

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217

## Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин

И.В. Кузьмин<sup>1</sup>, М.Н. Слесаревская<sup>2</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** посткоитальные циститы являются самыми частыми в структуре рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) у молодых женщин, а их профилактика представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Назначение с этой целью антимикробных препаратов увеличивает рост антибиотикорезистентности уропатогенов, что определяет поиск альтернативных стратегий профилактики посткоитальных циститов.

**Цель исследования:** оценить эффективность коррекции диеты с помощью биологически активной добавки (БАД) Экоцистин<sup>®</sup>, содержащей D-маннозу и инулин, для профилактики рецидивов ИНМП, связанных с половым актом (посткоитального цистита), у женщин.

**Материал и методы:** под наблюдением находились 40 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 31,9±8,8 года) с рецидивами ИНМП, связанными с половым актом. Больные были разделены на 2 группы — основную (n=22) и контрольную (n=18). Пациенткам основной группы в течение 6 мес. проводили посткоитальную профилактику рецидивов ИНМП. С этой целью корректировали диету, назначая БАД Экоцистин<sup>®</sup> по 1 саше-пакету, содержащему 1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, не позднее чем через 2 ч после полового акта и затем еще через 12 ч. Больным контрольной группы профилактику ИНМП не проводили. Основным критерием эффективности посткоитальной профилактики являлась частота рецидивов ИНМП, дополнительным критерием — выраженность клинической симптоматики во время обострения цистита, которую оценивали по результатам заполнения пациентками опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score). Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

**Результаты исследования:** у пациенток основной группы отмечена достоверно меньшая частота рецидивов ИНМП по сравнению с пациентками контрольной группы. В период наблюдения с 1-го по 3-й месяц в основной группе рецидивы были отмечены у 27,3%, в контрольной — у 77,8% больных ( $\chi^2=10,01$ ;  $p=0,002$ ), в период с 4-го по 6-й месяц — соответственно у 13,6% и 72,2% больных ( $\chi^2=14,16$ ;  $p<0,001$ ). Вероятность развития обострения цистита в первый и второй 3-месячные периоды наблюдения у женщин основной группы была соответственно в 2,9 и в 5,3 раза меньше, чем у пациенток, не проводивших посткоитальную профилактику. В первый период наблюдения на каждую пациентку основной группы приходилось 0,45±0,86 рецидива, а на пациентку из контрольной группы — 1,55±1,10 рецидива ( $t=3,6$ ;  $p<0,001$ ), во втором периоде наблюдения — соответственно 0,18±0,50 и 1,50±1,20 ( $t=4,7$ ;  $p<0,001$ ) рецидива. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД Экоцистин<sup>®</sup>, развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Это, в свою очередь, сказывалось на качестве жизни женщин, которое в основной группе было статистически значимо выше, чем в контрольной.

**Заключение:** применение БАД Экоцистин<sup>®</sup> представляется высокоэффективным и хорошо переносимым методом профилактики посткоитальных циститов у женщин и патогенетически обоснованной альтернативой использованию с этой целью антибактериальных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** посткоитальный цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, рецидивирующий цистит, Экоцистин, D-манноза, инулин, неантибактериальная профилактика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):209–217. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217.

## Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women

I.V. Kuz'min<sup>1</sup>, M.N. Slesarevskaya<sup>2</sup>, S.Kh. Al'-Shukri<sup>1</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** postcoital cystitis ranks first among recurrent infections of the lower urinary tract in young women. Their prevention is an important medical social issue. Prescription of antimicrobials for these infections increases antibacterial resistance of urinary tract pathogens, thereby requiring the search for alternative preventive strategies for postcoital cystitis.

**Aim:** to assess the effectiveness of diet correction using biologically active food supplement (BAFS) Ecocystin<sup>®</sup> containing D-mannose and inulin to prevent coitus-related infections of the lower urinary tract (postcoital cystitis) in women.

**Patients and Methods:** 40 sexually active women aged 18–45 (the mean age 31.9±8.8 years) with recurrent coitus-related infections of the lower urinary tract were enrolled. Women were divided into two groups, i.e., the study group (n=22) and the control group (n=18). Study group women received postcoital preventive treatment for the lower urinary tract infections (one sachet of BAFS Ecocystin<sup>®</sup> containing 1.5 g of mannose and 1.5 g of inulin no later than 2 hours after sexual intercourse and then another 12 hours later). Control group women received no preventive treatment. The

primary indicator of the efficacy of postcoital prophylaxis was the rate of recurrent infections of the lower urinary tract. The additional indicator was the severity of clinical presentations assessed by the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) questionnaire. Follow-up was six months.

**Results:** the rate of recurrent infections of the lower urinary tract was significantly lower in the study group compared to the control group. Recurrences were reported in 27.3% in the study group and 77.8% in the control group over months 1–3 ( $\chi^2=10.01$ ,  $p=0.002$ ) and 13.6% and 72.2%, respectively, over months 4–6 ( $\chi^2=14.16$ ,  $p<0.001$ ). The chances for cystitis exacerbation during the first and the second trimester of the follow-up were 2.9- and 5.3-times lower in the study group compared to the control group. During the first trimester of the follow-up, the recurrence rate was  $0.45\pm 0.86$  per one woman of the study group and  $1.55\pm 1.10$  per one of the control group ( $t=3.6$ ,  $p<0.001$ ). During the second trimester of the follow-up, the recurrence rate was  $0.18\pm 0.50$  and  $1.50\pm 1.20$  ( $t=4.7$ ,  $p<0.001$ ), respectively. Women who received BAFS Ecocystin® but developed postcoital cystitis reported much lower symptom severity than the control group. As a result, the study group's quality of life was significantly higher than the control group's.

