

Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога. Возможные пути преодоления

И. В. Игнатко, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, Scopus ID 15118951800, iradocent@mail.ru

К. Р. Бахтияров, Scopus ID 57208396965, doctorbah@mail.ru

А. А. Чурганова, <https://orcid.org/0000-0001-9398-9900>, Scopus ID 57194097924, churganova1@rambler.ru

В. М. Анохина, Scopus ID 57714556100, valeriia.anokhina@gmail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Резюме

Цель работы. Обзорная статья посвящена проблеме хронических рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

Результаты. Проведен анализ факторов риска развития рецидивирующего цистита, в том числе рассмотрена роль нарушений вагинального микробиома. Было показано, что возбудитель бактериального вагиноза *Gardnerella vaginalis* при попадании в мочевые пути может выступать в качестве триггера при обострении хронического цистита у женщин. Анатомо-физиологические особенности строения женской мочевой и половой систем, наличие факторов риска возможного реинфицирования, а также непрерывный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов вызывают трудности в определении алгоритма лечения и требуют комплексного и дифференцированного подхода к антибактериальным препаратам. Сегодня нельзя изолированно рассматривать инфекции нижних мочевых путей у женщин и не учитывать состояние биоценоза влагалища и кишечника. Ряд используемых антибактериальных препаратов для лечения цистита способен оказывать негативное влияние на количественный состав лактобактерий, замыкая порочный круг рецидивирования заболевания. Среди регламентированных клиническими протоколами препаратов для лечения циститов наибольший интерес представляют нитрофураны, в частности нифурател. Оригинальный препарат показал высокую эффективность в эмпирической терапии цистита уже на третий день приема, с лучшей переносимостью в сравнении с нитрофурантоином. Интересен он еще и тем, что имеет спектр активности не только в отношении основных уропатогенов, но и возбудителей вагинальных инфекций, включая бактериальный вагиноз. В то же время нифурател не подавляет рост нормофлоры, в частности *Lactobacillus* spp., что позволяет нормализовать микрофлору смежных резервуаров инфекции, влагалища и кишечника, тем самым предупреждая рецидивы цистита. В ряде случаев при сопутствующем вульвовагините возможно применение комбинированного лечения с добавлением вагинальных форм препарата для стойкой эрадикации возбудителя, без необходимости проведения второго этапа лечения, направленного на восстановление микробиома генитального тракта.

Заключение. Описанный вариант терапии позволит обеспечить персонализированный подход к каждому пациенту, что значительно улучшает качество оказания медицинской помощи пациенткам с хроническими рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, нифурател, антибиотикорезистентность, уропатогены, аэробы, неклостридиальные анаэробы.

Для цитирования: Игнатко И. В., Бахтияров К. Р., Чурганова А. А., Анохина В. М. Проблема рецидивирующего цистита с позиции гинеколога. Возможные пути преодоления. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 54-59. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.008>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The problem of recurrent cystitis from the perspective of a gynecologist. Possible ways to overcome

Irina V. Ignatko, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, Scopus ID 15118951800, iradocent@mail.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Scopus ID 57208396965, doctorbah@mail.ru

Anastasia A. Churganova, <https://orcid.org/0000-0001-9398-9900>, Scopus ID 57194097924, churganova1@rambler.ru

Valeriya M. Anokhina, Scopus ID 57714556100, valeriia.anokhina@gmail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Objective. The review article is devoted to the problem of chronic recurrent lower urinary tract infections.

