

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved627461>

Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели

И.В. Кузьмин¹, М.Н. Слесаревская¹, В.В. Ромих²¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обзорная статья посвящена современным представлениям о роли воспаления и мочевой инфекции в патогенезе гиперактивного мочевого пузыря. Подробно описаны молекулярные механизмы механосенсорной функции уротелия и влияние на нее бактериальной колонизации. Показано, что инфекционное воспаление даже в отсутствие клинической симптоматики усиливает реакцию уротелия на растяжение и повышает возбудимость афферентных нервов. Гиперчувствительность мочевого пузыря и повышенная сократительная активность детрузора являются патогенетической основой развития заболевания. Приведены данные о связи мочевой инфекции и рефрактерности гиперактивного мочевого пузыря. Показана целесообразность проведения расширенных микробиологических исследований у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, особенно при неэффективности стандартной терапии. Представлено патогенетическое обоснование назначения таким пациентам противовоспалительных и иммуноактивных препаратов.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; гиперсенсорный мочевой пузырь; инфравезикальная обструкция; детрузорная гиперактивность; инфекция мочевых путей; уротелий.

Как цитировать

Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Ромих В.В. Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели // Урологические ведомости. 2024. Т. 14. № 1. С. 65–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved627461>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved627461>

Overactive bladder, inflammation and urinary tract infection: pathogenetic parallels

Igor V. Kuzmin¹, Margarita N. Slesarevskaya¹, Victoria V. Romikh²

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to modern ideas about the role of inflammation and urinary tract infection in the pathogenesis of overactive bladder. The molecular mechanisms of the mechanosensory function of the urothelium and the influence of bacterial colonization of the urothelium on it are described in detail. It has been shown that infectious inflammation, even in the absence of clinical symptoms, enhances the urothelial response to stretching and increases the excitability of afferent nerves. Bladder hypersensitivity and increased detrusor activity are pathogenetic basis for the development of overactive bladder. Data on the relationship between urinary infection and refractory overactive bladder are presented. The feasibility of conducting extended microbiological studies in patients with overactive bladder, especially when standard therapy is ineffective, has been demonstrated. A pathogenetic rationale for prescribing anti-inflammatory and immunoactive drugs to patients with overactive bladder is presented.

Keywords: overactive bladder; hypersensory bladder; bladder outlet obstruction; detrusor overactivity; urinary tract infection; urothelium.

To cite this article

Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Romikh VV. Overactive bladder, inflammation and urinary tract infection: pathogenetic parallels. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(1):65–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved627461>

Received: 25.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Термином гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) обозначают симптомокомплекс, включающий императивные позывы на мочеиспускание, с ургентным недержанием мочи или без него, обычно сопровождающийся учащением мочеиспускания в дневное и/или ночное время в отсутствие инфекционных и других явных поражений мочевого пузыря [1]. По разным оценкам распространенность ГМП у взрослых составляет от 15 до 25 % [2, 3]. Частота ГМП выше у женщин и пациентов старшей возрастной группы [2, 3]. У представителей разных полов существуют различия в клинических и уродинамических проявлениях ГМП. У женщин примерно в два раза выше частота ургентного недержания мочи, но в то же время при цистометрии существенно реже выявляется непроизвольная активность детрузора [4, 5]. Последнюю регистрируют примерно у 15 % женщин с ненейрогенным ГМП. У мужчин с ГМП ситуация противоположная — детрузорную гиперактивность обнаруживают у большинства из них [4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Отличия в клиническом течении и результатах уродинамического исследования у мужчин и женщин с ГМП в значительной степени связаны с гендерными особенностями патогенеза заболевания.

Выделяют две основные формы ГМП — нейрогенную и ненейрогенную. В первом случае в основе появления симптомов ГМП лежит неврологическое заболевание, приводящее к нарушению регуляции функции нижних мочевыводящих путей. Ведущими факторами возникновения ненейрогенной ГМП признают инфравезикальную обструкцию, ишемию стенки мочевого пузыря и дисфункцию уротелия [6]. Значимость этих факторов различается в зависимости от пола и возраста больных. Инфравезикальную обструкцию чаще выявляют у мужчин. Возникающую при этом компенсаторную гипертрофию с частичной денервацией детрузора рассматривают в качестве основной причины его неконтролируемой активности, проявляющейся при уродинамическом исследовании непроизвольными сокращениями детрузора [6]. У пациентов старшего возраста существенна роль ишемии стенки мочевого пузыря, которая часто обусловлена сопутствующими заболеваниями, например распространенным атеросклерозом [7]. При этом степень ухудшения кровотока в мочевом пузыре коррелирует с выраженностью симптомов ГМП независимо от пола пациентов [8, 9]. Необходимо отметить, что у пациентов старшего возраста зачастую трудно выделить какую-либо одну причину ГМП, так как часто сочетаются инфравезикальная обструкция, неврологический дефицит и нарушения гемодинамики [7, 10, 11].

У женщин, особенно молодого и среднего возраста, инфравезикальная обструкция и расстройства кровотока в мочевом пузыре редки, тем не менее ГМП весьма распространен. Ведущим фактором патогенеза ГМП у данной категории пациентов считают уротелиальную дисфункцию, приводящую к повышению чувствительности мочевого пузыря [6]. Наблюдаемый в этих случаях ГМП без детрузорной гиперактивности обозначают термином гиперсенсорный мочевой пузырь. Тяжесть симптомов у таких пациентов зачастую даже больше, чем у пациентов с детрузорной гиперактивностью, в частности, за счет более выраженной поллакиурии [12].

Для понимания, почему происходит повышение чувствительности, представляется необходимым рассмотреть роль уротелия в реализации сенсорной функции мочевого пузыря.

УРОТЕЛИЙ И АФФЕРЕНТНАЯ ИННЕРВАЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Основные функции уротелия — сенсорная и барьерная, причем они тесно связаны между собой. Функциональный потенциал уротелия обеспечивают особенности его анатомического строения и иннервации. Уротелий состоит из трех слоев клеток: крупных поверхностных зонтичных, меньших по размеру промежуточных и плюрипотентных базальных уротелиоцитов. Вместе с соединительнотканной собственной пластинкой (*lamina propria*) он образует слизистую оболочку мочевого пузыря. Уротелиальный барьер обеспечивается плотно соединенными между собой уротелиоцитами, гидрофобными бляшками уроплакина и гликозаминогликановым (ГАГ) слоем, состоящим из гликопротеинов и протеогликанов [13]. В субуротелиальном слое располагаются миофибробласты, интерстициальные клетки и телоциты, известные также как интерстициальные клетки Кахала. В норме уротелий представляет собой непроницаемый барьер, через который бактерии и различные вещества из мочи не могут проникнуть глубже в стенку мочевого пузыря. Сенсорная функция обеспечивается сложной системой взаимодействия уротелия и афферентных нервов стенки мочевого пузыря [14]. Последняя содержит два типа нервных волокон. В субуротелии расположены окончания немиелинизированных С-волокон, в детрузоре — миелинизированные А δ -волокна (рис. 1). Поверхностные афферентные С-волокна непосредственно не реагируют на растяжение, однако они чувствительны к нейротрансмиттерам, высвобождаемым в уротелии в ответ на различные стимулы, в том числе и на растяжение. А δ -волокна обеспечивают сокращение детрузора и также имеют важную афферентную функцию — их терминалы воспринимают растяжение стенки мочевого пузыря и сигнализируют об этом в ЦНС. В эксперименте было установлено, что только 20 % окончаний афферентных нервов располагаются в уротелии и субуротелии, а 80 % — в детрузоре [15]. Однако именно

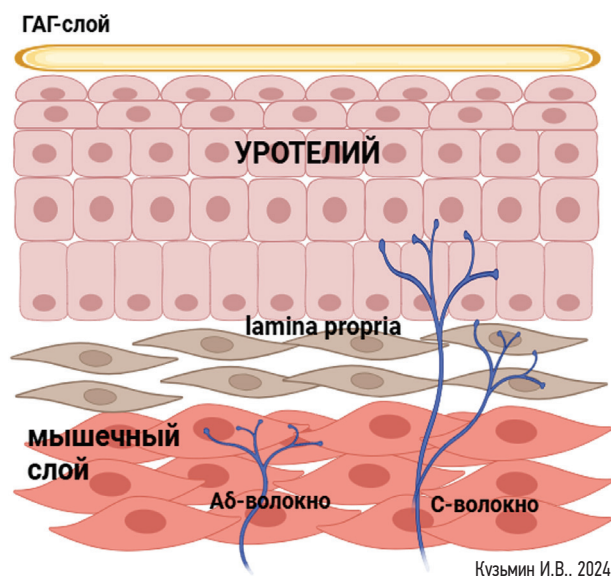


Рис. 1. Сенсорная иннервация мочевого пузыря. ГАГ-слой — гликозаминогликановый слой

Fig. 1. Sensory innervation of the bladder. ГАГ-слой — glycosaminoglycan layer

уротелию придают основное значение в обеспечении чувствительности мочевого пузыря.