**Conclusions:** BAFS Ecocystin® is a highly effective and well-tolerated preventive tool for postcoital cystitis in women and a pathogenetically reasonable alternative for antibiotics.

**KEYWORDS:** postcoital cystitis, infections of the lower urinary tract, recurrent cystitis, Ecocystin, D-mannose, inulin, non-antibiotic prophylaxis.

**FOR CITATION:** Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al'-Shukri S.Kh. Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):209–217 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) относятся к наиболее частым причинам обращений женщин за медицинской помощью. Самой распространенной формой ИНМП является цистит — инфекционно-воспалительное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. В течение жизни острый цистит переносят не менее 60% женщин [1, 2]. Высокая частота ИНМП обусловлена особенностями женского организма — анатомическими, физиологическими и гормональными [2, 3].

Характерной чертой ИНМП является склонность к рецидивированию. По данным эпидемиологических исследований, у 20–40% женщин, впервые перенесших острый цистит, в течение полугода после него развивается рецидив [2], а у 40% женщин, обратившихся за медицинской помощью по поводу ИНМП, определяют рецидивирующую форму заболевания [4, 5]. Последнюю диагностируют при выявлении не менее 3 эпизодов ИНМП в течение 12 мес. или 2 эпизодов в течение последних 6 мес. [5, 6].

Факторы риска развития рецидивирующих ИНМП у женщин различаются в зависимости от возраста и менопаузального статуса. У женщин в пременопаузе основными факторами риска являются ИНМП в анамнезе, в постменопаузе — ИНМП до менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит вследствие эстрогенодефицита, пролапс тазовых органов и нарушение оттока мочи из мочевого пузыря [6]. У молодых женщин наиболее тесная связь выявлена между развитием рецидива ИНМП и половым актом [7, 8]. Другие значимые факторы риска у женщин молодого возраста: новый сексуальный партнер, использование спермицидов, первый эпизод ИНМП в возрасте до 15 лет, а также наличие ИНМП у матери [6]. Последний фактор указывает на наличие генетической предрасположенности к рецидивирующим ИНМП [8].

В зависимости от патогенетических механизмов факторы, способствующие рецидивированию ИНМП, можно разделить на четыре группы: 1) изменяющие нормальную урогенитальную флору (бесконтрольный прием антибиотиков, несоблюдение личной гигиены, применение спермицидов, дефицит эстрогенов); 2) способствующие проникновению уропатогенных бактерий в мочевой пузырь (половой акт); 3) замедляющие элиминацию микроорганизмов из мочевого пузыря (снижение потребления жидкости, нарушение опорожнения мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи); 4) снижающие эффективность местного иммунного ответа (иммуносупрессия, сахарный диабет) [7, 9].

Основными возбудителями рецидивирующих ИНМП являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а доля *Escherichia coli* среди всех уропатогенов достигает 70–80% [5]. Для профилактики рецидивов ИНМП наиболее широко применяются антибактериальные препараты [5, 10–12]. Однако назначение антибактериальных средств, особенно длительными курсами, повышает риск появления антибиотикорезистентных штаммов уропатогенов, способствует биопленкообразованию, сопровождается побочными негативными проявлениями, а после окончания их приема у значительного числа больных наблюдаются рецидивы ИНМП [5]. Женщинам с рецидивами цистита, связанными с половым актом, рекомендуют посткоитальную антибиотикопрофилактику, при этом в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях прямо указывается на целесообразность ее проведения только при неэффективности неантибактериальных методов [5, 6]. В этой связи в нашей стране и за рубежом отмечается существенное повышение интереса к неантибактериальной профилактике рецидивирующих ИНМП [13–15]. В настоящее время с этой целью уже нашли применение в широкой клинической практике поведенческие методики, иммуно- и фитопрепараты, пре- и пробиотики [15–17].

В последние годы значительное внимание уделяется использованию с лечебной и профилактической целью субстанций с антиадгезивными свойствами, в первую очередь моносахарида D-маннозы [18, 19]. Применение D-маннозы при ИНМП изучают уже более 40 лет. Начало было положено в 1979 г., когда израильские микробиологи под руководством профессора М. Аронсона установили, что при высокой концентрации D-маннозы в моче частота возникновения ИНМП снижается на 67% [20]. Полученные впоследствии экспериментальные и клинические данные подтвердили наличие антиадгезивного эффекта D-маннозы в отношении *E. coli* и других уропатогенов [21–24].

В свете сказанного выше представляет интерес биологически активная добавка (БАД) Экоцистин®, в состав которой, помимо D-маннозы, входит обладающий пребиотическими свойствами инулин, что также имеет большое значение для больных с рецидивирующими ИНМП. Известно, что содержащаяся в кишечнике микробиота может выступать в роли потенциального резервуара уропатогенных бактерий или, наоборот, защищать макроорганизм от них [25]. Кишечные бактерии переваривают инулин и продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты. Последние благоприятно воздействуют на нормаль-

ную микрофлору, стимулируя размножение полезных кишечных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, усиливают локальный иммунный ответ, оказывают противовоспалительное действие [26].