Results. An analysis of risk factors for the development of recurrent cystitis was carried out, including the role of disorders of the vaginal microbiome. It has been shown that the causative agent of bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, when it enters the urinary tract, can act as a trigger during exacerbation of chronic cystitis in women. Anatomical and physiological features of the structure of the female urinary and reproductive systems, the presence of risk factors for possible reinfection, as well as the continuous increase in antibiotic resistance in microorganisms causes difficulties in determining the treatment algorithm and requires an integrated and differentiated approach to antibacterial drugs. Today, it is impossible to consider lower urinary tract infections in women in isolation and not take into account the state of the biocenosis of the vagina and intestines. A number of antibacterial drugs used for the treatment of cystitis can have a negative effect on the quantitative composition of lactobacilli, closing the vicious circle of recurrence of the disease. Among the drugs regulated by clinical protocols for the treatment of cystitis, nitrofurans, in particular nifuratel, are of greatest interest. The original drug has shown high effectiveness in the empirical treatment of cystitis as early as on the third day of use, with better tolerability compared to nitrofurantoin. It is also interesting because it has a spectrum of activity not only against the main uropathogens, but also against the causative agents of vaginal infections including bacterial vaginosis. At the same time, nifuratel does not suppress the growth of normal flora, in particular *Lactobacillus* spp., which makes it possible to normalize the microflora of adjacent reservoirs of infection, vagina and intestines, thereby preventing relapses of cystitis. In some cases, with concomitant vulvovaginitis, it is possible to use combination treatment with the addition of vaginal forms of the drug for persistent eradication of the pathogen, without the need for a second stage of treatment aimed at restoring the microbiome of the genital tract.

Conclusion. The described treatment option will provide a personalized approach to each patient, which significantly improves the quality of medical care for patients with chronic recurrent lower urinary tract infections on an outpatient basis.

Keywords: recurrent cystitis, nifuratel, antibiotic resistance, uropathogens, aerobes, non-clostridial anaerobes.

For citation: Ignatko I. V., Bakhtiyarov K. R., Churganova A. A., Anokhina V. M. The problem of recurrent cystitis from the perspective of a gynecologist. Possible ways to overcome. *Lechaschi Vrach.* 2023; 10 (26): 54-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.008>

Conflict of interests. Not declared.

Ежегодно развитие бактериального цистита служит поводом для обращения за медицинской помощью для 7 млн женщин во всем мире. На территории Российской Федерации возникновение данного заболевания фиксируют у 15-20 тысяч на 1 млн человек в год, при этом у 10% воспаление мочевого пузыря приобретает рецидивирующую форму течения [1-5].

Столь высокая распространенность патологии среди представительниц прекрасного пола не случайна и связана с целым рядом факторов риска, к которым относятся половой контакт, наличие воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, несостоятельность мышц тазового дна, атрофический вагинит, обусловленный дефицитом эстрогенов в период менопаузы (табл.) [6]. С представленными причинами возможного развития воспалительного процесса со стороны мочевого пузыря гинекологи часто сталкиваются в своей практике и должны предпринимать меры, направленные на профилактику развития бактериального цистита.

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики и лечения воспаления мочевого пузыря, подбор адекватной терапии сопряжен с целым комплексом труднорешаемых задач. Во-первых, на протяжении длительного времени специали-

стами отмечается рост антибиотикорезистентности ведущих микроорганизмов, провоцирующих возникновение инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а во-вторых, лечение последней у женщин часто приводит к нарушению микробиома вульвы и влагалища, что ведет к увеличению риска повторного инфицирования нижних отделов мочевыделительной системы [7].

Ранее исследователями уже была установлена идентичность микрофлоры влагалища и уретры в 80% наблюдений [8]. Это подтвердило тот факт, что восходящий путь распространения инфекции у женщин является доминирующим. Известно, что расположение наружного отверстия мочеиспускательного канала вблизи резервуаров уропатогенов – ануса и влагалища предрасполагает к инфицированию периуретральной области. Затем происходит последовательная миграция микроорганизмов в мочевой пузырь, где возможна их колонизация или элиминация в зависимости от результата взаимодействия «хозяин – патоген» [9] (рис. 1).

Не вызывает сомнений, что развитию такого механизма способствует ослабление первичного защитного барьера. Эффективность последнего обеспечивают лактобактерии, которые в норме у здоровых женщин составляют 96-98% всего микробиома как со стороны влагалища, так и со сторо-

Таблица

Факторы риска развития рецидива цистита ([6], <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>) / Risk factors for recurrent cystitis ([6], <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>)

Репродуктивный и пременопаузальный возраст	Постменопаузальный возраст
Половой контакт	Наличие ИМП до менопаузы
Применение спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов
ИМП у матери	Цистоцеле
ИМП в детском возрасте в анамнезе	Остаточная моча
Антигенный секреторный статус крови	Антигенный секреторный статус крови
	Катетеризация и функциональные расстройства в старческом возрасте



Рис. 1. Основной путь возникновения цистита у женщин — восходящий [9] / The main route of occurrence of cystitis in women is ascending [9]

ны дистального отдела уретры. Описанные микроорганизмы в слизистой оболочке осуществляют плотную адгезию к эпителиоцитам, образуя при этом биопленку, состоящую из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма — гликокаликсом. К сожалению, гормональные изменения, которым подвергаются женщины на протяжении всей жизни, а именно пубертатный период, менструация, беременность, менопауза, могут оказывать негативное влияние на количественные характеристики микробиома. Нарушение его постоянного состава не только приводит к ослаблению защитного барьера, но и повышает возможность адгезии и размножения условно-патогенных микроорганизмов [10-14].

