «НПО Петровакс Фарм»): содержит D-маннозу 2000 мг, проантоцианидины 36 мг (или 500 мг брендированного концентрата экстракта клюквы Cran-Max – запатентованный экстракт североамериканской клюквы с повышенной биодоступностью и эффективностью, стандартизирован по проантоцианидинам), а также витамин D<sub>3</sub> 1 мкг.

## Заключение

Проблема РИМП остается чрезвычайно актуальной в связи с большим количеством пациенток, необходимостью проводить повторные курсы лечения антибактериальными препаратами, нарушающими состояние кишечного и влагалищного микробиома, ростом на этом фоне резистентности возбудителей. Для повышения эффективности лечения женщин, страдающих РИМП, важно выявлять факторы риска, проводить профилактику и коррекцию нарушений влагалищного микробиома, включать в комплексную терапию комбинации неантибактериальных активных компонентов.

## Литература/References

1. Aydin A., Ahmed K., Zaman I., Khan M.S., Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26(6): 795-804. <https://dx.doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2014; 28(1): 1-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
3. Nosseir S.B., Lind L.R., Winkler H.A. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21(3): 347-54. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2011.3056>.
4. Lakeman M.M., Roovers J.P. Urinary tract infections in women with urogynaecological symptoms. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29(1): 92-7. <https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000229>.
5. Flower A., Bishop F.L., Lewith G. How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on a popular web forum. *BMC Fam. Pract.* 2014; 15: 162. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-15-162>.
6. Leydon G.M., Turner S., Smith H., Little P. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *Br. Med. J.* 2010; 340: c279. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c279>.
7. Graziottin A., Murina F., Gambini D., Taraborrelli S., Gardella B., Campo M.; VuNet Study Group. Vulvar pain: The revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 252: 50-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.052>.
8. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11(3): 551-81. [https://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70373-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70373-1).
9. European Association of Urology. Guidelines on urological infections. 2021.
10. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L., Winter C., Scholes D., Bavendam T., Stamm W.E. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29(6): 1600-1. <https://dx.doi.org/10.1086/313528>.
11. Гвоздев М.Ю., Лоран О.Б., Гумин Л.М., Д'яков В.В. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология.* 2000; 3: 24-7. [Gvozdev M.Yu., Loran O.B., Gumin L.M., D'iakov V.V. Transposition of the distal urethra in surgical treatment of recurrent lower urinary tract infection in women. *Urology.* 2000; 3: 24-7 (in Russian)].
12. Деревянко Т.И. Влагалищная эктопия наружного отверстия уретры как одна из причин хронического рецидивирующего цистита у женщин: диагностика и лечение. *Урология.* 2009; 5: 18-21. [Derevianko T.I. Vaginal ectopia of urethra as a cause of chronic recurrent cystitis in women: diagnosis and treatment. *Urology.* 2009; 5: 18-21. (in Russian)].
13. Gyftopoulos K. The aberrant urethral meatus as a possible aetiological factor of recurrent post-coital urinary infections in young women. *Med. Hypotheses.* 2018; 113: 6-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2018.02.005>.
14. Stapleton A.E. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(6): 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. <https://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016>.
15. Pfau A., Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J. Urol.* 1981; 126(5): 630-4. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)54661-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)54661-3).
16. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C.S., Cone R.A. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10): 782-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>.
17. Navas-Nacher E.L., Dardick F., Venegas M.F., Anderson B.E., Schaeffer A.J., Duncan J.L. Relatedness of Escherichia coli colonizing women longitudinally. *Mol. Urol.* 2001; 5(1): 31-6. <https://dx.doi.org/10.1089/109153601750124285>.
18. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCulle S.L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108; (Suppl. 1): 4680-7. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
19. Соловьева А.В., Гаче В. Нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2017; 4: 126-31. [Solovyeva A.V., Gache V. Impaired vaginal biocenosis in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; 4: 126-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.126-31>.
20. van de Wijert J.H.H.M. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *PLoS Med.* 2017; 14(12): e1002478. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>.
21. Harmanli O.H., Cheng G.Y., Nyirjesy P., Chatwani A., Gaughan J.P. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(5): 710-2. [https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00632-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00632-8).
22. Hillebrand L., Harmanli O.H., Whiteman V., Khandelwal M. Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(5): 916-7. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.123987>.
23. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. *PMЖ.* 2020; 11: 75-8. [Iliina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. *RMJ.* 2020; 11: 75-8. (in Russian)].
24. Аполыхина И.А., Афендиева З.Н. Современные направления в лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 193-6. [Apolikhina I.A., Afendieva Z.N. Current trends in the management of bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 12: 193-6. (in Russian)]. 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. 10.18565/aig.2019.12.193-196.
25. Jung H., Peters R.P.H., Lombaard H., Ehlers M.M. Growth forms of Gardnerella spp. and Lactobacillus spp. on vaginal cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 71. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00071>.
26. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwelbe J.R. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(9): 1399-405. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz342>.
27. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L., Gansemans Y., Van Nieuwerburgh F., Cools P. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella pitii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019; 69(3): 679-87. <https://dx.doi.org/10.1099/ijsem.0.003200>.
28. O'Brien V.P., Hannan T.J., Nielsen H.V., Hultgren S.J. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(1): 10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012. <https://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012>.
29. Lewis A.L., Gilbert N.M. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect. Dis.* 2020; 8: Doc02. <https://dx.doi.org/10.3205/id000046>.
30. Ratten L.K., Plummer E.L., Murray G.L., Danielewski J., Fairley C.K., Garland S.M. et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *BJOG.* 2021; 128(4): 756-67. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16430>.
31. Reed J.F. Jr. Urethral-hymenal fusion: a cause of chronic adult female cystitis. *J. Urol.* 1970; 103(4): 441-6. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61977-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61977-3).