**Цель исследования:** оценить эффективность коррекции диеты с помощью БАД Экоцистин®, содержащей D-маннозу и инулин, для профилактики рецидивов ИНМП, связанных с половым актом (посткоитального цистита), у женщин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 40 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст  $31,9 \pm 8,8$  года) с рецидивирующей ИНМП. Рецидивирующий характер ИНМП определяли в соответствии с общепринятыми критериями: наличие не менее 3 рецидивов в течение года или не менее 2 рецидивов в течение последнего полугодия [5]. У всех пациенток была выявлена непосредственная связь развития рецидивов ИНМП с половым актом: обострения цистита не менее чем в 50% случаев были связаны с коитусом. В настоящем исследовании посткоитальным считали цистит, возникший в течение 48 ч после полового акта [27]. Длительность заболевания составляла  $3,5 \pm 2,2$  года (от 1 года до 10 лет), а среднее число эпизодов ИНМП, в том числе связанных с половым актом, —  $8,0 \pm 2,3$  в год. В исследование включали женщин, ведущих регулярную половую жизнь (не менее 1 полового акта в неделю), имеющих возможность соблюдать процедуры, предусмотренные планом исследования, ранее не принимавших Экоцистин® или препараты, содержащие D-маннозу и инулин. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование у всех пациенток было обострение цистита, что подтверждено результатами лабораторного исследования мочи (наличие более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи).

**Критерии не включения в исследование:** признаки осложненной инфекции мочевыводящих путей (нарушение оттока мочи из мочевого пузыря, конкременты в мочевыводящих путях, аномалии мочевой системы, нейрогенные расстройства мочеиспускания и др.); постменопаузальный статус; вагинализация уретры; острая или активная

фаза хронического пиелонефрита; синдром болезненного мочевого пузыря (интерстициальный цистит); сахарный диабет; опухоли тазовых органов в анамнезе; беременность или период лактации; полиурия; наличие инфекций, передаваемых половым путем; инфекционные заболевания женских половых органов; индивидуальная непереносимость входящих в состав БАД Экоцистин® компонентов; прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию нижних мочевыводящих путей; невозможность ведения регулярной половой жизни в период исследования или предполагаемая смена полового партнера.

На этапе скрининга всем пациенткам было проведено общее урологическое обследование, включавшее оценку жалоб и анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные исследования, в том числе бактериологическое исследование средней порции утренней мочи. Последнее позволяло идентифицировать возбудителя ИНМП, определить его титр (степень бактериурии) и чувствительность к антибактериальным препаратам. Всем женщинам для выявления инфекций, передаваемых половым путем, выполняли ПЦР-диагностику в соскобах из уретры, влагалища и шейки матки. Пациенток включали в исследование только после проведения соответствующей терапии указанных выше инфекций и получения отрицательного результата ПЦР-теста. В комплекс первичного обследования входило также УЗИ мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи.

Так как при включении в исследование все 40 женщин имели клинико-лабораторные признаки обострения ИНМП, им назначали фосфомицина треметамол 3,0 г однократно. Контрольное обследование проводили через 3 дня, при отсутствии клинических и лабораторных признаков активного инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях проводили процедуру рандомизации. Вошедшие в исследование пациентки случайным образом были разделены на две статистически однородные по возрасту, анamnестическим и клиническим данным группы: основную ( $n=22$ ) и контрольную ( $n=18$ ) (табл. 1).

После купирования явлений острого цистита пациенткам основной группы в течение 6 мес. проводили посткоитальную профилактику рецидивов ИНМП. С этой целью назначали БАД Экоцистин® по 1 саше-пакету, содержащему

**Таблица 1.** Характеристика пациенток

**Table 1.** Patient characteristics

Характеристика Characteristics	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)
Возраст, лет / Age, years	$31,9 \pm 8,8$	$32,1 \pm 9,1$
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years	$3,6 \pm 2,2$	$3,2 \pm 2,0$
Количество эпизодов инфекции за последний год Number of episodes over the last year	$8,0 \pm 1,6$	$7,9 \pm 3,1$
Количество пациенток с бактериями в моче ( $\geq 10^3$ КОЕ/мл) Number of women with bacteria in urine ( $\geq 10^3$ CFU/ml)	18 (81,8%)	15 (83,3%)
Количество пациенток с числом половых актов за последний месяц: Number of sexual intercourses over the last month:		
>10	9 (40,9%)	8 (44,4%)
<10	13 (59,1%)	10 (55,6%)

Примечание. Для всех пар признаков  $p > 0,1$ .

Note.  $p > 0,1$  for all paired characteristics.

1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, не позднее чем через 2 ч после полового акта и затем еще через 12 ч. БАД рекомендовали принимать непосредственно после приготовления жидкой лекарственной формы, для чего содержимое 1 саше-пакета необходимо было растворить в 100 мл воды. Женщинам из контрольной группы дополнительной терапии не назначали.

В ходе лечения пациенток обеих групп инструктировали придерживаться принципов поведенческой терапии: выпивать не менее 2 л питьевой воды в сутки; ограничить употребление острой и чрезмерно соленой пищи; соблюдать интервалы между мочеиспусканиями, не превышающие 3,5 ч; непосредственно после полового акта принудительно помочиться; выполнять гигиенические процедуры после коитуса и отказаться от использования спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции.

Контрольные обследования пациенток проводили через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. При появлении симптомов цистита пациенткам было рекомендовано связаться с исследователями и прибыть на внеочередное обследование. Для подтверждения рецидива ИНМП выполняли общий и бактериологический анализы мочи. В случае верификации рецидива цистита рекомендовали однократный прием фосфомицина трометамола 3,0 г, после чего больные продолжали участвовать в исследовании.