Важно отметить, что ряд используемых антибактериальных препаратов для лечения цистита также способен оказывать негативное влияние на количественный состав лактобактерий. Это влечет за собой формирование дисбиоза влагалища, проявляющегося в виде бактериального вагиноза (БВ) или даже вагинита, что может провоцировать частые обострения и затяжное течение воспалительного процесса в урогенитальном тракте. Для преодоления такого порочного круга целесообразно применять лекарственные средства, не нарушающие нормальный биоценоз слизистой половых органов.

В пользу применения препаратов, не приводящих на фоне лечения ИМП к развитию дисбиоза влагалища, также свидетельствует тот факт, что *Gardnerella vaginalis* может выступать в качестве триггера при обострении хронического цистита у женщин. Перед описанием этого механизма отметим, что самой распространенной причиной развития заболевания остаются энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* (80%). Последняя является представителем нормальной микрофлоры кишечника, но ее уропатогенные штаммы способны к адгезии к уротелию и могут препятствовать развитию иммунного ответа. В дополнение ко всему указанный тип микроорганизма способен к тканевой инвазии в слизистую мочевого пузыря. Эта особенность приводит к устойчивости возбудителя к антимикробной терапии и позволяет ему образовывать покоящиеся внутриклеточные бактериальные резервуары.

Мочевыводящие пути регулярно подвергаются воздействию вагинальных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*. При этом, как показали исследования, даже кратковременное пребывание *Gardnerella vaginalis* в мочевом пузыре способно спровоцировать реактивацию скрытых клеток *E. coli* [15, 16]. Понимание

такого возможного варианта развития клинической ситуации должно являться не только поводом для своевременного выявления и лечения вагинальных инфекций гинекологом, но и требует дифференцированного подхода к подбору терапии пациентки с рецидивирующим циститом в анамнезе.

Анатомо-физиологические особенности строения женской мочевой и половой систем, наличие факторов риска возможного реинфицирования, а также непрерывный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов значительно затрудняют подбор адекватной и эффективной терапии заболевших. С целью поиска путей решений данной проблемы в 2018 г. было проведено проспективное многоцентровое микробиологическое исследование ДАРМИС. Его проведение позволило еще раз подтвердить, что основным возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей остается *E. coli*, достигая 74,6% наблюдений. При развитии осложненной инфекции мочевых путей данный микроорганизм удалось выделить в 67,2% наблюдений. Остальными бактериями, приводящими к развитию неосложненной и осложненной форм инфекционного заболевания, являлись *Klebsiella pneumoniae* в 9,6% и 12,7% наблюдений, *P. mirabilis* — в 3% и 4,6% наблюдений, *Enterococcus faecalis* — в 5% и 6,3% наблюдений, *Staphylococcus spp.* — в 2,3% и 1,2% наблюдений соответственно (рис. 2).

Помимо частоты выделения различных видов возбудителей у больных бактериальным циститом, была также определена резистентность штаммов к антибактериальным препаратам. Ведущий патоген заболевания — *E. coli* — продемонстрировал резистентность к ампициллину в 57,7% наблюдений, амоксициллину/клавуланату — в 43% и к триметоприму/сульфаметоксазолу — в 36,9% наблюдений. Исследователями также было отмечено снижение ее чувствительности к ципрофлоксацину до 60,6% против 79,9%, которое было зафиксировано в 2011 г. [17, 18].

