

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

Научная статья

Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин

И.С. Шорманов¹, А.С. Соловьев¹, И.А. Чирков¹, Д.Н. Щедров², С.С. Красняк³, И.А. Шадеркин⁴¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;² Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия;³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия;⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность. Рецидивирующий цистит — распространенная форма инфекций мочевых путей. В лечении пациентов с данным заболеванием используют, как правило, антибактериальные препараты. При этом существуют растительные компоненты, которые могут стать достойной заменой антибиотикотерапии.

Цель — оценить эффективность и безопасность биологически активного комплекса Цисталис, содержащего D-маннозу, экстракт виноградных косточек и экстракт толокнянки обыкновенной, в лечении и профилактике рецидивирующего цистита у женщин.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 женщин с рецидивирующим циститом. Все пациентки анкетированы при помощи шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS). Был выполнен общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи. Пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек в каждой. В 1-й группе применяли стандартную антибактериальную терапию обострения цистита в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи с последующим наблюдением в течение 6 мес. Пациентки 2-й группы вместо антибактериальной терапии получали биологически активный комплекс Цисталис по одной капсуле (350 мг) 2 раза в день в течение 3 мес. с последующим наблюдением в течение 3 мес.

Результаты. До начала лечения в 1-й группе *Escherichia coli* была выявлена у 26 пациенток (86,7 %), во 2-й группе — у 28 (93,3 %) пациенток. При повторном визите через 30 дней после первичного обследования сумма баллов по шкале ACSS у больных 1-й группы уменьшилась с $6,6 \pm 1,4$ до $0,03 \pm 0,18$ балла ($p < 0,001$), во 2-й группе — с $6,4 \pm 1,3$ до 0 ($p < 0,001$). Сумма баллов по домену «Качество жизни» (Quality of Life, QoL) у представительниц 1-й группы уменьшилась с $6,3 \pm 1,3$ до 0 ($p < 0,001$), а во 2-й группе — с $5,6 \pm 1,0$ так же до 0 ($p < 0,001$). У пациенток обеих групп достоверно снизилось содержание лейкоцитов и эритроцитов в моче. На протяжении шестимесячного периода наблюдения у больных 1-й группы зарегистрировано 8 рецидивов инфекции мочевых путей, у больных 2-й группы — только 2 рецидива. Вероятность развития рецидива цистита во 2-й группе оказалась достоверно ниже, чем у больных 1-й группы ($\chi^2 = 4,603$, $p = 0,032$).

Выводы. Анализ результатов проведенного исследования показал высокую эффективность применения комплекса Цисталис для лечения пациентов с циститом и профилактики его рецидивов.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит; D-манноза; экстракт виноградных косточек; олигомерные проантоцианидины; экстракт толокнянки; арбутин; Цисталис.

Как цитировать:

Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Шадеркин И.А. 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. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

Research Article

Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women

Igor S. Shormanov¹, Andrey S. Solovyov¹, Ivan A. Chirkov¹, Dmitry N. Shchedrov²,
Stepan S. Krasnyak³, Igor A. Shaderkin⁴

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

² Regional Pediatric Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia;

³ Research Institute of Urology and Interventional Radiology after named N.A. Lopatkin – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: Recurrent cystitis is a common form of urinary tract infections. In the treatment of this disease antibacterial drugs are usually used. At the same time, there are plant components that can be a worthy substitute for antibiotic therapy.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of the biologically active complex Cystalis, containing D-mannose, grape seed extract and bearberry extract, in the treatment and prevention of recurrent cystitis in women.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 women with recurrent cystitis. All patients answered the Acute Cystitis Symptom Scale (ACSS). The patients were divided into 2 groups of 30 people each. Patients of the 1st group received standard antibiotic therapy for recurrence of cystitis in accordance with the results of bacteriological examination of urine, followed by observation for 6 months. Patients of the second group instead of antibiotic therapy received the biologically active complex Cystalis one capsule (350 mg) 2 times a day for 3 months, followed by observation for 3 months.