В последнее десятилетие был достигнут прорыв в понимании механизма механосенсорной функции мочевого пузыря. Установлено, что в ответ на механическое растяжение в уротелиальной клетке открываются особые ионные каналы белковой природы — Piezo1 и Piezo2 [16]. Через открытые пьезоканалы в клетку поступают ионы Ca^{++} , что в свою очередь инициирует выделение из уротелиоцитов в межклеточное пространство нейромедиатора аденозинтрифосфат натрия (АТФ), рецепторы к которому располагаются на терминалах афферентных С-волокон [17] (рис. 2).

Таким образом, уротелий можно сравнить с гигантским механорецептором, или сенсорным экраном, воспринимающим механические стимулы, создаваемые наполнением мочевого пузыря, и преобразующим их сначала в химические субстанции (нейромедиаторы), а затем и в электрические сигналы, доставляющие информацию о состоянии мочевых путей в высшие отделы ЦНС. За открытие функции ионных каналов и механизма преобразования механических сигналов в нейробиологические в 2021 г. молекулярный биолог Ардем Патапутян и физиолог Дэвид Джулис были совместно удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [18]. Именно ионные каналы играют ведущую роль в процессе механотрансдукции в мочевых путях млекопитающих. Изменение конформации белков ионных каналов и представляет собой ту молекулярную основу, с помощью которой уротелиоциты воспринимают растяжение. Процесс преобразования механического стимула в биохимический сигнал практически мгновенный, занимает всего несколько миллисекунд и представляет собой один из самых быстрых процессов проводимости в живой природе [19].

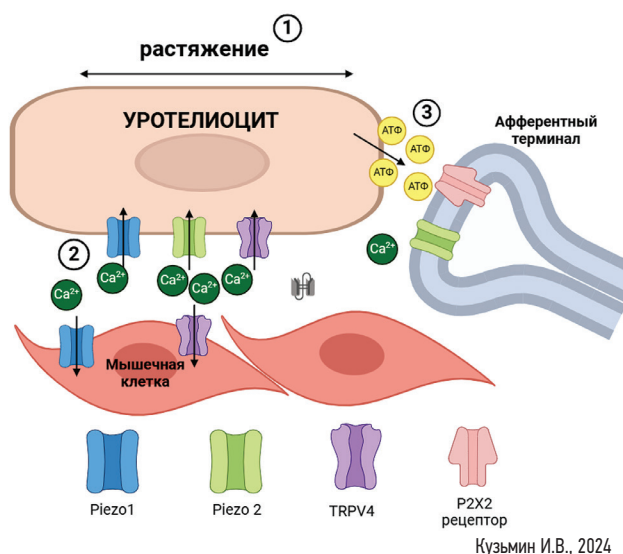


Рис. 2. Механосенсорная функция уротелия
Fig. 2. Mechanosensory function of the urothelium

Ионные каналы Piezo1 локализованы помимо уротелиоцитов в интерстициальных клетках собственной пластинки и гладкомышечных клетках детрузора, а Piezo2 обнаружены в терминалах афферентных нейронов [20]. В восприятии растяжения принимают участие также ваниллоидные рецепторы, в частности, ионные каналы TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4), которые экспрессируются кроме уротелиоцитов еще и на миоцитах детрузора. Активация TRPV4 во время растяжения мышечного слоя мочевого пузыря приводит к притоку Ca^{2++} в гладкомышечные клетки и их сокращению, что, по-видимому, играет ведущую роль в инициации непроизвольной активности детрузора [21]. Функция Piezo1-каналов в детрузоре аналогична таковой каналов TRPV4 [22]. Таким образом, все указанные выше клеточные структуры также можно отнести к механосенситивным, однако роль уротелия в этом процессе признается основной.

Таким образом, афферентные нервные окончания слизистой оболочки реагируют не на растяжение, а на высвобождающиеся при этом из уротелия нейромедиаторы. Сенсорные сигналы передаются в ЦНС через *nn. hypogastrici*, *nn. pelvici* и *n. pudendus*, которые идут к дорсальным рогам грудного, поясничного и крестцового отделов спинного мозга соответственно. Активированные в спинном мозге нейроны направляют сигналы дальше в таламус и околыводопроводное серое вещество среднего мозга, затем в лимбические и корковые структуры, обеспечивая афферентный компонент рефлекса мочеиспускания. Чем более выраженный сенсорный сигнал поступает в ЦНС, тем сильнее у человека ощущение наполнения мочевого пузыря [23].

СЕНСОРНАЯ ФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ВОСПАЛЕНИЕ

На сенсорную функцию мочевого пузыря влияют многие факторы, в частности, эндокринные нарушения, метаболический синдром, эмоциональные и аффективные расстройства, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, дисфункции вегетативной нервной системы и ряд других [24–26]. Но наибольшее воздействие на чувствительность мочевого пузыря, значительно ее усиливая и приводя к феномену гиперсенситивности, оказывает воспаление слизистой оболочки, которое обнаруживают у значительной части пациентов с ГМП.

В основе патогенеза гиперсенсорного мочевого пузыря лежит повышенная стимуляция афферентных нейронов в фазу наполнения цикла мочеиспускания [27]. В зависимости от интенсивности гиперсенсорной реакции клинически данное состояние может проявляться в разной степени выраженности ощущениями наполнения мочевого пузыря, императивными позывами и болью. Первые два проявления будут относиться к ГМП, а последнее — к другой нозологической единице, синдрому болезненного мочевого пузыря. Большинство исследователей считают основной причиной такой гиперафферентации именно наличие воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря как инфекционной, так и неинфекционной природы [23, 28, 29]. Связь между ГМП и воспалением можно считать доказанной. На наличие воспаления в стенке мочевого пузыря указывают повышенное по сравнению с контролем содержание в моче пациентов с ГМП провоспалительных цитокинов и хемокинов в отсутствие клинических признаков цистита [30–32]. Более того, было показано, что изменение концентрации биомаркеров воспаления в моче коррелируют с тяжестью симптомов ГМП [30, 32].

Воспаление чаще всего развивается вследствие повреждения уротелиального барьера, когда различные вещества и бактерии, содержащиеся в моче, проникают в более глубокие слои слизистой оболочки мочевого пузыря. Необходимо отметить, что воспаление также существенно снижает эффективность регенеративных реакций, направленных на восстановление этого нарушенного барьера [33]. Механизм влияния воспаления на сенсорную функцию мочевого пузыря заключается в усилении высвобождения нейромедиаторов, воздействующих на афферентные нервные окончания [28, 34]. Так, воспаление способствует усилению высвобождения из уротелиальных клеток нейромедиатора АТФ, который выполняет две функции. С одной стороны, активирует пуринергические рецепторы P2X2, находящиеся на терминалах афферентных нервов. С другой стороны, АТФ способствует высвобождению других нейромедиаторов, участвующих в обеспечении сенсорной функции уротелия, в частности, ацетилхолина, нейрокинина А и простагландинов [35–37].

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ И ИНФЕКЦИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Влияние инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) на развитие ГМП — длительное время предмет многочисленных исследований и дискуссий. В значительной степени это связано с тем, что эти два состояния являются наиболее частыми причинами расстройств мочеиспускания у женщин [38]. Более того, свыше 10 % женщин с ГМП связывают развитие у них симптомов именно с перенесенной ИНМП [4].

Так есть ли патогенетическая связь между ИНМП и ГМП? Несмотря на то что в существующем определении ГМП есть прямое указание на отсутствие мочевой инфекции, наличие этой связи можно считать доказанной.

Гиперактивный мочевой пузырь и бактериурия

Постулат о стерильности мочи к настоящему времени опровергнут — в моче всегда присутствуют бактерии [39–41]. В этой связи значение имеют состав микробиоты мочи и титр микроорганизмов. Почти 70 лет назад в качестве порогового уровня для диагностики ИНМП был предложен титр бактерий 10^5 КОЕ/мл [42]. Современные отечественные и международные клинические рекомендации оставляют данный порог только для осложненной мочевой инфекции у женщин и выявления асимптоматической бактериурии. Для неосложненной ИНМП это значение существенно меньше — 10^3 КОЕ/мл [43, 44]. Установлено, что у женщин с ГМП чаще выявляют выраженную бактериурию по сравнению со здоровыми женщинами. Так, бактериурию в титре более 10^5 КОЕ/мл обнаруживали у 6–17 % женщин с ГМП и только у 0,5–2 % пациенток без ГМП [45–48]. Z. Khan и соавт. [49], проведя расширенное микробиологическое исследование, выявили значимую бактериурию у 23 % пациентов с ГМП по сравнению с 10 % в контрольной группе. Авторы указали на целесообразность применения усовершенствованных методов выявления бактериурии у больных ГМП, в частности идентификации бактериальной ДНК в моче. Было высказано предположение, что у пациентов с ГМП часто имеются невыявленные ИНМП, снижающие эффективность лечения ГМП. К подобному выводу пришли и другие исследователи, показавшие, что степень бактериурии влияет на результаты лечения ГМП — чем меньше титр бактерий, тем выше эффективность антихолинергической терапии [48].