32. *Gvozdev M.Yu.* Транспозиция уретры: особенности и отдаленные результаты. Дайджест урологии. 2018; 2: 18-24. [Gvozdev M.Yu. Transposition of the urethra: particularities and long-term results. Urologist. 2018; 2: 18-24. (in Russian)].
33. *Bergamin P.A., Kiosoglous A.J.* Non-surgical management of recurrent UTIs. Transl. Androl. Urol. 2017; 6(Suppl. 2): S142-52. <https://dx.doi.org/10.21037/tau.2017.06.09>.
34. *Morrill S., Gilbert N.M., Lewis A.L.* Gardnerella vaginalis as a cause of bacterial vaginosis: appraisal of the evidence from in vivo models. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 168. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>.
35. *Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А.* Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. Гинекология. 2020; 22(4): 17-21. [Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. Gynecology. 2020; 22(4): 17-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200275>.
36. *Schaeffer A.J., Amundsen S.K., Jones J.M.* Effect of carbo-hydrates on adherence of Escherichia coli to human urinary tract epithelial cells. Infect Immun. 1980; 30: 531-7.
37. *Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S.* Mannose-sensitive adherence of Escherichia coli to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. J. Urol. 1984; 131(5): 906-10. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50706-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50706-5).
38. *Kranjčec B., Papeš D., Altarac S.D.* D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J. Urol. 2014; 32: 79-84. <https://dx.doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
39. *Domenici L., Monti M., Bracchi C., Giorgini M., Colagiovanni V., Muzli L., Panici P.B.* D-Mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20(13): 2920-5.
40. *Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Глузиев Т.А.* Эффективность комбинированной антибактериально-пробиотической терапии в сочетании с D-маннозой у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей. Урология 2019; 6: 38-43. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Efficacy of combined antibacterial-prebiotic therapy in combination with D-mannose in women with uncomplicated lower urinary tract infection. Urology. 2019; 6: 38-43. (in Russian)].
41. *Franssen M., Cook J., Robinson J., Williams N., Glogowska M., Yang Y. et al.* D-Mannose to prevent recurrent urinary tract Infections (MERIT): protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2021; 11(1): e037128. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037128>.
42. *Sobota A.E.* Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. J. Urol. 1984; 131(5): 1013-6. [https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50751-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50751-X).
43. *Jepson R.G., Mihaljevic L., Graig J.* Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (1): CD001321. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001321>.
44. *Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A., Bertolet M.H., Lowder J.L., 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
45. *Hertting O., Holm Å., Lühje P., Brauner H., Dyrdak R., Jonasson A.F. et al.* Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. PLoS One. 2010; 5: e15580. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.