RESULTS: Before the start of treatment *Escherichia coli* was detected in 26 patients (86.7%) in the 1st group and in 28 (93.3%) patients in the 2nd group. At a follow-up visit 30 days after the initial examination the total score on the ACSS scale in patients of the 1st group decreased from 6.6 ± 1.4 to 0.03 ± 0.18 points ($p < 0.001$), in patients of the 2nd group – from 6.4 ± 1.3 to 0 ($p < 0.001$). The sum of scores in the Quality of Life (QoL) domain in the representatives of the 1st group decreased from 6.3 ± 1.3 to 0 ($p < 0.001$), and in the 2nd group decreased from 5.6 ± 1.0 also to 0 ($p < 0.001$). In patients of both groups, the level of leukocytes and erythrocytes in the urine significantly decreased. During the 6-month follow-up period 8 recurrences of UTIs were registered in patients of the 1st group, and only 2 recurrences in patients of the 2nd group. The probability of developing a recurrence of cystitis in patients of the 2nd group was significantly lower than in patients of the 1st group ($\chi^2 = 4.603$, $p = 0.032$).

CONCLUSIONS: An analysis of the results of the study showed the high efficiency of using the Cystalis complex for the treatment of cystitis and the prevention of its recurrence.

Keywords: recurrent cystitis; D-mannose; grape seed extract; oligomeric proanthocyanidins; bearberry extract; arbutin; Cystalis.

To cite this article:

Shormanov IS, Solovyov AS, Chirkov IA, Shchedrov DN, Krasnyak SS, Shaderkin IA. 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. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

Received: 21.12.2021

Accepted: 20.03.2022

Published: 30.03.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известные с древних времен инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — это наиболее распространенные бактериальные инфекции у человека. Вероятность развития ИМП у женщин в течение жизни достигает 40 %. Риск заболевания в течение года у взрослой женщины составляет 3 % [1], причем 44 % переболевших в последующие 12 мес. переносят рецидив ИМП [2]. Количество госпитализаций по поводу ИМП в России ежегодно составляет более 300 тыс., а количество зарегистрированных случаев острого цистита — от 26 000 000 до 37 000 000 [3]. У женщин циститы возникают значительно чаще, чем у мужчин. Это связано с анатомическими особенностями мочевыводящих путей (короткая и широкая уретра), большим количеством желез и близостью уретры к анусу и влагалищу [4]. Факторами риска развития цистита становятся активная половая жизнь, отягощенный семейный анамнез, использование спермицидов. Установлено, что при развитии симптомов острого цистита более половины женщин не обращались за медицинской помощью [5].

В 75–90 % случаев цистит вызывают уропатогенные штаммы *Escherichia coli*. Реже возбудителями являются *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Важным фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* является их способность к адгезии к уротелию с помощью особых биомолекул-адгезинов — фимбрий типа S, L, пили 1-го типа, O- и K-антигенов полисахаридной капсулы микроба, а также P-фимбрии (Pyelonephritis-Associated Pili, PAP) и адгезина FimH. Проникновение уропатогенов в мочевыводящие пути происходит восходящим, реже нисходящим (гематогенным) путем. Для лечения таких пациенток назначают консервативную терапию, чаще всего антибактериальные препараты. Перспективным направлением в лечении хронического рецидивирующего цистита является фитотерапия.

Простой углевод D-манноза в последние годы активно используют в качестве альтернативы антибиотикотерапии при ИМП. Механизм лечебного действия D-маннозы заключается в снижении способности уропатогенной *E. coli* связываться с эпителиальными клетками мочевого пузыря. Так как D-манноза сходна по своей структуре с участком прикрепления уропатогенов к уротелиальным рецепторам, она действует как конкурентный ингибитор бактериальной адгезии. В достаточной концентрации в моче D-манноза вызывает насыщение адгезинов FimH, расположенных на кончиках фимбрий *E. coli*, и препятствует адгезии бактерий [6–8]. Проведенные исследования показали, что применение D-маннозы снижает вероятность развития рецидива ИМП, оказывает значимый эффект в продлении периода ремиссии по сравнению с интермиттирующей антибиотикопрофилактикой, а также