Гиперактивный мочевой пузырь и внутриклеточная бактериальная колонизация уротелия

В последние годы все большее значение в механизме развития гиперсенсорного мочевого пузыря придается внутриклеточной бактериальной колонизации уротелия. Многие микроорганизмы, в том числе уропатогенная *Escherichia coli*, способны проникать в цитоплазму



Рис. 3. Роль мочевого инфекции в патогенезе гиперактивного мочевого пузыря
Fig. 3. The role of urinary infection in the pathogenesis of overactive bladder

зонтичных уротелиальных клеток, реплицироваться и образовывать внутриклеточные бактериальные сообщества (ВБС). У пациентов с ГМП, у которых отсутствует значимая бактериурия, чаще по сравнению со здоровыми выявляют уропатогены в составе ВБС в уротелиальных клетках, слущенных или взятых во время биопсии [45, 50]. При этом часто отмечается феномен филаментации (удлинения) бактерий, который ассоциирован с образованием ВБС и возможностью повторного выхода уропатогенов в просвет мочевого пузыря [51]. У пациентов с ГМП чаще всего выявляют ВБС, образованные *E. coli*, что неудивительно, поскольку именно *E. coli* является самым частым возбудителем ИНМП [45]. Выраженность внутриклеточной инвазии уропатогенов коррелирует с тяжестью симптомов рефрактерного к стандартному лечению ГМП, причем было отмечено клиническое улучшение после проведения курса антибиотикотерапии [52]. Ряд авторов связывают развитие рефрактерного ГМП именно с недодиагностированной ИНМП [53]. Даже в отсутствие клинических признаков цистита у пациентов с ГМП значительно чаще, чем в контрольной группе, наблюдается лейкоцитурия [47], а тяжесть симптоматики ГМП коррелирует не только с выраженностью лейкоцитурии, но и с количеством слущенных эпителиальных клеток [54].

Механизм влияния ВБС на патогенез ГМП до конца неясен, но что это влияние есть, не подлежит сомнению. Причины повышения чувствительности мочевого пузыря при колонизации уретерия можно представить следующим образом (рис. 3). Уропатогенные микроорганизмы проникают в уротелиоциты с последующим формированием ВБС, что приводит по крайней мере к двум эффектам. Во-первых, бактериальная инвазия вызывает защитную

иммунную реакцию, приводящую к увеличению концентрации в слизистой оболочке мочевого пузыря провоспалительных субстанций и развитию воспаления. Во-вторых, инфекционный процесс приводит к стимуляции слущивания уротелиальных клеток и усилению апоптоза. Этот процесс можно рассматривать как своего рода защитный механизм, направленный на удаление пораженных уротелиоцитов. Однако он увеличивает проницаемость уротелиального барьера, облегчая токсичным веществам мочи и бактериям проникать в глубь слизистой оболочки, что еще более усиливает воспаление. Более того, было показано, что повышенная проницаемость уретерия даже в отсутствие воспаления может вести к сенсибилизации афферентных окончаний из-за непосредственного воздействия на них субстанций мочи [55]. Воспаление способствует усилению выделения из уретерия и иммунных клеток цитокинов, хемокинов и нейромедиаторов, которые связываются с рецепторами и ионными каналами на окончаниях сенсорных нейронов. Сенсибилизированные таким образом афференты сильнее реагируют на растяжение мочевого пузыря и посылают более интенсивные сигналы в ЦНС. Возможно также, что наличие ВБС способствует изменению свойств клеточных мембран уротелиоцитов и усиливает реакцию находящихся в них ионных каналов на растяжение. Таким образом, даже в отсутствие клинически значимого цистита инфекционные агенты являются важным, а может, и основным фактором патогенеза гиперсенсорного мочевого пузыря. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что в основе этой патогенетической связи лежит повышение возбудимости сенсорных нейронов, обусловленное инфекционным воспалением стенки мочевого пузыря. При этом

повышается чувствительность мочевого пузыря к растяжению и снижается «порог активации» механорецепторов [56]. Вследствие этого «высокопороговые» афферентные рецепторы, реагирующие только на выраженное растяжение мочевого пузыря, активируются также при меньших объемах его наполнения. Чувствительность стенки мочевого пузыря увеличивается также из-за того, что ранее нечувствительные к растяжению «тихие», или «спящие», афференты в присутствии медиаторов воспаления становятся механочувствительными. Снижение «порога восприятия» наполнения мочевого пузыря с нормальных 120–150 мл до значительно меньших величин клинически будет проявляться частыми позывами на мочеиспускание, уменьшением интервалов между мочеиспусканиями, ноктурией и императивными позывами — типичной симптоматикой ГМП [55, 56].

Таким образом, накопленные знания позволяют утверждать, что инфекция мочевыводящих путей вносит существенный вклад в развитие ГМП, по крайней мере у значительной части больных.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Первая линия фармакотерапии ГМП — применение антихолинергических препаратов [57]. Они успешно используются у данной категории больных уже более 50 лет, однако их назначение связано с двумя существенными проблемами. Первая из них — не всегда достаточная эффективность, которая проявляется феноменом рефрактерного ГМП. Точная частота рефрактерного ГМП еще остается предметом дискуссий, однако большинство исследователей оценивают ее в 20 % [58–60]. Наличие рефрактерного ГМП служит показанием для перехода на следующую линию лечения, в частности, внутрипузырные инъекции ботулинического токсина [61]. Невелика также и отдаленная эффективность М-холиноблокаторов — чаще всего сразу после окончания лечения, даже если оно было успешным, симптоматика рецидивирует. Результаты исследования А. Kim и соавт. [62] показали, что после окончания 12-недельного курса лечения ГМП М-холиноблокаторами рецидивы заболевания регистрировались через 1, 3 и 6 мес. соответственно у 25,6, 42,3 и 52,2 % пролеченных больных, причем у женщин рецидив выявлялся раньше и чаще. А. R. Morris и соавт. [63], наблюдавшие пациентов с ГМП в течение длительного времени после окончания успешной антимиускариновой терапии, длительное улучшение отметили только у 20 % женщин. Причины недостаточной эффективности лечения и раннего развития рецидива ГМП, по-видимому, связаны с тем, что антихолинергическая терапия не затрагивает патогенетические основы развития ГМП, являясь по сути симптоматической терапией. Воспаление стенки мочевого пузыря и обусловленная им гиперсенситивность представляется одной из ведущих причин рефрактерного ГМП.

Второе ограничение применения антихолинергических препаратов — это не всегда удовлетворительный профиль безопасности, в частности, в отношении влияния на ЦНС, что особенно важно для категории «уязвимых» больных — пожилых, пациентов с неврологическими заболеваниями и когнитивными нарушениями [64]. Таким пациентам рекомендуют назначать лекарственные средства, не увеличивающие антихолинергическую нагрузку, в частности, β3-адреномиметики [65]. На отечественном фармацевтическом рынке присутствует только один препарат этой группы — мирабегрон (Бетмига, Астеллас Фарма), который в дозе 50 мг однократно в сутки эффективно снижает выраженность симптомов ГМП. Фармакологические свойства β3-адреномиметиков обеспечивают им благоприятный профиль безопасности. Так, результаты метаанализа 33 клинических исследований, проведенного К. Tsubouchi и соавт. [66], показали, что при применении агонистов β3-адренорецепторов, в отличие от антимиускариновых препаратов, не ухудшается эвакуаторная функция мочевого пузыря и не повышается риск задержки мочи. Было отмечено, что у пациентов, получавших М-холиноблокаторы, выше частота ИНМП по сравнению с плацебо, в то время как при назначении β3-адреномиметиков данная тенденция отсутствует.