Поступила 28.04.2021

Принята в печать 17.05.2021

Received 28.04.2021

Accepted 17.05.2021

**Сведения об авторах:**

*Зайцев Андрей Владимирович*, д.м.н., профессор кафедры урологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Тел.: +7(926)104-65-56. E-mail: [zaitcevandrew@mail.ru](mailto:zaitcevandrew@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3044-1424. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

*Аполыхина Инна Анатольевна*, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), президент Европейской ассоциации генитальной эстетической медицины и пластической хирургии (EAGAMPS). Тел.: +7(495)735-10-55. ORCID: 0000-0002-4581-6295. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

*Ходырева Любовь Алексеевна*, д.м.н., профессор, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». E-mail: [khodyreva60@mail.ru](mailto:khodyreva60@mail.ru). ORCID: 0000-0002-0751-4982.

115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9.

*Берников Александр Николаевич*, к.м.н., доцент кафедры урологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: [bernikov@mac.com](mailto:bernikov@mac.com).

ORCID: 0000-0001-8361-585X. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

*Куприянов Юрий Александрович*, к.м.н., ассистент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: [dr.kupriyanov@mail.ru](mailto:dr.kupriyanov@mail.ru).

ORCID: 0000-0002-5807-7591. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

*Строганов Роман Васильевич*, к.м.н., старший лаборант кафедры урологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5529-1787.

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

*Арефьева Оксана Анатольевна*, к.м.н., старший лаборант кафедры урологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2309-2094.

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

*Тетерина Татьяна Александровна*, к.м.н., врач акушер-гинеколог/УЗД отделения эстетической гинекологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(963)961-67-44. E-mail: [t\\_teterina@oparina4.ru](mailto:t_teterina@oparina4.ru). ORCID: 0000-0003-0990-2302. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

117997, Россия, Москва, Академика Опарина стр., 4.

**Authors' information:**

*Andrew V. Zaitcev*, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia.

Tel.: +7(926)104-65-56. E-mail: [zaitcevandrew@mail.ru](mailto:zaitcevandrew@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3044-1424. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

*Inna A. Apolikhina*, MD, PhD, professor, Head of the Department of Aesthetic gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; President of Association of Aesthetic Gynecology Specialists (AAGS), President of European Association for Genital Aesthetic Medicine and Plastic Surgery (EAGAMPS). Tel.: +7(495)735-10-55. ORCID: 0000-0002-4581-6295.

117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

*Luybov A. Khodyreva*, Ph.D., Head of the Department of organizational and methodical support for the urology, Research Institute for the Organization of Healthcare and Medical Management, Moscow Department of Healthcare. ORCID: 0000-0002-0751-4982. 115088, Russia, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya str., 9.

*Alexander N. Bernikov*, PhD, Associate professor at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0001-8361-585X. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

*Yuriy A. Kupriyanov*, PhD, MD, assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0002-5807-7591. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

*Roman V. Stroganov*, PhD, assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0002-5529-1787. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

*Oksana A. Arefyeva*, PhD, assistant at the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0003-2309-2094. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

*Tatiana A. Teterina*, MD, PhD, gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)735-10-55. E-mail: [t\\_teterina@oparina4.ru](mailto:t_teterina@oparina4.ru). ORCID: 0000-0003-0990-2302.

117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.