снижает частоту рецидивов даже при кратковременном приеме в течение 2 нед. [9–11]. Еще одним компонентом, который может стать хорошей альтернативой антибиотикопрофилактике ИМП, является экстракт виноградных косточек. Входящие в его состав олигомерные проантоцианидины типа В способны связываться с адгезинами и ингибировать бактериальные ИМП. Терапевтическое действие этих субстратов обусловлено как снижением выработки провоспалительных цитокинов, так и наличием антиоксидантного эффекта [12–14]. Комиссия Е (комиссия экспертов при Министерстве здравоохранения Германии, являющаяся аналогом американской FDA для фитопрепаратов) одобрила экстракт толокнянки обыкновенной в качестве средства для лечения ИМП. Антимикробная активность содержащегося в толокнянке арбутина обусловлена его трансформацией в организме человека в гидрохинон, который оказывает прямое цитотоксическое действие на бактериальные клетки. Более того, арбутин повышает гидрофобность поверхности микробных клеток и тем самым предотвращает адгезию к клеточным стенкам мочевыводящих путей [15–17].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность биологически активного комплекса Цисталис, содержащего D-маннозу, экстракт виноградных косточек и экстракт толокнянки обыкновенной, в лечении и профилактике рецидивирующего цистита у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин в возрасте $32,4 \pm 3,4$ года (27–44 лет) с типичными для цистита жалобами: учащенное болезненное мочеиспускание — у всех 60 (100 %) пациенток, боль в надлобковой области — у 53 (88,3 %), примесь крови в моче — у 46 (76,7 %) пациенток. У всех включенных в исследование женщин был диагностирован хронический (рецидивирующий) цистит. Критерий постановки диагноза — наличие двух обострений ИМП в течение полугода или трех в течение года с наличием клинических и лабораторных признаков цистита. В исследование включали пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, с наличием типичных для цистита жалоб (боль внизу живота, учащенное болезненное мочеиспускание), бактериурией и/или лейкоцитурией в общем анализе мочи, а также положительным результатом бактериологического анализа мочи. В исследование не включались пациентки, нуждающиеся в оперативном лечении, с признаками инфекции верхних мочевых путей, принимающие диуретики, M-холиноблокаторы, α -адреноблокаторы или препараты, непосредственно предназначенные для лечения цистита помимо антибактериальной терапии. Критериями невключения в исследования были также хронический алкоголизм/наркомания, психические заболевания, болезни, передающиеся половым путем, а также неспособность адекватно отвечать на вопросы, заполнять документацию и принимать

исследуемый препарат. Кроме того, критериями невключения были наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата и участие пациента в других клинических исследованиях за последний месяц или в настоящее время. Все включенные в настоящее исследование пациентки подписали информированное согласие на участие в нем.

Все пациентки проходили анкетирование с помощью опросника «Шкала оценки симптомов острого цистита» (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), включавшего домен оценки качества жизни (Quality of Life, QoL). Больным выполняли общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи. Процедуры выполняли при первичном визите, через 30, 90 и 180 дней. Исследуемая когорта пациенток была рандомизирована на 2 группы. Пациентки 1-й группы ($n = 30$) получали антибактериальную терапию согласно результатам посева мочи на бактериальную флору и чувствительности ее к антибиотикам с последующим наблюдением в течение 6 мес. Пациенткам 2-й группы ($n = 30$) назначали биологически активный комплекс Цисталис по одной капсуле (350 мг) 2 раза в сутки в течение 3 мес. с последующим наблюдением в течение 3 мес. Суточная доза (2 капсулы) Цисталиса включала D-маннозу — 480 мг, экстракт виноградных косточек (95 % олигомерных проантоцианидинов) — 105 мг, экстракт толокнянки обыкновенной (стандартизированный по содержанию арбутина 10 %) — 115 мг. Общая длительность наблюдения составила 6 мес.

При включении пациенток в исследование ретроспективно регистрировали число рецидивов ИМП в течение предыдущего года. При контрольных обследованиях в течение и в конце периода наблюдения отмечали частоту и время возникновения обострений цистита и сравнивали с частотой рецидивов до включения в исследование.

Для обработки и анализа материалов исследования были использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Средние значения показателей указывали со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 приведены значения клинических и лабораторных показателей пациенток 1-й и 2-й групп до начала лечения. Необходимо отметить, что по ряду показателей (качество жизни, количество лейкоцитов и эпителиоцитов в моче) у больных двух групп были достоверные различия.