Получение таких результатов привело к пересмотру ранее использовавшихся схем терапии. Спектр разрешенных препаратов для лечения ИМП представлен в клинических рекомендациях Минздрава РФ от 2021 г. «Цистит у женщин», а также в федеральных клинических рекомендациях 2022 г. под редакцией Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов». Согласно регламентирующему документу пациентам как с острым, так и с рецидивирующим неосложненным циститом рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии. С этой целью рекомендованы пероральные препараты, чувствительность

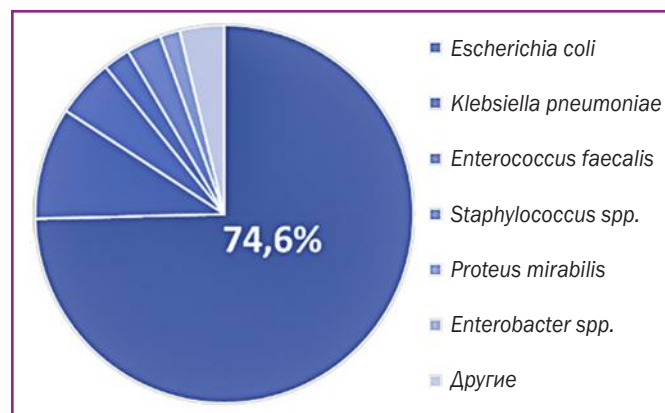


Рис. 2. Структура возбудителей бактериального цистита у женщин [18] / Structure of pathogens of bacterial cystitis in women [18]

E. coli к которым не менее 70–80%: фосфомицин, нитрофураны, включая нитрофурантоин и фуразидин, в качестве альтернативы нифурател и пероральные цефалоспорины [19, 20].

Среди регламентированных клиническим протоколом препаратов наибольший интерес для гинекологов мог бы представлять нитрофурантоин. Однако все зарубежные клинические исследования, проводимые с участием этого лекарственного средства (ЛС), были выполнены с его макрокристаллической формой [21, 22]. Но поскольку в России не зарегистрирован макрокристаллический нитрофурантоин, а основным путем инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин является восходящий, для лечения острого неосложненного цистита особый интерес представляет еще один представитель класса нитрофуранов, зарегистрированный в России, — нифурател (оригинальный итальянский препарат — Макмирор®). Нифурател является производным нитрофурантоина и ничуть не уступает ему по своей эффективности.

В пользу данного утверждения свидетельствуют данные систематического обзора 2021 г. по оценке эффективности и безопасности применения нифуратела в лечении инфекций нижних мочевых путей. Обзор 9 клинических исследований включал данные 442 пациентов с острым циститом либо обострением хронического цистита, в т. ч. у беременных женщин. Систематический обзор показал, что эффективность нифуратела в качестве препарата для терапии инфекций мочевыводящих путей сопоставима и иногда превосходит эффективность других антибиотиков. Нифурател демонстрирует более выраженную терапевтическую эффективность и лучшую переносимость в сравнении с нитрофурантоином.

Сегодня нельзя изолированно рассматривать инфекцию нижних мочевых путей у женщин и не учитывать состояние биоценоза влагалища и кишечника. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ от 2021 г. «Цистит у женщин» при рецидивирующем цистите рекомендовано провести молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы — маркеры БВ и аэробного вагинита, которые могут влиять на дисбиоз влагалища и тем самым снижать их защитную функцию при восходящем способе инфицирования мочевых путей. В этом отношении нифурател интересен еще и тем, что имеет спектр активности не только в отношении основных уропатогенов, но и возбудителей отдельных вагинальных инфекций, к тому же подходит для лечения острых и хронических инфекций нижних мочевых путей.

Подтверждением эффективности нифуратела в лечении острого цистита у женщин могут служить данные проспективного наблюдательного исследования эффективности антимикробной терапии острого неосложненного цистита нифурателом (Макмирор®) у 35 женщин (режим — по 400 мг 3 раза в день внутрь 7 дней). Группа сравнения (35 пациенток) получала нитрофурантоин по 100 мг 2 раза в день внутрь 7 дней. Оценка показателей эффективности и безопасности проводилась на 3-й и 7-й день приема. В результате через 3 дня терапии в группе пациентов с приемом нифуратела исчезновение императивных позывов наблюдалось в 94,2% случаев, исчезновение лейкоцитов в моче — у 82,8% человек. Через 7 дней лечения нифурателом достигнуто полное разрешение симптомов у всех больных, лейкоцитурия купировалась у 97,1%. В группе приема нитрофурантоина через три дня императивные позывы исчезли у 83,8% женщин, лейкоцитурия купирована у 77,4% человек. Через 7 дней ургентность также исчезла у всех пациенток, но лейкоцитурия только у 90,4% женщин. В первой группе пациентов были отмечены побочные реакции лишь у 8,5% человек, во второй — у 41,9% (рис. 3).