Основным критерием эффективности посткоитальной профилактики являлась частота рецидивов ИНМП в основной и контрольной группах в течение 6 мес. наблюдения. Дополнительным критерием была выраженность клинической симптоматики во время обострения цистита. Последний показатель оценивали по результатам заполнения пациентками опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) [28]. Анкета ACSS включает 18 вопросов, входящих в 4 блока. Вопросы 1–6 образуют блок «Характерные симптомы», вопросы 7–10 — «Дифференциальный диагноз», вопросы 11–13 — «Качество жизни», вопросы 14–18 — «Дополнительные вопросы». Кроме того, для оценки динамики симптоматики при контрольных посещениях пациентки характеризовали свое самочувствие.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica, 10En (StatSoft, Inc.) с использованием t-критерия,  $\chi^2$ -критерия Пирсона, точного метода Фишера (F-тест). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Средние значения показателей указывали со средним квадратическим отклонением ( $M \pm \sigma$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В день обращения все пациентки имели симптомы, характерные для острого цистита. Жалобы на учащенное мочеиспускание и боли в проекции мочевого пузыря предъявляли все 40 женщин, на рези и жжение при мочеиспускании — 34 (82,5%) и на примесь крови в моче — 6 (15%) пациенток. Диагноз был подтвержден данными лабораторного исследования мочи: во всех случаях выявляли лейкоцитирию (более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи). По результатам микробиологического исследования мочи бактериурия в титре  $\geq 10^3$  КОЕ/мл была обнаружена у 33 (82,5%) пациенток. При этом преобладающим микроорганизмом была *E. coli* — у 23 (69,7%) пациенток, у 4 (12,1%) определялся *Enterococcus faecalis*, по 2 (6,1%) пациентки имели *Klebsiella*

*pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*, по 1 (3%) — *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus saprophyticus*. У 4 (12,1%) больных были выделены 2 вида микроорганизмов. По данным антибиотикограммы оказалось, что все выделенные штаммы уропатогенов чувствительны к фосфомицину, нитрофурантоину и карбопенемам. При контрольном обследовании на 3-й день после инициального приема фосфомицина у всех 40 женщин отсутствовали клинико-лабораторные признаки цистита, а при ответе на вопросы анкеты ACSS (раздел «Динамика») 27 (67,5%) женщин оценили свое состояние как отличное, 12 (30%) — как «значительно лучше» и 1 (2,5%) — как «несколько лучше».

Основным показателем, отражающим эффективность профилактики посткоитальных циститов, является частота рецидивов ИНМП. У женщин основной группы, принимавших Экоцистин®, отмечено достоверное снижение частоты рецидивов по сравнению с пациентками контрольной группы, причем разница показателей нарастала с увеличением срока наблюдения (табл. 2). Обращала на себя внимание значительная межгрупповая разница в общем числе рецидивов как в первом, так и во втором периоде наблюдения. Весьма важным представляется уменьшение числа рецидивов у больных основной группы во втором периоде наблюдения, причем разница в расчете на одну пациентку оказалась статистически значимой ( $t=2,8$ ;  $p=0,011$ ). Выявлена также тенденция к уменьшению числа рецидивов в расчете на одну пациентку с обострением цистита (см. табл. 2). При этом надо отметить, что из-за малого размера выборки различие оказалось статистически незначимым.

Проведена оценка выраженности клинической симптоматики во время обострения цистита у больных как основной, так и контрольной групп (табл. 3). С этой целью использованы вопросы раздела «Характерные симптомы» анкеты ACSS, которую пациентки заполняли самостоятельно в начале исследования, до начала лечения острого цистита, а также во время рецидивов заболевания. Если исходно пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по интенсивности симптоматики цистита во время обострения, то уже в первый период наблюдения отмечено достоверное различие с преимуществом в основной группе, с нарастанием различий между группами во второй период наблюдения (см. табл. 3). У больных основной группы отмечено также снижение интенсивности клинических проявлений по сравнению с исходным уровнем, разница в показателях которой в период с 4-го по 6-й месяц достигала статистической значимости ( $t=2,3$ ;  $p < 0,05$ ). В контрольной группе подобной тенденции не выявлено (см. табл. 3).

В конце 3-го и 6-го месяцев проводили оценку качества жизни больных. С этой целью пациентки самостоятельно отвечали на вопросы блока «Качество жизни» анкеты ACSS. В данном случае женщины оценивали влияние проблем с мочевыводящими путями на свою жизнь не за предшествующие 24 ч до заполнения опросника, как рекомендуют авторы анкеты, а за предыдущий 3-месячный период. Установлено, что у пациенток основной группы качество жизни было статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы, в течение всего периода наблюдения (см. табл. 3).

Переносимость БАД Экоцистин® была удовлетворительной, ни у одной пациентки мы не отметили нежелательных явлений, которые можно было бы связать с его применением.