Антибиотики и гиперактивный мочевой пузырь

Поскольку ИНМП играют важную патогенетическую роль в появлении симптомов ГМП, существенным становится вопрос — как будет влиять на клиническое течение ГМП применение антибактериальных средств? Необходимо отметить, что число подобных исследований невелико. В одном из них отмечено улучшение результатов лечения при добавлении антибиотика к стандартной антихолинергической терапии ГМП [67]. В другом исследовании показана эффективность назначения антибиотиков, но уже пациентам с рефрактерным ГМП [68]. Z. Chen с соавторами в 2021 г. опубликовали результаты единственного на сегодня плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность комбинации антибиотика и стандартной антихолинергической терапии с применением М-холиноблокатора в монорежиме у женщин с рефрактерной гиперактивностью детрузора [69]. У пациенток, получавших комбинированное лечение, отмечался более выраженный клинический эффект по сравнению с представителями контрольной группы — более значимое уменьшение числа эпизодов и тяжести недержания мочи. Весьма существенным представляется тот факт, что различия отмечали не только в течение 6-недельного курса лечения, но и в последующие 6 мес. наблюдения. У пациентов, которым проводили курс антибиотиков, в дальнейшем повысилась эффективность стандартной антихолинергической терапии. Полученные данные позволили авторам предположить, что у пациентов, получавших антимикуробные препараты, снижается выраженность инфекционного воспаления,

лежащего в основе появления симптомов ГМП. Была высказана также рекомендация о необходимости тщательного микробиологического обследования пациентов с рефрактерным ГМП, у которых именно инфекция может быть причиной неэффективности стандартной терапии [69]. В другом исследовании, выполненном этими же авторами, было показано, что на фоне антибиотикотерапии у женщин с ГМП клиническое улучшение коррелировало со снижением в моче биомаркеров воспаления — IL-1 α , IL-1Ra, IL-6, IL-8 и CXCL-10 [70]. Весьма важным представляются результаты еще одного исследования, в котором было показано, что при назначении антибиотиков пациенткам с ГМП значительно снижается выраженность ВБС в слущенных уротелиоцитах [52], причем уменьшение числа ВБС коррелировало со степенью улучшения симптоматики ГМП. Одновременно авторы отметили увеличение числа уротелиоцитов без ВБС у женщин, у которых снизилась выраженность дизурии, что косвенно также указывает на связь ГМП и мочевого инфекции.

Альтернативные возможности лечения гиперактивного мочевого пузыря

Таким образом, хотя результаты антибиотикотерапии пациентов с ГМП оказались весьма многообещающими, применение противомикробных препаратов ограничивает ряд факторов, и в первую очередь проблему роста антибиотикорезистентности. В этой связи значительный потенциал предполагается у альтернативных неантибиотических методов лечения, которые с хорошим клиническим эффектом используют для лечения и профилактики острых и рецидивирующих ИНМП [43]. Особенно активно данные направления терапии развиваются в последние годы. Многочисленные исследования, проведенные как в нашей стране, так и за рубежом показали эффективность и безопасность назначения пациентам с мочевого инфекцией поведенческой, противовоспалительной и фитотерапии, антиадгезинов, пре- и пробиотиков [71–76]. При этом необходимо отметить, что многие из этих препаратов, в частности, практически все средства растительного происхождения, обладают мочегонным эффектом, что делает их назначение пациентам с ГМП нежелательным.

Из всего арсенала альтернативных лекарственных средств с патогенетической точки зрения представляется наиболее оправданным назначение пациентам с ГМП препаратов, уменьшающих выраженность воспаления в стенке мочевого пузыря. В конце 1980-х годов были опубликованы результаты двух исследований, показавших, что назначение нестероидного противовоспалительного препарата индометацин уменьшает выраженность недержания мочи у женщин с ГМП [77, 78]. Однако дальнейшие исследования в этом направлении продолжены не были, по-видимому, из-за отсутствия понимания в то время роли воспаления и мочевого инфекции в патогенезе ГМП.

Персистенция уропатогенов в уротелии с развитием воспалительной реакции в значительной степени обусловлены дефектами в иммунной защите макроорганизма [79]. При этом установлено, что иммунокомпетентные клетки и сенсорные нервы взаимодействуют при ответе на потенциально опасные стимулы. Так, высвобождаемые из нервных окончаний нейропептиды могут оказывать прямое регуляторное воздействие на иммунные клетки, влияя таким образом на выраженность воспаления и противоинфекционную защиту [80]. Z. Gao и соавт. [28] обнаружили, что выделяемые уропатогенными *E. coli* субстанции могут непосредственно воздействовать на ноцицепторы слизистой оболочки мочевого пузыря с высвобождением из клеток медиаторов CGRP (calcitonin-gene-related peptide) и субстанции P, которые угнетают функцию нейтрофилов и макрофагов, подавляя тем самым локальный иммунитет и способствуя персистенции уропатогенов.

В этой связи весьма перспективным представляется применение у пациентов с ГМП, у которых в качестве фактора патогенеза сенсорных нарушений выступает инфекционное воспаление, иммуномодулирующих лекарственных препаратов. Наибольшей доказательной базой в отношении эффективности и безопасности у пациентов с ИНМП среди представленных на отечественном рынке иммуноактивных препаратов обладает Уро-Ваксом® (Астеллас Фарма), представляющий собой бактериальный экстракт, состоящий из лиофилизированных лизатов 18 штаммов *E. coli*. Первая публикация, посвященная препарату OM-89, впоследствии получившего свое современное название Уро-Ваксом®, относится к 1986 г. [81], а для клинического применения он был впервые одобрен в 1988 г. в Швейцарии. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 1999 г. За прошедшие годы накоплен большой опыт применения препарата, подтвердивший его высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении и профилактике ИНМП [82–86].

Лечебный эффект препарата Уро-Ваксом® обусловлен его иммуномодулирующим действием. Он повышает локальный иммунный ответ на уропатогены за счет усиления синтеза секреторного иммуноглобулина А, эндогенного интерферона, стимуляции функции Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, дендритных клеток [83, 86]. При его назначении отмечено повышение содержания сывороточных IgA и IgG к антигенам всех 18 штаммов *E. coli* [87]. Кроме того, получены данные, что Уро-Ваксом® стимулирует выработку дефензинов HNP1-3 и лактоферрина, являющихся эффекторами врожденного иммунного ответа и обладающих микробицидной, хемотаксической и иммуномодулирующей активностью [88].

Учитывая механизм действия препарата Уро-Ваксом® представляется целесообразным изучить возможность его использования для комплексного лечения пациентов с ГМП, особенно рефрактерных форм, причиной развития которых может быть инфекционное воспаление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс фундаментальной биологии и физиологии открывает большие перспективы в клинической медицине. Примером этого является открытие механизма механосенсорной трансдукции в мочевом пузыре и роли в ней уротелия и воспаления. Эти знания позволили под другим углом посмотреть на патогенез ГМП, концепция которого в значительной степени теперь требует обновления. По-видимому, в развитии ненейрогенного ГМП, особенно его гиперсенсорной формы, роль бактериальной колонизации уротелия и связанной с ней воспалительной реакции значительно больше, чем представлялось ранее. Хотя многие аспекты связи ГМП и мочевого инфекции еще не ясны, однако уже имеющиеся данные позволяют предположить, что ИНМП играет важную роль в патогенезе гиперсенсорных фенотипов ГМП. Хроническое воспаление представляется ключевым элементом повышения чувствительности сенсорных нервов. В этой связи оправдано совершенствование микробиологической диагностики мочевого инфекции с выполнением расширенных исследований у пациентов с ГМП, особенно рефрактерным к стандартной терапии. Весьма перспективным представляется изучение клинической эффективности включения в комплексную терапию ГМП лекарственных средств с противовоспалительным и иммунотропным действием. Патогенез ГМП является многофакторным, а мочевого инфекция и индуцированное ей воспаление можно отнести к одной из ведущих причин его развития. Это обстоятельство — еще один аргумент в сторону персонализированного и мультимодального подхода к лечению пациентов с ГМП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol Urodyn*. 2002. Vol. 21, N. 2. P. 167–178. doi: 10.1002/nau.10052
2. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur Urol*. 2006. Vol. 50, N. 6. P. 1306–1314. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.0193
3. Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи // *Урологические ведомости*. 2015. Т. 5, № 3. С. 30–34. EDN: VHUCCH doi: 10.17816/uroved5330-3
4. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2007.
5. Sekido N., Hinotsu S., Kawai K., et al. How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study? // *Int J Urol*. 2006. Vol. 13, N. 10. P. 1276–1279. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01558.x
6. Peyronnet B., Mironska E., Chapple C., et al. A Comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: On the way to tailored treatment // *Eur Urol*. 2019. Vol. 75, N. 6. P. 988–1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: И.В. Кузьмин — поиск и анализ литературных данных, написание текста рукописи; М.Н. Слесаревская, В.В. Ромих — поиск и анализ литературных данных, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: I.V. Kuzmin — search and analysis of literary data, writing the text of the manuscript; M.N. Slesarevskaya, V.V. Romikh — search and analysis of literary data, editing the text of the manuscript