Как показало исследование, нифурател оказался эффективным как при трехдневной терапии острого цистита, так и при более длительном применении. Переносимость нифуратела была значительно лучше, чем нитрофурантоина [23].

Подобное исследование было выполнено в 2018 г. и включало 65 женщин с неосложненным циститом. Всем пациентам, вошедшим в исследование, был назначен нифурател в дозировке 200 мг 3 раза в день. Курс терапии составлял 7 дней. За такой короткий период клиническая эффективность была достигнута в 97% наблюдений, бактериологическая — в 94%. Контрольное обследование через 30 дней после окончания лечения продемонстрировало не только отсутствие жалоб, но и абсолютно нормальные значения результатов клинико-лабораторного обследования у 64 пациенток. На основании полученных данных авторы абсолютно верно и оправданно пришли к заключению о том, что нифурател не только эффективен при лечении цистита, но и его использование позволяет быстро купировать симптомы заболевания, проявление которых затрудняет привычный образ жизни пациентов [24]. В дополнение к выраженному положительному эффекту, полученному у пациенток с неосложненным циститом, неоспоримое преимущество нифуратела заключается в возможности его применения в качестве монотерапии при наличии сочетанной инфекции со стороны мочевого пузыря и влагалища. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном Е. В. Кульчаева, приняли участие 23 женщины с обострением хронического цистита и сопутствующим БВ [25]. Отметим, что среди наблюдаемых помимо БВ у 19 (82,6%) пациенток также был установлен кандидозный вульвовагинит. Всем исследуемым был назначен нифурател в таблетках по 200 мг 3 раза в день на протяжении 7 дней. Контроль эффективности терапии осуществляли через 7, 90 и 180 дней после завершения курса терапии.

По окончании терапии у 73,9% пациенток отмечено полное разрешение симптомов цистита и БВ, у 17,4% — существенное улучшение, только 2 пациентки (8,7%) сочли изменение в своем состоянии незначительным. Через 3 месяца наблюдения в 81,8% случаев отсутствовали нарушения мочеиспускания и выделения из половых путей, умеренный дисбиоз в виде *Candida* spp. определялся только в 3 (13,6%) случаях. В течение полугода после



завершения монотерапии нифурателом пациентки не предъявляли жалоб, бактериурия не определялась. У всех женщин восстановился нормоценоз влагалища с достаточным количеством *Lactobacillus* spp. Достижение абсолютной нормализации анализов мочи и микрофлоры влагалища, а также прекращение бактериурии позволило автору подтвердить двунаправленное действие нифуратела [25]. Проведенное исследование доказало его высокую эффективность в отношении обеих нозологий.

Представленные результаты исследований, посвященных оценке эффективности нифуратела и выполненных на протяжении 2000–2020 гг., позволяют утверждать, что он обладает высокой активностью в отношении главных возбудителей острых урогенитальных инфекций, включая не только основные уропатогены (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. и др.), но и возбудители вагинальных инфекций (возбудители БВ, включая *Atopobium vaginae*, грибы рода *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*) [26]. Неоспоримое преимущество нифуратела заключается в отсутствии его активности против *Lactobacillus* spp., что позволяет нормализовать микрофлору смежных резервуаров инфекции, влагалища и кишечника, тем самым предупреждая рецидивы цистита [27]. Важным аспектом является возможность применения нифуратела у беременных на основании оценки польза/риск [26].