**Таблица 2.** Частота рецидивирования ИНМП у пациенток основной и контрольной групп**Table 2.** The rate of recurrent infections of the lower urinary tract

Показатель Parameter	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)	Статистика Statistics
<b>1–3-й месяцы наблюдения / Months 1–3 of follow-up</b>			
Количество пациенток с рецидивом ИНМП Number of women with recurrent infections of the lower urinary tract	6 (27,3%)	14 (77,8%)	$\chi^2=10,01$ ; $p=0,002$
Число рецидивов ИНМП: Number of the recurrences of the infections of the lower urinary tract:			
общее / total	10	28	
из расчета на всех пациенток группы / per all women in the group	0,45±0,86	1,55±1,10	$t=3,6$ ; $p<0,001$
из расчета только на пациенток с рецидивами ИНМП / per women with recurrent infections of the lower urinary tract	1,67±0,82	2,00±0,78	$t=0,9$ ; $p>0,1$
<b>4–6-й месяцы наблюдения / Months 4–6 of follow-up</b>			
Количество пациенток с рецидивом ИНМП Number of women with recurrent infections of the lower urinary tract	3 (13,6%)	13 (72,2%)	$\chi^2=14,16$ ; $p<0,001$
Число рецидивов ИНМП: Number of the recurrences of the infections of the lower urinary tract:			
общее / total	5	27	
из расчета на всех пациенток группы / per all women in the group	0,18±0,50 $t=2,8$ ; $p=0,011^*$	1,50±1,20	$t=4,7$ ; $p<0,001$
из расчета только на пациенток с рецидивами ИНМП / per women with recurrent infections of the lower urinary tract	1,33±0,58 $t=0,6$ ; $p>0,1^*$	2,08±0,86	$t=1,4$ ; $p>0,1$

Примечание. \* — по сравнению с показателем в 1–3-й месяцы наблюдения.

Note. \*, compared to months 1–3 of follow-up.

**Таблица 3.** Показатели клинического течения рецидивирующей ИНМП по шкале ACSS в группах исследования**Table 3.** The clinical course of recurrent infections of the lower urinary tract (ACSS score)

Показатель Parameter	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)	Статистика Statistics
<b>Исходно / Baseline</b>			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	13,50±2,54	13,89±2,56	$t=0,5$ ; $p>0,1$
<b>1–3-й месяцы наблюдения / Months 1–3 of follow-up</b>			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	11,50±2,43 (n=6) $t=1,7$ ; $p>0,05^*$	14,14±2,82 (n=14) $t=0,3$ ; $p>0,1^*$	$t=2,1$ ; $p=0,05$
Оценка качества жизни, баллов / Quality of life	2,04±2,82	3,83±2,77	$t=2,0$ ; $p=0,05$
<b>4–6-й месяцы наблюдения / Months 4–6 of follow-up</b>			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	10,0±2,0 (n=3) $t=2,3$ ; $p<0,05^*$ $t=0,9$ ; $p>0,1^{**}$	14,15±2,30 (n=13) $t=0,3$ ; $p>0,1^*$ $t=0,0$ ; $p>0,1^{**}$	$t=2,9$ ; $p<0,01$
Оценка качества жизни, баллов / Quality of life	1,45±2,24 $t=0,8$ ; $p>0,1^{**}$	3,94±2,26 $t=0,1$ ; $p>0,1^{**}$	$t=3,5$ ; $p<0,01$

Примечание. \* — по сравнению с исходным показателем, \*\* — по сравнению с показателем в 1–3-й месяцы наблюдения.

Note. \*, compared to baseline; \*\*, compared to months 1–3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Циститы, связанные с половым актом (посткоитальные циститы), рассматриваются как наиболее частые у сексуально активных женщин: по некоторым данным, до 60% рецидивов ИНМП у этой категории женщин связаны с коитусом [29]. Несмотря на высокую распространенность посткоитальных циститов, многие вопросы их этиологии и патогенеза остаются неясными. Известно, что ИНМП могут вызывать уро-

патогены — как уже находящиеся в мочевом пузыре, так и попадающие в мочевой пузырь при повторном заражении (реинфекции) [5, 29]. В первом случае инфекцию вызывают микроорганизмы, персистирующие в уротелиоцитах слизистой мочевого пузыря и повторно выходящие в просвет мочевого пузыря. Во втором случае в мочевой пузырь попадают микроорганизмы из уретры, влагалища или прямой кишки [30]. В этой связи основной вопрос, возникающий

перед исследователями патогенеза посткоитальных циститов, заключается в том, что важнее — попадание в мочевого пузыря новых порций уропатогенов или изменение состояния стенки мочевого пузыря и снижение ее резистентности к бактериям, которые уже были в нем изначально. Однозначного ответа на этот вопрос нет. В этой связи значительный интерес представляет работа С.А. Czaja et al. [31], проводивших микробиологические исследования мочи и соскобов из периуретральной области у женщин с рецидивирующими посткоитальными циститами, вызванными *E. coli*. За 3-месячный период наблюдения у 29 из 104 женщин были отмечены 38 таких рецидивов ИНМП. При этом было выявлено, что периуретральное носительство штаммов уропатогенов, вызвавших в дальнейшем рецидив мочевого инфекции, увеличивалось у этих женщин с 46% до 90% в период с 14-го дня до дня, непосредственно предшествующего циститу. Аналогичная тенденция отмечена для бактериурии с уропатогенными штаммами *E. coli* (с 7% до 69%) и повышения уровня лейкоцитарной эстеразы в моче (с 31% до 64%). Половой акт при наличии периуретрального носительства уропатогенного штамма достоверно чаще вызывал рецидив ИНМП по сравнению с женщинами без уропатогенного обсеменения периуретральной области. Результаты приведенного исследования показали, что половой акт и периуретральное носительство уропатогенного штамма *E. coli* предшествовали рецидиву ИНМП у молодых женщин в 73% случаев. Можно предположить, что половой акт облегчает периуретральную колонизацию *E. coli* и способствует перемещению уропатогена из уретры в мочевой пузырь. Наличие у уропатогенных штаммов способности к адгезии к поверхности уротелия обеспечивает их миграцию в мочевой пузырь и развитие инфекции. Таким образом, у женщин с периуретральным носительством уропатогенных микроорганизмов половой акт способствует попаданию уретральной флоры в мочевой пузырь и развитию цистита.