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

7. Thurmond P., Yang J.-H., Azadzo K.M. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 310, N. 8. P. F738–F743. doi: 10.1152/ajprenal.00333.201521
8. Pinggera G.-M., Mitterberger M., Steiner E., et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography // *BJU Int*. 2008. Vol. 102, N. 4. P. 470–474. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
9. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Борискин А.Г., и др. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных с гиперактивностью мочевого пузыря // *Нефрология*. 2011. Т. 15, № 1. С. 58–64. EDN: NUDVJN
10. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах // *Урологические ведомости*. 2021. Т. 11, № 3. С. 241–256. EDN: EIDJON doi: 10.17816/uroved70710
11. Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С. Особенности компенсаторно-адаптационных реакций сосудистого русла мочевого пузыря мужчин пожилого и старческого возраста в условиях гиперплазии предстательной железы // *Урологические ведомости*. 2022. Т. 12, № 2. С. 127–135. EDN: WNTMZA doi: 10.17816/uroved108475

12. Chen S.-L., Ng S.-C., Huang Y.-H., Chen G.-D. Are patients with bladder oversensitivity different from those with urodynamically proven detrusor overactivity in female overactive bladder syndrome? // *J Chin Med Assoc.* 2017. Vol. 80, N. 10. P. 644–650. doi: 10.1016/j.jcma.2017.03.009
13. Jafari N.V., Rohn J.L. The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment // *Mucosal Immunol.* 2022. Vol. 15, N. 6. P. 1127–1142. doi: 10.1038/s41385-022-00565-0
14. de Groat W.C., Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. В кн.: Canning B., Spina D., editors. *Sensory nerves. Handbook of experimental pharmacology.* Vol. 194. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. P. 91–138. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_4
15. Spencer N.J., Greenheigh S., Kyloh M., et al. Identifying unique subtypes of spinal afferent nerve endings within the urinary bladder of mice // *J Comp Neurol.* 2018. Vol. 526, N. 4. P. 707–720. doi: 10.1002/cne.24362
16. Li Z., Lin D., Luo C., et al. The expression and function of Piezo channels in bladder // *Bladder (San Franc).* 2023. Vol. 10. ID e21200008. doi: 10.14440/bladder.2023.870
17. Vanneste M., Segal A., Voets T., Everaerts W. Transient receptor potential channels in sensory mechanisms of the lower urinary tract // *Nat Rev Urol.* 2021. Vol. 18, N. 3. P. 139–159. doi: 10.1038/s41585-021-00428-6
18. Reeh P.W., Fischer M.J.M. Nobel somatosensations and pain // *Pflüger Arch — Eur J Physiol.* 2022. Vol. 474, N. 4. P. 405–420. doi: 10.1007/s00424-022-02667-x
19. Coste B., Mathur J., Schmidt M., et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels // *Science.* 2010. Vol. 330, N. 6000. P. 55–60. doi: 10.1126/science.1193270
20. Dalghi M.G., Ruiz W.G., Clayton D.R., et al. Functional roles for PIEZO1 and PIEZO2 in urothelial mechanotransduction and lower urinary tract interoception // *JCI Insight.* 2021. Vol. 6, N. 19. ID e152984. doi: 10.1172/jci.insight.152984
21. Skryma R., Prevarskaya N., Gkika D., Shuba Y. From urgency to frequency: facts and controversies of TRPs in the lower urinary tract // *Nat Rev Urol.* 2011. Vol. 8, N. 11. P. 617–630. doi: 10.1038/nrurol.2011.14
22. Miyamoto T., Mochizuki T., Nakagomi H., et al. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in urothelial cell cultures // *J Biol Chem.* 2014. Vol. 289, N. 23. P. 16565–16575. doi: 10.1074/jbc.M113.528638
23. Grundy L., Wyndaele J.J., Hashitani H., et al. How does the lower urinary tract contribute to bladder sensation? ICI-RS2023 // *Neurourol Urodyn.* 2023. In Press. doi: 10.1002/nau.25316
24. Kaplan S.A., Dmochowski R., Cash B.D., et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management // *Int J Clin Pract.* 2013. Vol. 67, N. 3. P. 205–216. doi: 10.1111/ijcp.12028
25. Bunn F., Kirby M., Pinkney E., et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies // *Int J Clin Pract.* 2015. Vol. 69, N. 2. P. 199–217. doi: 10.1111/ijcp.12518
26. Vrijens D., Drossaerts J., van Koevinge G., et al. Affective symptoms and the overactive bladder — a systematic review // *J Psychosom Res.* 2015. Vol. 78, N. 2. P. 95–108. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.019
27. Yoshimura N., Ogawa T., Miyazato M., et al. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction // *Korean J Urol.* 2014. Vol. 55, N. 2. P. 81–90. doi: 10.4111/kju.2014.55.2.81
28. Gao Z., Liu Y., Zhang L., et al. Nociceptor neurons are involved in the host response to escherichia coli urinary tract infections // *J Inflamm Res.* 2022. Vol. 15. P. 3337–3353. doi: 10.2147/JIR.S356960
29. Javan Balegh Marand A., Baars C., Heesakkers J., et al. Differences in the urinary microbiome of patients with overactive bladder syndrome with and without detrusor overactivity on urodynamic measurements // *Life (Basel).* 2023. Vol. 13, N. 5. ID 1199. doi: 10.3390/life13051199
30. Pillalamarri N., Shalom D.F., Pilkinton M.L., et al. Inflammatory urinary cytokine expression and quality of life in patients with overactive bladder // *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018. Vol. 24, N. 6. P. 449–453. doi: 10.1097/spv.0000000000000492
31. Farhan B., Chang H., Ahmed A., et al. Characterisation of urinary monocyte chemoattractant protein 1: potential biomarker for patients with overactive bladder // *Arab J Urol.* 2019. Vol. 17, N. 1. P. 58–60. doi: 10.1080/2090598x.2019.1589932
32. Ghoniem G., Farhan B., Csuka D., Zaldivar F. Potential role of monocyte chemoattractant protein-1 in monitoring disease progression and response to treatment in overactive bladder patients // *Int Neurourol J.* 2020. Vol. 24, N. 4. P. 341–348. doi: 10.5213/inj.2040366.183
33. Kullmann F.A., Clayton D.R., Ruiz W.G., et al. Urothelial proliferation and regeneration after spinal cord injury // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017. Vol. 313, N. 1. P. F85–F102. doi: 10.1152/ajprenal.00592.2016
34. Butler D.S.C., Ambite I., Nagy K., et al. Neuroepithelial control of mucosal inflammation in acute cystitis // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N. 1. ID 11015. doi: 10.1038/s41598-018-28634-0
35. Sun Y., Chai T.C. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006. Vol. 290, N. 1. P. C27–C34. doi: 10.1152/ajpcell.00552.2004
36. Stenqvist J., Winder M., Carlsson T., et al. Urothelial acetylcholine involvement in ATP-induced contractile responses of the rat urinary bladder // *Eur J Pharmacol.* 2017. Vol. 809. P. 253–260. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.023
37. Grundy L., Chess-Williams R., Brierley S.M., et al. NKA enhances bladder-afferent mechanosensitivity via urothelial and detrusor activation // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018. Vol. 315, N. 4. P. F1174–F1185. doi: 10.1152/ajprenal.00106.2018
38. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение // *Урологические ведомости.* 2021. Т. 11, № 3. С. 195–204. EDN: BDUFWQ doi: 10.17816/uroved81948
39. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека — новая парадигма в медицине // *Урология.* 2014. № 5. С. 48–52. EDN: TFD0IP
40. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жумадиллаев К.Г., и др. Микробиом и микробиота мочи: современные представления и гендерные особенности // *Урологические ведомости.* 2022. Т. 12, № 2. С. 157–165. EDN: VOVNVA doi: 10.17816/uroved109278
41. Ackerman A.L., Chai T.C. The bladder is not sterile: an update on the urinary microbiome // *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2019. Vol. 14, N. 4. P. 331–341. doi: 10.1007/s11884-019-00543-6
42. Kass E.H. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic // *AMA Arch Intern Med.* 1957. Vol. 100, N. 5. P. 709–714. doi: 10.1001/archinte.1957.00260110025004