Очевидно, что лечение острой и рецидивирующей формы цистита не является задачей гинекологов. Однако своевременное выявление и подбор ЛС для устранения вульвовагинальных инфекций являются прямой обязанностью этих специалистов и приводят к снижению риска развития воспаления мочевого пузыря. С этой целью в случае рецидивирующего цистита целесообразно рекомендовать нифурател в виде вагинальных лекарственных форм, в комбинации с нистатином (например, Макмирор® комплекс, капсулы, крем). Такая схема терапии позволит не только полностью добиться устранения патогенного микроорганизма со слизистой вульвы и влагалища, но и не будет требовать проведения второго этапа лечения, направленного на восстановление микробиома генитального тракта. В результате врач сможет значительно сократить длительность терапии, обеспечив персонализированный подход к пациенту, что в свою очередь приведет к улучшению качества оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Аполихин О. И., Вагенленер Ф., Войтко Д. А., Золотухин О. В., Набер К., Назаренко Д. Г., Перепанова Т. С., Просьянников М. Ю., Сивков А. В., Шадеркин И. А. Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (1): 10–18. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>.
[Apolikhin O. I., Vagenlener F., Voytko D. A., Zolotukhin O. V., Naber K., Nazarenko D. G., Perepanova T. S., Prosyannikov M. Yu., Sivkov A. V., Shaderkin I. A. Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women in the Voronezh region. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2021; 14 (1): 10–18, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>. (In Russ.)]
2. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 480 с.
[Urology. Russian clinical guidelines / Under the editorship of Yu. Alaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media, 2018. 480 p. (In Russ.)]
3. Anger J., Lee U., Ackerman A. L., et. al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2019; 202 (2): 282–289. DOI: 10.1097/JU.0000000000000296. Epub 2019 Jul 8.
4. Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиев Т. А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. *Урология.* 2020; 6: 52–57. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.52-57>.
[Kuzmenko A. V., Kuzmenko V. V., Gyaurygiyev T. A. Current trends in the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis. *Urologiya.* 2020; 6: 52–57. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.6.52-57>]
5. Елизеев Д. Э., Холодова Я. Г., Холодова Ж. Л., Абакумов Р. С., Доброхотова Ю. Э., Шадеркина В. А. Нетипичные случаи рецидивирующего посткоитального цистита у женщин: приобретенная гипермобильность уретры. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (2): 105–109. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-105-109>.
[Eliseev D. E., Kholodova Ya. G., Kholodova Zh. L., Abakumov R. S., Dobrokhotova Yu. E., Shaderkina V. A. Atypical cases of recurrent postcoital cystitis in women: acquired hypermobility of the urethra. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2021; 14 (2): 105–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-105-109>.]
6. Клинические рекомендации «Цистит у женщин»/Под ред. Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов», 2021. [Clinical recommendations "Cystitis in women" edited by the All-Russian public organization "Russian Society of Urologists", 2021. (In Russ.)]
7. Ходырева Л. А., Зайцев А. В., Берников А. Н., Курриянов Ю. А., Строганов Р. В., Арефьева О. А. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? *PMЖ.* 2020; 11: 69–74.
[Khodyreva L. A., Zaitsev A. V., Bernikov A. N., Kupriyanov Yu. A., Stroganov R. V., Arefeva O. A. Acute and recurrent cystitis. What do we know? *RMZh.* 2020; 11: 69–74. (In Russ.)]
8. Raphael C. Y. Chan, Andrew W. Bruce, Gregor Reid. Adherence of Cervical, Vaginal and Distal Urethral Normal Microbial Flora to Human Uroepithelial Cells and the Inhibition of Adherence of Gram-Negative Uropathogens by Competitive Exclusion. *Journal of Urology.* 1984; 131 (3): 596–601. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50512-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50512-1).
9. Малаева Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. Проблемы здоровья и экологии. 2021; 18 (3): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>.
[Malaeva Ye. G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2021; 18 (3): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>. (In Russ.)]
10. Лetyаева О. И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии. *PMЖ.* 2020; 12: 72–76.
[Letyaeva O. I. Microbiome of the vaginal biotope: from normal to pathological. *RMZh.* 2020; 12: 72–76. (In Russ.)]
11. Дикке Г. Б., Баранов И. И., Байрамова Г. Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 4 (9): 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>.
[Dikke G. B., Baranov I. I., Bairamova G. R. Bacterial vaginosis: a paradox of the 21st century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021. T. 9, № 4. S. 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>. (In Russ.)]
12. РОАГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд., испр. и доп. М., 2019. 56 с.
[ROAG. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the female genital tract. 2-ye izd., ispr. i dop. Moskva, 2019. P. 56. (In Russ.)]
13. Muzny C. A., Laniewski P., Schwebke J. R., Herbst-Kralovetz M. M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020; 32: 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
14. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020; 1 (19): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
15. Gilbert N. M., O'Brien V. P., Lewis A. L. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes

- of recurrent disease. PLoS Pathogens. 2017; 13 (3): e1006238. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006238.
16. *Тевлин К. П., Ханалиев Б. В., Тевлина Е. В.* Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин. Клинический случай. Гинекология. 2022; 24 (2): 140-143. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201411. [Tevlin K. P., Khanaliyev B. V., Tevlina Ye. V. Bacterial vaginosis and lower urinary tract infection in women. Clinical case. Ginekologiya. 2022; 24 (2): 140-143. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201411. (In Russ.)]
 17. XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020». Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам? (Пост-релиз). РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (4): 282-289. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289. [XXI All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child — 2020". Urinary tract infections in women: what is important for gynecologists to know? (Post-reli). RMZh. Mat i ditya. 2020; 3 (4): 282-289. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289. (In Russ.)]
 18. *Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В.* и др. Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146. [Palagin I. S., Sukhorukova M. V., Dekhnich A. V., et al. Research group "DARMIS-2018". Antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21 (2): 134-146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134-146. (In Russ.)]
 19. Клинические рекомендации «Цистит у женщин», 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. [Clinical recommendations Cystitis in women, 2021, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. (In Russ.)]
 20. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2022: 126 с. [Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyyvodyashchikh putey i muzhskikh polovyykh organov. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii. Moskva. 2022: p. 126. (In Russ.)]
 21. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource.) URL: www.uroweb.org (access date: 28.08.2020).
 22. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020.
 23. *Костин А. А., Кульченко Н. Г., Яценко Е. В.* Антимикробная терапия острого неосложненного цистита нифурателом. Archiv euromedica. 2019; 9 (3): 71-73. [Kostin A. A., Kulchenko N. G., Yatsenko Ye. V. Antimicrobial therapy of acute uncomplicated cystitis with nifuratel. Archiv euromedica 2019; 9 (3): 71-73. (In Russ.)]
 24. *Ткачук В. Н., Аль-Шукри С. Х., Ткачук И. Н.* Эффективность нифуратела при лечении острого неосложненного цистита у женщин. Урологические ведомости. 2018; 8 (Спецвыпуск: Материалы 4-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. 19-20 апреля 2018 г., Санкт-Петербург): 109-910. [Tkachuk V. N., Al-Shukri S. Kh., Tkachuk I. N. The effectiveness of nifuratel in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Urologicheskiye vedomosti. 2018; 8 (Spetsvypusk: Materialy 4-i nauchno-prakticheskoi konferentsii urologov Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga Rossiyskoy Federatsii. 19-20 aprelya 2018 g., Sankt-Peterburg): 109-10. (In Russ.)]
 25. *Кулчавеня Е. В., Бреусов А. А.* Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. Гинекология. 2020; 22 (4): 17-21. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275. [Kulchavenya Ye. V., Breusov A. A. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. Ginekologiya. 2020; 22 (4): 17-21. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275. (In Russ.)]
 26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАКМИРОР®, таблетки, покрытые оболочкой, рег. ул. № П N015307/01. [Instructions for medical use of the medicinal product Macmiror®, coated tablets, reg.ud. № P N015307/01. (In Russ.)]
 27. *Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А.* Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006; 4 (1): 130-133. [Konanykhina S. Yu., Serdyuk O. A. The effectiveness of nifuratel in the treatment of dysbiosis in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006. T. 1, № 4. P. 130-133. (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
Игнатко Ирина Владимировна, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; iradocent@mail.ru
Бахтияров Камиль Рафаэльевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; doctorbah@mail.ru
Чурганова Анастасия Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; churganova1@rambler.ru
Анохина Валерия Максимовна, студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; valeriia.anokkhina@gmail.ru
- Information about the authors:**
Irina V. Ignatko, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; iradocent@mail.ru
Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; doctorbah@mail.ru
Anastasia A. Churganova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; churganova1@rambler.ru
Valeria M. Anokhina, 6-year student of Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; valeriia.anokkhina@gmail.ru

Поступила/Received 01.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 03.10.2023

Принята в печать/Accepted 10.10.2023