С другой стороны, было показано, что у большинства (до 67%) женщин с рецидивирующими циститами повторные эпизоды ИНМП вызываются одними и теми же штаммами *E. coli*, что предполагает наличие постоянного резервуара инфекции [32]. Установлено, что *E. coli* может поражать эпителиальные клетки мочевого пузыря, воспроизводиться в них с созданием покоящихся колоний и при некоторых обстоятельствах выходить в просвет мочевого пузыря, вызывая рецидив ИНМП [33]. На наличие данного механизма указывают выявление у женщин с рецидивирующей ИНМП внутриклеточных бактериальных сообществ в уротелиоцитах в моче [34], а также в эпителии мочевого пузыря в период между рецидивами ИНМП [35]. По-видимому, у женщин с посткоитальными циститами половой акт также можно рассматривать в качестве триггерного фактора для выхода уропатогенов из внутриклеточных сообществ в просвет мочевого пузыря и развития рецидива ИНМП. Непосредственный механизм влияния коитуса на мочевой пузырь неясен, вероятно, имеет значение механическое воздействие на стенку мочевого пузыря. На «контактный» механизм косвенно указывает большая вероятность развития посткоитальных циститов у женщин, не опорожнивших мочевой пузырь до полового акта, что, в частности, предполагает более сильное воздействие на стенку мочевого пузыря во время коитуса.

Таким образом, можно предположить существование по крайней мере двух механизмов развития посткоитальных циститов у женщин. Половой акт способствует, с одной

стороны, периуретральной инвазии уропатогенов с последующим их попаданием в мочевой пузырь, а с другой стороны — выходу микроорганизмов из внутриклеточных резервуаров и повторному инфицированию слизистой. Вероятно, эти два механизма сосуществуют у одних и тех же больных [1]. Патогенетические механизмы развития посткоитальных циститов необходимо учитывать при выборе стратегии их профилактики и лечения.

Установлено, что адгезия уропатогенов к уротелиоцитам обеспечивается специфическими органеллами бактериальной стенки — фимбриями типа 1. Последние выявляют у 90% уропатогенных штаммов *E. coli*, а также у других членов семейства *Enterobacteriaceae*, многие из которых являются возбудителями рецидивирующих ИНМП [36]. Находящиеся на фимбриях типа 1 факторы адгезии *FimH* обеспечивают связывание бактерий с маннозилированными мембранными белками (уроплакином 1a и др.) на поверхности эпителиальных зонтичных клеток мочевыводящих путей [37]. В дальнейшем микроорганизм проникает внутрь уротелиоцита, что предохраняет его от выведения наружу с мочой. Таким образом, наличие маннозосодержащих субстанций на поверхности уротелиоцита и тропность к ним адгезина *FimH* являются основными факторами адгезии и последующей внутриклеточной инвазии уропатогенов. Однако маннозочувствительные субстанции уропатогенов тропны не только к маннозе структур клеточной стенки, но и к свободной D-маннозе, содержащейся в моче. При достаточно высокой концентрации D-маннозы в моче она может «занять» все маннозо-чувствительные зоны адгезинов бактерий и тем самым сделать невозможным их прикрепление к уротелиоциту. В последующем неприкрепленные уропатогены легко удаляются из мочевого пузыря с током мочи. Механизм действия D-маннозы в данном случае можно охарактеризовать как антиадгезивный, а само вещество — как конкурентный блокатор бактериальной адгезии.

Несмотря на то, что механизм лечебного действия D-маннозы у больных рецидивирующими ИНМП хорошо изучен, клинических исследований в данном направлении относительно немного [21–24]. В исследовании В. Kvanjšec et al. [21] показано, что назначение 2 г D-маннозы в сутки в течение 6 мес. оказалось эффективнее в профилактике рецидивов ИНМП, чем 50 мг нитрофурантоина. D. Rogu et al. [22] сравнили эффективность применения с этой целью D-маннозы и триметоприма/сульфаметоксазола и показали, что среднее время до развития рецидива ИНМП составило 200 дней у больных, принимавших D-маннозу, и 52,7 дня — у принимавших противомикробный препарат [22]. А.В. Кузьменко и соавт. [23] показали, что добавление в комплексную терапию при рецидивирующей ИНМП БАД, содержащей D-маннозу и инулин, способствовало увеличению длительности межрецидивного периода. В проведенном нами ранее исследовании также показана эффективность БАД Экоцистин® в профилактике рецидивирующих ИНМП. БАД назначали по 1 саше-пакету 2 р/сут в течение первых 3 сут, затем по 1 саше-пакету 1 р/сут в течение 6 мес. Установлена достоверно меньшая частота рецидивов у больных основной группы по сравнению с контрольной — соответственно 15,9% и 51,7% через 3 мес. наблюдения и 29,5% и 75,9% через 6 мес. наблюдения [24].