43. Перепанова 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. Москва, 2022. 126 с.
44. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F., et al. EAU Guideline of urological infections. European Association of Urology, 2022.
45. Kshatriya R., Sathiananthamoorthy S., Ismail S., et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms // *J Clin Microbiol.* 2013. Vol. 51, N. 7. P. 2054–2062. doi: 10.1128/jcm.03314-12
46. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B., et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence // *MBio.* 2014. Vol. 5, N. 4. ID e01283–14. doi: 10.1128/mBio.01283-14
47. Gill K., Horsley H., Swamy S., et al. A prospective observational study of urinary cytokines and inflammatory response in patients with overactive bladder syndrome // *BMC Urol.* 2021. Vol. 21, N. 1. ID 39. doi: 10.1186/s12894-021-00809-4
48. Thomas-White K.J., Hilt E.E., Fok C., et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota // *Int Urogynecol J.* 2016. Vol. 27. P. 723–733. doi: 10.1007/s00192-015-2847-x
49. Khan Z., Healey G.D., Paravati R., et al. Chronic urinary infection in overactive bladder syndrome: a prospective, blinded case control study // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. Vol. 11. ID 752275. doi: 10.3389/fcimb.2021.752275
50. Cheng Y., Chen Z., Gawthorne J.A., et al. Detection of intracellular bacteria in exfoliated urothelial cells from women with urge incontinence // *Pathog Dis.* 2016. Vol. 74, N. 7. ID ftw067. doi: 10.1093/femspd/ftw067
51. Justice S.S., Hunstad D.A., Seed P.C., Hultgren S.J. Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection // *PNAS USA.* 2006. Vol. 103, N. 52. P. 19884–19889. doi: 10.1073/pnas.0606329104
52. Ognenovska S., Chen Z., Mukerjee C., et al. Bacterial colonization of bladder urothelial cells in women with refractory detrusor overactivity: the effects of antibiotic therapy // *Pathog Dis.* 2021. Vol. 79, N. 6. ID ftab031. doi: 10.1093/femspd/ftab031
53. Mansfield K.J., Chen Z., Moore K.H., Grundy L. Urinary tract infection in overactive bladder: An update on pathophysiological mechanisms // *Front Physiol.* 2022. Vol. 13. ID 886782. doi: 10.3389/fphys.2022.886782
54. Gill K., Kang R., Sathiananthamoorthy S., et al. A blinded observational cohort study of the Microbiological Ecology Associated with pyuria and overactive bladder symptoms // *Int Urogynecol J.* 2018. Vol. 29, N. 10. P. 1493–1500. doi: 10.1007/s00192-018-3558-x
55. Grundy L., Caldwell A., Lumsden A., et al. Experimentally induced bladder permeability evokes bladder afferent hypersensitivity in the absence of inflammation // *Front Neurosci.* 2020. Vol. 14. ID 590871. doi: 10.3389/fnins.2020.590871
56. Brierley S.M., Goh K.G.K., Sullivan M.J., et al. Innate immune response to bacterial urinary tract infection sensitises high-threshold bladder afferents and recruits silent nociceptors // *Pain.* 2020. Vol. 161, N. 1. P. 202–210. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001692
57. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021. Т. 5, № 5. С. 273–279. EDN: WABDWM doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
58. Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK Experience // *BJU Int.* 2012. Vol. 110, N. 11. P. 1767–1774. doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11023.x
59. Kim T.H., Lee K.-S. Persistence and compliance with medication management in the treatment of overactive bladder // *Investig Clin Urol.* 2016. Vol. 57, N. 2. P. 84–93. doi: 10.4111/icu.2016.57.2.84
60. Yeowell G., Smith P., Nazir J., et al. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review // *BMJ Open.* 2018. Vol. 8, N. 11. ID e021889. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021889
61. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., и др. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность // *Урологические ведомости.* 2022. Т. 12, № 1. С. 71–84. EDN: OYTVRD doi: 10.17816/uroved104335
62. Kim A., Lee K.-S., Kim T.B., et al. Incidence and risk factors of recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuation of successful medical treatment // *Investig Clin Urol.* 2017. Vol. 58, N. 1. P. 42–47. doi: 10.4111/icu.2017.58.1.42
63. Morris A.R., Westbrook J.I., Moore K.H. A longitudinal study over 5 to 10 years of clinical outcomes in women with idiopathic detrusor overactivity // *BJOG. Int J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 115, N. 2. P. 239–246. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01527.x
64. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты // *Клиническая геронтология.* 2021. Т. 27, № 11–12. С. 21–34. EDN: ZHMMTR doi: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
65. Кузьмин И.В. Персонализированный подход к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря // *Урологические ведомости.* 2023. Т. 13, № 3. С. 267–282. EDN: XJVYUG doi: 10.17816/uroved569404
66. Tsubouchi K., Arima H., Abe M., et al. Effect of pharmacotherapy for overactive bladder on the incidence of and factors related to urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis // *J Urol.* 2023. Vol. 209, N. 4. P. 665–674. doi: 10.1097/JU.0000000000003209
67. Kshatriya R.K., Brackenridge A., Horsley L., et al. The antibiotic treatment of OAB cohort. 36th Annual IUGA Meeting, Lisbon, Portugal, 28 June – 2 July 2011 // *Int Urogynecol J.* 2011. Vol. 22, N. 1. P. 1–195. doi: 10.1007/s00192-011-1434-z
68. Vijaya G., Cartwright R., Derpapas A., et al. Changes in nerve growth factor level and symptom severity following antibiotic treatment for refractory overactive bladder // *Int Urogynecol J.* 2013. Vol. 24, N. 9. P. 1523–1528. doi: 10.1007/s00192-012-2038-y
69. Chen Z., Moore K.H., Mansfield K.J., et al. Effect of antibiotics on urine leakage in women with refractory detrusor overactivity: A phase IIb randomized trial // *Neurourol Urodynamics.* 2021. Vol. 40, N. 1. P. 158–167. doi: 10.1002/nau.24525
70. Chen Z., Ognenovska S., Sluyter R., et al. Urinary cytokines in women with refractory detrusor overactivity: A longitudinal study of rotating antibiotic versus placebo treatment // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N. 3. ID e0247861. doi: 10.1371/journal.pone.0247861
71. Moore M., Trill J., Simpson C., et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a Factorial randomized trial // *Clin Microbiol Infect.* 2019. Vol. 25, N. 8. P. 973–980. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.011
72. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A., et al. Alternative therapeutic options to antibiotics for the treatment of urinary tract infections // *Front Microbiol.* 2020. Vol. 11. ID 1509. doi: 10.3389/fmicb.2020.01509

- 73.** Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., и др. Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин // Урологические ведомости. 2022. Т. 12, № 1. С. 13–20. EDN: XEEZQJ doi: 10.17816/uroved84084
- 74.** Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., и др. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты // Урология. 2022. № 6. С. 47–55. EDN: PNFBXD doi: 10.18565/urology.2022.6.47-55
- 75.** Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей // Урология. 2021. № 3. С. 5–12. EDN: RAHHLU doi: 10.18565/urology.2021.3:5-12
- 76.** Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Инфекция нижних мочевыводящих путей: новые возможности фитотерапии // Урология. 2022. № 2. С. 103–112. EDN: JFVFCF doi: 10.18565/urology.2022.2.103-112
- 77.** Cardozo L.D., Stanton S.L. A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability // *J Urol*. 1980. Vol. 123, N. 3. P. 399–401. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55955-8
- 78.** Delaere K.P.J., Debruyne F.M.J., Moonen W.A. The Use of Indomethacin in the treatment of idiopathic bladder instability // *Urol Int*. 1981. Vol. 36, N. 2. P. 124–127. doi: 10.1159/000280402
- 79.** Kuhn H.W., Hreha T.N., Hunstad D.A. Immune defenses in the urinary tract // *Trends Immunol*. 2023. Vol. 44, N. 9. P. 701–711. doi: 10.1016/j.it.2023.07.001
- 80.** Klein Wolterink R.G.J., Wu G.S., Chiu I.M., Veiga-Fernandes H. Neuroimmune Interactions in peripheral organs // *Annu Rev Neurosci*. 2022. Vol. 45. P. 339–360. doi: 10.1146/annurev-neuro-111020-105359
- 81.** Rosenthal M. Effect of a bacterial extract on cellular and humoral immune responses in humans // *J Immunopharmacol*. 1986. Vol. 8, N. 3. P. 315–325. doi: 10.3109/08923978609026492
- 82.** Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent tract infections with immunoactive *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies // *Int J Antimicrob Agents*. 2002. Vol. 19, N. 9. P. 451–456. doi: 10.1016/S0924-8579(02)00106-1
- 83.** Naber K.G., Cho Y.-H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // *Int J Antimicrob Agents*. 2009. Vol. 33, N. 2. P. 111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
- 84.** Brodie A., El-Taji O., Jour I., et al. A Retrospective study of immunotherapy treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for prophylaxis of recurrent urinary tract infections // *Curr Urol*. 2020. Vol. 14, N. 3. P. 130–134. doi: 10.1159/000499248
- 85.** Лоран О.Б., Коган М.И., Синякова Л.А., и др. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Результаты проспективной наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Цефорал® Солютаб® и Уро-Ваксом® у пациенток с рецидивирующими неосложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей (FLORA) // Урология. 2015. № 4. С. 11–18. EDN: UMTAPX
- 86.** Ермакова Е.И. Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 129–134. EDN: UHPWOP doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134
- 87.** Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review // *Eur Urol Focus*. 2020. Vol. 6, N. 3. P. 593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002
- 88.** Ахматова Н.К., Хоменков В.Г., Волкова Е.В., и др. Бактериальные лизаты *Escherichia coli* стимулируют продукцию дефенсинов нейтрофилами периферической крови // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 4. С. 50–55. EDN: ZRJDJLJ doi: 10.36233/0372-9311-2016-4-50-55

REFERENCES

- 1.** Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167–178. doi: 10.1002/nau.10052
- 2.** Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306–1314. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.0193
- 3.** Kuzmin IV. Epidemiological aspects of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2015;5(3):30–34. EDN: VHUCCH doi: 10.17816/uroved5330-3
- 4.** Kuzmin IV. *Pathogenesis, clinical course and treatment of overactive bladder* [dissertation]. Saint Petersburg, 2007. (In Russ.)
- 5.** Sekido N, Hinotsu S, Kawai K, et al. How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study? *Int J Urol*. 2006;13(10):1276–1279. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01558.x
- 6.** Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: On the way to tailored treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988–1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
- 7.** Thurmond P, Yang J-H, Azadzi KM. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(8):F738–F743. doi: 10.1152/ajprenal.00333.201521
- 8.** Pinggera G-M, Mitterberger M, Steiner E, et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. *BJU Int*. 2008;102(4):470–474. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07587.x
- 9.** Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Boriskin AG, et al. Correction of microcirculatory disorders in patients with overactive bladder. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2011;15(1):58–64. EDN: NUDVJN
- 10.** Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(3):241–256. EDN: EIDJOH doi: 10.17816/uroved70710
- 11.** Shormanov IS, Kulikov SV, Solovyov AS. Features of compensatory and adaptive reactions of the vascular bed of the bladder of elderly and senile men with prostatic hyperplasia. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(2):127–135. EDN: WNTMZA doi: 10.17816/uroved108475
- 12.** Chen S-L, Ng S-C, Huang Y-H, Chen G-D. Are patients with bladder oversensitivity different from those with urodynamically proven

- detrusor overactivity in female overactive bladder syndrome? *J Chin Med Assoc.* 2017;80(10):644–650. doi: 10.1016/j.jcma.2017.03.009
13. Jafari NV, Rohn JL. The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment. *Mucosal Immunol.* 2022;15(6):1127–1142. doi: 10.1038/s41385-022-00565-0
14. de Groat WC, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. In: Canning B, Spina D, editors. *Sensory nerves. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 194.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. P. 91–138. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_4
15. Spencer NJ, Greenheigh S, Kyooh M, et al. Identifying unique subtypes of spinal afferent nerve endings within the urinary bladder of mice. *J Comp Neurol.* 2018;526(4):707–720. doi: 10.1002/cne.24362
16. Li Z, Lin D, Luo C, et al. The expression and function of Piezo channels in bladder. *Bladder (San Franc).* 2023;10:e21200008. doi: 10.14440/bladder.2023.870
17. Vanneste M, Segal A, Voets T, Everaerts W. Transient receptor potential channels in sensory mechanisms of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol.* 2021;18(3):139–159. doi: 10.1038/s41585-021-00428-6
18. Reeh PW, Fischer MJM. Nobel somatosensations and pain. *Pflugers Arch – Eur J Physiol.* 2022;474(4):405–420. doi: 10.1007/s00424-022-02667-x
19. Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science.* 2010;330(6000):55–60. doi: 10.1126/science.1193270
20. Dalghi MG, Ruiz WG, Clayton DR, et al. Functional roles for PIEZO1 and PIEZO2 in urothelial mechanotransduction and lower urinary tract interoception. *JCI Insight.* 2021;6(19):e152984. doi: 10.1172/jci.insight.152984
21. Skryma R, Prevarskaya N, Gkika D, Shuba Y. From urgency to frequency: facts and controversies of TRPs in the lower urinary tract. *Nat Rev Urol.* 2011;8(11):617–630. doi: 10.1038/nrurol.2011.14
22. Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, et al. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺ Influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem.* 2014;289(23):16565–16575. doi: 10.1074/jbc.M113.528638
23. Grundy L, Wyndaele JJ, Hashitani H, et al. How does the lower urinary tract contribute to bladder sensation? ICI-RS2023. *NeuroUrol Urodyn.* 2023; In Press. doi: 10.1002/nau.25316
24. Kaplan SA, Dmochowski R, Cash BD, et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *Int J Clin Pract.* 2013;67(3):205–216. doi: 10.1111/ijcp.12028
25. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2015;69(2):199–217. doi: 10.1111/ijcp.12518
26. Vrijens D, Drossaerts J, van Koeveringe G, et al. Affective symptoms and the overactive bladder — a systematic review. *J Psychosom Res.* 2015;78(2):95–108. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.019
27. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, et al. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. *Korean J Urol.* 2014;55(2):81–90. doi: 10.4111/kju.2014.55.2.81
28. Gao Z, Liu Y, Zhang L, et al. Nociceptor neurons are involved in the host response to escherichia coli urinary tract infections. *J Inflamm Res.* 2022;15:3337–3353. doi: 10.2147/JIR.S356960
29. Javan Balegh Marand A, Baars C, Heesakkers J, et al. Differences in the urinary microbiome of patients with overactive bladder syndrome with and without detrusor overactivity on urodynamic measurements. *Life (Basel).* 2023;13(5):1199. doi: 10.3390/life13051199
30. Pillalamarri N, Shalom DF, Pilkinton ML, et al. Inflammatory urinary cytokine expression and quality of life in patients with overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018;24(6):449–453. doi: 10.1097/spv.0000000000000492
31. Farhan B, Chang H, Ahmed A, et al. Characterisation of urinary monocyte chemoattractant protein 1: potential biomarker for patients with overactive bladder. *Arab J Urol.* 2019;17(1):58–60. doi: 10.1080/2090598x.2019.1589932
32. Ghoniem G, Farhan B, Csuka D, Zaldivar F. Potential role of monocyte chemoattractant protein-1 in monitoring disease progression and response to treatment in overactive bladder patients. *Int Neurourol J.* 2020;24(4):341–348. doi: 10.5213/inj.2040366.183
33. Kullmann FA, Clayton DR, Ruiz WG, et al. Urothelial proliferation and regeneration after spinal cord injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(1):F85–F102. doi: 10.1152/ajprenal.00592.2016
34. Butler DSC, Ambite I, Nagy K, et al. Neuroepithelial control of mucosal inflammation in acute cystitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):11015. doi: 10.1038/s41598-018-28634-0
35. Sun Y, Chai TC. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290(1):C27–C34. doi: 10.1152/ajpcell.00552.2004
36. Stenqvist J, Winder M, Carlsson T, et al. Urothelial acetylcholine involvement in ATP-induced contractile responses of the rat urinary bladder. *Eur J Pharmacol.* 2017;809:253–260. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.023
37. Grundy L, Chess-Williams R, Brierley SM, et al. NKA enhances bladder-afferent mechanosensitivity via urothelial and detrusor activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(4):F1174–F1185. doi: 10.1152/ajprenal.00106.2018
38. Slesarevskaya MN, Ignashov YA, Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urology reports (St. Petersburg).* 2021;11(3):195–204. EDN: BDUFWQ doi: 10.17816/uroved81948
39. Kogan MI, Naboka YuL, Ibishev KhS, Gudima IA. Unsterile urine in health human — new paradigm in medicine. *Urologiia.* 2014;(5):48–52. EDN: TFD0IP
40. Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Zhumadillayev KG, et al. Microbiome and urine microbiota: modern concepts and gender features. *Urology reports (St. Petersburg).* 2022;12(2):157–165. EDN: VOVNVA doi: 10.17816/uroved109278
41. Ackerman AL, Chai TC. The bladder is not sterile: an update on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2019;14(4):331–341. doi: 10.1007/s11884-019-00543-6
42. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med.* 1957;100(5):709–714. doi: 10.1001/archinte.1957.00260110025004
43. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, et al. *Antimicrobial therapy and prophylaxis of kidney, urinary tract and male genital infections. Federal clinical recommendations.* Moscow, 2022. 126 p. (In Russ.)
44. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. *EAU Guideline of urological infections.* European Association of Urology, 2022.
45. Kshatriya R, Sathiananthamoorthy S, Ismail S, et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2054–2062. doi: 10.1128/jcm.03314-12

46. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio*. 2014;5(4):e01283–14. doi: 10.1128/mBio.01283-14
47. Gill K, Horsley H, Swamy S, et al. A prospective observational study of urinary cytokines and inflammatory response in patients with overactive bladder syndrome. *BMC Urol*. 2021;21(1):39. doi: 10.1186/s12894-021-00809-4
48. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016;27:723–733. doi: 10.1007/s00192-015-2847-x
49. Khan Z, Healey GD, Paravati R, et al. Chronic urinary infection in overactive bladder syndrome: a prospective, blinded case control study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:752275. doi: 10.3389/fcimb.2021.752275
50. Cheng Y, Chen Z, Gawthorne JA, et al. Detection of intracellular bacteria in exfoliated urothelial cells from women with urge incontinence. *Pathog Dis*. 2016;74(7):ftw067. doi: 10.1093/femspd/ftw067
51. Justice SS, Hunstad DA, Seed PC, Hultgren SJ. Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection. *PNAS USA*. 2006;103(52):19884–19889. doi: 10.1073/pnas.0606329104
52. Ognenovska S, Chen Z, Mukerjee C, et al. Bacterial colonization of bladder urothelial cells in women with refractory detrusor overactivity: the effects of antibiotic therapy. *Pathog Dis*. 2021;79(6):ftab031. doi: 10.1093/femspd/ftab031
53. Mansfield KJ, Chen Z, Moore KH, Grundy L. Urinary tract infection in overactive bladder: An update on pathophysiological mechanisms. *Front Physiol*. 2022;13:886782. doi: 10.3389/fphys.2022.886782
54. Gill K, Kang R, Sathiananthamoorthy S, et al. A blinded observational cohort study of the Microbiological Ecology Associated with pyuria and overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J*. 2018;29(10):1493–1500. doi: 10.1007/s00192-018-3558-x
55. Grundy L, Caldwell A, Lumsden A, et al. Experimentally induced bladder permeability evokes bladder afferent hypersensitivity in the absence of inflammation. *Front Neurosci*. 2020;14:590871. doi: 10.3389/fnins.2020.590871
56. Brierley SM, Goh KGK, Sullivan MJ, et al. Innate immune response to bacterial urinary tract infection sensitises high-threshold bladder afferents and recruits silent nociceptors. *Pain*. 2020;161(1):202–210. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001692
57. Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian medical inquiry*. 2021;5(5):273–279. EDN: WABDWM doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
58. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK Experience. *BJU Int*. 2012;110(11):1767–1774. doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11023.x
59. Kim TH, Lee K-S. Persistence and compliance with medication management in the treatment of overactive bladder. *Investig Clin Urol*. 2016;57(2):84–93. doi: 10.4111/icu.2016.57.2.84
60. Yeowell G, Smith P, Nazir J, et al. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2018;8(11):e021889. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021889
61. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Amdiy RE, et al. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):71–84. EDN: OYTVRD doi: 10.17816/uroved104335
62. Kim A, Lee K-S, Kim TB, et al. Incidence and risk factors of recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuation of successful medical treatment. *Investig Clin Urol*. 2017;58(1):42–47. doi: 10.4111/icu.2017.58.1.42
63. Morris AR, Westbrook JI, Moore KH. A longitudinal study over 5 to 10 years of clinical outcomes in women with idiopathic detrusor overactivity. *BJOG. Int J Obstet Gynecol*. 2008;115(2):239–246. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01527.x
64. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clinical gerontology*. 2021;27(11–12):21–34. EDN: ZHMMTR doi: 10.26347/1607-2499202111-12021-034
65. Kuzmin IV. Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):267–282. EDN: XJYVUG doi: 10.17816/uroved569404
66. Tsubouchi K, Arima H, Abe M, et al. Effect of pharmacotherapy for overactive bladder on the incidence of and factors related to urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2023;209(4):665–674. doi: 10.1097/JU.0000000000003209
67. Kshatriya RK, Brackenridge A, Horsley L, et al. The antibiotic treatment of OAB cohort. 36th Annual IUGA Meeting, Lisbon, Portugal, 28 June – 2 July 2011. *Int Urogynecol J*. 2011;22(1):1–195. doi: 10.1007/s00192-011-1434-z
68. Vijaya G, Cartwright R, Derpapas A, et al. Changes in nerve growth factor level and symptom severity following antibiotic treatment for refractory overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2013;24(9):1523–1528. doi: 10.1007/s00192-012-2038-y
69. Chen Z, Moore KH, Mansfield KJ, et al. Effect of antibiotics on urine leakage in women with refractory detrusor overactivity: A phase IIb randomized trial. *Neurourol Urodynamics*. 2021;40(1):158–167. doi: 10.1002/nau.24525
70. Chen Z, Ognenovska S, Sluyter R, et al. Urinary cytokines in women with refractory detrusor overactivity: A longitudinal study of rotating antibiotic versus placebo treatment. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247861. doi: 10.1371/journal.pone.0247861
71. Moore M, Trill J, Simpson C, et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a Factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(8):973–980. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.011
72. 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
73. Shormanov IS, Solovyov AS, Chirkov IA, et al. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):13–20. EDN: XEEZQJ doi: 10.17816/uroved84084
74. Kulchavenya EV, Neymark AI, Tcukanov AYU, et al. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urologija*. 2022;(6):47–55. EDN: PNFBXD doi: 10.18565/urology.2022.6.47-55
75. Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Al-Shukri SH. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologija*. 2021;(3):5–12. EDN: RAHHLU doi: 10.18565/urology.2021.3.5-12
76. Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Al-Shukri SH. Infection of the lower urinary tract: new possibilities of herbal medicine. *Urologija*. 2022;(2):103–112. EDN: JFVFCF doi: 10.18565/urology.2022.2.103-112
77. Cardozo LD, Stanton SL. A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability. *J Urol*. 1980;123(3):399–401. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55955-8

- 78.** Delaere KPJ, Debruyne FMJ, Moonen WA. The Use of Indomethacin in the treatment of idiopathic bladder instability. *Urol Int.* 1981;36(2):124–127. doi: 10.1159/000280402
- 79.** Kuhn HW, Hreha TN, Hunstad DA. Immune defenses in the urinary tract. *Trends Immunol.* 2023;44(9):701–711. doi: 10.1016/j.it.2023.07.001
- 80.** Klein Wolterink RGJ, Wu GS, Chiu IM, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune Interactions in peripheral organs. *Annu Rev Neurosci.* 2022;45:339–360. doi: 10.1146/annurev-neuro-111020-105359
- 81.** Rosenthal M. Effect of a bacterial extract on cellular and humoral immune responses in humans. *J Immunopharmacol.* 1986;8(3):315–325. doi: 10.3109/08923978609026492
- 82.** Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent tract infections with immunoactive *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(9):451–456. doi: 10.1016/S0924-8579(02)00106-1
- 83.** Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111–119. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011
- 84.** Brodie A, El-Taji O, Jour I, et al. A Retrospective study of immunotherapy treatment with Uro-Vaxom (OM-89®) for prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol.* 2020;14(3):130–134. doi: 10.1159/000499248
- 85.** Loran OB, Kogan MI, Sinjakova LA, et al. Rational therapy for recurrent infections of the lower urinary tract. The results of a prospective observational program to assess the effectiveness and safety of Ceforal®, Solutab® and Uro-Vaksom® in patients with recurrent uncomplicated lower urinary tract infections (FLORA). *Urologija.* 2015;(4):11–18. EDN: UMTAPX
- 86.** Ermakova EI. The role of vaccine prophylaxis in the treatment of recurrent urinary tract infections in menopausal women. *Medical Council.* 2021;(4):129–134. EDN: UHPWOP doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-129-134
- 87.** Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):593–604. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.002
- 88.** Akhmatova NK, Khomenkov VG, Volkova EV, et al. Bacterial lysates of *Escherichia coli* stimulate production of defensins by peripheral blood neutrophils. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2016;(4):50–55. EDN: ZRJD LJ doi: 10.36233/0372-9311-2016-4-50-55

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Валентинович Кузьмин**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-7724-7832; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus Author ID: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Мargarita Николаевна Слесаревская, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-4911-6018; eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus Author ID: 57196117211; e-mail: mns-1971@yandex.ru

Виктория Валерьевна Ромих; ORCID: 0000-0003-3342-7281; eLibrary SPIN: 7761-0372; e-mail: vromikh@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Igor V. Kuzmin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-7724-7832; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus Author ID: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Margarita N. Slesarevskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4911-6018; eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus Author ID: 57196117211; e-mail: mns-1971@yandex.ru

Victoria V. Romikh; MD, ORCID: 0000-0003-3342-7281; eLibrary SPIN: 7761-0372; e-mail: vromikh@yandex.ru