Результаты настоящего исследования указывают на высокую эффективность применения БАД, содержащей D-маннозу и инулин, в профилактике рецидивов

ИНМП, связанных с половым актом. Вероятность развития обострения цистита в первый период наблюдения (1–3-й месяцы исследования) у женщин, профилактически принимавших Экоцистин® после полового акта, была в 2,9 раза меньше, чем у больных, не проводивших посткоитальную профилактику. В период наблюдения с 4-го по 6-й месяц различие достигало 5,3 раза. При расчете числа рецидивов на количество больных также отмечена подобная тенденция. В первый период наблюдения у женщин, принимавших Экоцистин®, вероятность рецидива оказалась в 3,44 раза меньше, чем в контрольной группе ( $0,45 \pm 0,86$  против  $1,55 \pm 1,10$ ). Во второй период наблюдения это различие еще более возрастало и достигло значения 8,33 ( $0,18 \pm 0,50$  против  $1,50 \pm 1,20$ ). Помимо снижения частоты рецидивов, отмечена еще одна важная особенность профилактического приема БАД Экоцистин®. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД, все-таки развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно меньше, чем в контрольной группе, и ниже исходных данных до начала лечения. Указанные эффекты профилактического приема БАД Экоцистин® достоверно улучшали качество жизни женщин.

Применительно к вопросу посткоитальной неантибактериальной профилактики рецидивов ИНМП большой интерес представляют результаты исследования А.Ю. Цуканова и А.А. Мирзакадиева [38], изучавших эффективность прекоитальной профилактики цистита D-маннозой у 39 женщин. На первом этапе исследования (первые 5 половых актов) женщины должны были следовать только общим рекомендациям по гигиене. На втором этапе (последующие 5 половых актов) они дополнительно принимали D-маннозу в дозе 1100 мг за 30 мин до полового акта. Полученные данные показали высокую эффективность такой схемы. Цистит развился на первом этапе у 33 пациенток, а на втором — только у 12. Частота эпизодов посткоитального цистита снизилась практически в 3 раза.

Данные, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с указанными выше.

Результаты выполненного исследования продемонстрировали хорошую переносимость и высокий профиль безопасности БАД Экоцистин®: ни у одной пациентки не зарегистрированы негативные явления. Возможно, хорошая переносимость обусловлена наличием в ее составе, помимо D-маннозы, органического полисахарида инулина, обладающего пребиотическими свойствами и являющегося источником пищевых волокон для полезных бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная схема приема БАД Экоцистин® (1 саше-пакет, содержащий 1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, в течение 2 ч после полового акта и затем еще раз через 12 ч) показала высокую эффективность в предотвращении рецидивов ИНМП, связанных с половым актом. В первые 3 мес. наблюдения вероятность развития посткоитального цистита у женщин, проводивших профилактику БАД Экоцистин®, оказалась в 2,9 раза меньше, чем в контрольной группе, а в период наблюдения с 4-го по 6-й месяц частота рецидивов оказалась меньше в 5,3 раза. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД, развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Применение БАД Экоцистин® представля-

ется высокоэффективным и хорошо переносимым методом профилактики посткоитальных циститов у женщин и патогенетически обоснованной альтернативой использованию с этой целью антибактериальных препаратов.

## Литература

- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. Урологические ведомости. 2017;7(3):52–59. DOI: 10.17816/uoved7352-59.
- Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013;346:f3140. DOI: 10.1136/bmj.f3140.
- Ферепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2020.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guideline of Urological Infections. European Association of Urology; 2021 (Electronic resource.) URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. (access date: 06.04.2021).
- Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259–268. DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
- Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010;184(2):564–569. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139.
- Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis.* 2021;9:Doc03. DOI: 10.3205/id000072.
- Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Применение фосфомидина при лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2018;5(5):153–159. DOI: 10.18565/urology.2018.5.153-158.
- Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости.* 2019;9(2):5–10. DOI: 10.17816/uoved925-10.
- Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин: лечение и профилактика. *Урология.* 2020;6(6):64–69. DOI: 10.18565/urology.2020.6.64-69.
- Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(1):136–143. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143.
- Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов Э.А. и др. Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита. *Вестник урологии.* 2021;9(1):87–94. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-9.
- Loubet P., Ranfaing J., Dinh A. et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol.* 2020;11:1509. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01509.
- Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. и др. Опыт применения канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. *Урологические ведомости.* 2016;6(2):16–22. DOI: 10.17816/uoved6216-22.
- Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фитолизин nefroCAPS в комплексном лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Урология.* 2018;(1):30–34. DOI: 10.18565/urology.2018.1.30-34.
- Kyriakides R., Jones P., Somani B.K. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus.* 2020;S2405–4569(20)30263–7. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
- Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология.* 2020;(4):131–138. DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138.
- Aronson M., Medalia O., Schori L. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. *J Infect Dis.* 1979;139(3):329–332. DOI: 10.1093/infdis/139.3.329.
- Kranjčec B., Papeš D., Altarc 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.
- Porru D., Parmigiani A., Tinelli C. et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol.* 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332.
- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения комбинированной антибактериально-пребиотической терапии в сочетании с D-маннозой у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2019;(6):38–43. DOI: 10.18565/urology.2019.6.38-43.

24. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2021;(3):5–12. DOI: 10.18565/urology.2021.3.5-12.
25. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics* (Basel). 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.
26. Сербаяева Э.Р., Якупова А.Б., Магасумова Ю.Р. и др. Инулин: природные источники, особенности метаболизма в растениях и практическое применение. *Биомика*. 2020;12(1):57–79. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5.
27. Stapleton A., Latham R.H., Johnson C., Stamm W.E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703–706.
28. Alidjanov J.F., Abdulfattayev U.A., Makhsudov S.A. et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int*. 2014;92(2):230–236. DOI: 10.1159/000356177.
29. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. DOI: 10.1177/1756287219832172.
30. Thänert R., Reske K.A., Hink T. et al. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019;10(4):e01977–01919. DOI: 10.1128/mBio.01977-19.
31. Czaja C.A., Stamm W.E., Stapleton A.E. et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis*. 2009;200(4):528–536. DOI: 10.1093/infdis/jin191.
32. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91.
33. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105–107. DOI: 10.1126/science.1084550.
34. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329.
35. Elliott T.S., Reed L., Slack R.C., Bishop M.C. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect*. 1985;11(3):191–199. DOI: 10.1016/s0163-4453(85)92997-4.
36. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A. et al. 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.
37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T. et al. Binding of the bacterial adhesin fimh to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc*. 2019;141(2):936–944. DOI: 10.1021/jacs.8b10736.
38. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(20):6–10. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-6-10.
11. Kuzmin I.V., Al-Shukri S.Kh., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(2):5–10 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved925-10.
12. Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V., Al-Shukri S.H. Recurrent lower urinary tract infection in women: treatment and prevention. *Urologiia*. 2020;(6):64–69 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.6.64-69.
13. Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology*. 2020;(1):136–143 (in Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143.
14. Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Mamedov E.A. et al. Importance of immunotherapy in the treatment of recurrent cystitis. *Vestnik Urologii*. 2021;9(1):87–94 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-9.
15. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A. et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 2020;11:1509. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01509.
16. Amdii R.E., Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V. et al. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2016;6(2):16–22 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved6216-22.
17. Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V., Al-Shukri S.Kh. NefroCAPS phytolysin in complex management of women with chronic recurrent cystitis. *Urologiia*. 2018;(1):30–34 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.1.30-34.
18. Kyriakides R., Jones P., Somani B.K. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*. 2020;S2405–4569(20)30263–7. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
19. Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. D-mannose for prevention and treatment of lower urinary tract infection: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia*. 2020;(4):131–138 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138.
20. Aronson M., Medalia O., Schori L. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. *J Infect Dis*. 1979;139(3):329–332. DOI: 10.1093/infdis/139.3.329.
21. Kranjčec B., Papeš D., Altarc 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.
22. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C. et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol*. 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332.
23. 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. *Urologiia*. 2019;(6):38–43 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.6.38-43.
24. Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiia*. 2021;(3):5–12 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.3.5-12.
25. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics* (Basel). 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.
26. Serbaeva E.R., Yakupova A.B., Magasumova Yu.R. et al. Inulin: natural sources, features of metabolism in plants and practical application. *Biomics*. 2020;12(1):57–79 (in Russ.). DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5.
27. Stapleton A., Latham R.H., Johnson C., Stamm W.E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703–706.
28. Alidjanov J.F., Abdulfattayev U.A., Makhsudov S.A. et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int*. 2014;92(2):230–236. DOI: 10.1159/000356177.
29. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. DOI: 10.1177/1756287219832172.
30. Thänert R., Reske K.A., Hink T. et al. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019;10(4):e01977–01919. DOI: 10.1128/mBio.01977-19.
31. Czaja C.A., Stamm W.E., Stapleton A.E. et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis*. 2009;200(4):528–536. DOI: 10.1093/infdis/jin191.
32. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91.
33. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105–107. DOI: 10.1126/science.1084550.
34. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329.

## References

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432.
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. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
3. Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 1. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):52–59 (Russ.). DOI: 10.17816/uroved7352-59.
4. Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ*. 2013;346:f3140. DOI: 10.1136/bmj.f3140.
5. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. M.; 2020 (in Russ.).
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guideline of Urological Infections. *European Association of Urology*; 2021 (Electronic resource.) URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. (access date: 06.04.2021).
7. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259–268. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00350-2.
8. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010;184(2):564–569. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139.
9. Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis*. 2021;9:Doc03. DOI: 10.3205/id000072.
10. Al-Shukri S.H., Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V. Fosfomycin for treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. *Urologiia*. 2018;(5):153–159 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.5.153-158.

35. Elliott T.S., Reed L., Slack R.C., Bishop M.C. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect.* 1985;11(3):191–199. DOI: 10.1016/s0163-4453(85)92997-4.
36. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A. et al. 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.
37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T. et al. Binding of the bacterial adhesin fimH to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc.* 2019;141(2):936–944. DOI: 10.1021/jacs.8b10736.
38. Tsukanov A.Yu., Mirzakadiyev A.A. Precoital Prevention of Acute Cystitis Associated with Sexual Intercourse. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(20):6–10 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-6-10.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кузьмин Игорь Валентинович** — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-7724-7832.

**Слесаревская Маргарита Николаевна** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-4911-6018.

**Аль-Шукри Сальман Хасунович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-4857-0542.

**Контактная информация:** Кузьмин Игорь Валентинович, e-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Источник финансирования:** исследование проведено при поддержке ООО «АЦИНО РУС».

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 20.07.2021.**

**Поступила после рецензирования 10.08.2021.**

**Принята в печать 27.08.2021.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Igor V. Kuz'min** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Urology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7724-7832.

**Margarita N. Slesarevskaya** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Research Center of Urology, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4911-6018.

**Salman H. Al-Shukri** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4857-0542.

**Contact information:** Igor V. Kuz'min, e-mail: kuzminigor@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the study was conducted with the support of LLC ACINO RUS LLC. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 20.07.2021.**

**Revised 10.08.2021.**

**Accepted 27.08.2021.**