В 1-й группе при бактериологическом исследовании мочи у 26 (86,7 %) пациенток была выявлена *E. coli*, у 3 (10 %) — *Enterococcus* spp., у 1 (3,3 %) — *Staphylococcus* spp. Во 2-й группе *E. coli* выявили у 28 (93,3 %) и *Enterococcus* spp. — у 2 (6,7 %) пациенток. Результаты бактериологического исследования мочи больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2. У всех пациенток в обеих группах на повторном визите результаты посева мочи были отрицательными.

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели у пациенток с рецидивирующим циститом 1-й и 2-й групп до начала лечения ($M \pm \sigma$)

Table 1. Clinical and laboratory parameters in patients with recurrent cystitis of the 1st and 2nd groups before treatment ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа ($n = 30$)	2-я группа ($n = 30$)	p
Возраст, лет	$31,77 \pm 2,61$	$33,03 \pm 3,87$	0,143
ACSS, баллы	$6,6 \pm 1,4$	$6,4 \pm 1,3$	0,710
QoL, баллы	$6,3 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,0$	0,022*
pH мочи	$5,8 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,8$	0,264
Относительная плотность мочи	$1,020 \pm 0,007$	$1,018 \pm 0,009$	0,314
Число эритроцитов в 1 мл мочи	$74,9 \pm 53,6$	$99,2 \pm 39,5$	0,051
Число лейкоцитов в 1 мл мочи	$1617,3 \pm 209,1$	$1838,1 \pm 179,7$	<0,01*
Число эпителиоцитов в 1 мл мочи	$27,7 \pm 15,7$	$75,9 \pm 24,3$	<0,001*

*Различия значений показателей у больных 1-й и 2-й групп статистически значимы.

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования мочи пациенток 1-й и 2-й групп

Table 2. The results of bacteriological examination of urine of patients of the 1st and 2nd groups

Группа	Возбудитель	КОЕ/мл				Всего
		10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	
1-я ($n = 30$)	<i>E. coli</i> , n (%)	3 (11,5)	4 (15,4)	14 (53,8)	5 (19,2)	26
	<i>Enterococcus</i> spp., n (%)	0	1 (33,3)	2 (66,7)	0	3
	<i>Staphylococcus</i> spp., n (%)	0	0	1 (100,0)	0	1
2-я ($n = 30$)	<i>E. coli</i> , n (%)	3 (10,7)	4 (14,3)	17 (60,7)	4 (14,3)	28
	<i>Enterococcus</i> spp., n (%)	0	1 (50,0)	1 (50,0)	0	2

Таблица 3. Динамика клинических и лабораторных показателей у пациенток 1-й и 2-й групп в процессе лечения, $M \pm \sigma$ **Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory parameters in patients of groups 1 and 2 during treatment, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа ($n = 30$)		2-я группа ($n = 30$)	
	до лечения	через 1 мес.	до лечения	через 1 мес.
ACSS, баллы	$6,6 \pm 1,4$	$0,03 \pm 0,18$, $p < 0,001$	$6,4 \pm 1,3$	0, $p < 0,001$
QoL, баллы	$6,3 \pm 1,3$	0, $p < 0,001^*$	$5,6 \pm 1,0$	0, $p < 0,001^*$
pH мочи	$5,8 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,8$, $p = 0,717$	$6,0 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,7$, $p = 0,126$
Относительная плотность мочи	$1,020 \pm 0,007$	$1,015 \pm 0,007$, $p = 0,009^*$	$1,018 \pm 0,009$	$1,017 \pm 0,008$, $p = 0,584$
Число эритроцитов в 1 мл мочи	$74,9 \pm 53,6$	$1,8 \pm 1,8$, $p < 0,001^*$	$99,2 \pm 39,5$	$1,9 \pm 1,9$, $p < 0,001^*$
Число лейкоцитов в 1 мл мочи	$1617,3 \pm 209,1$	$2,1 \pm 2,9$, $p < 0,001^*$	$1838,1 \pm 179,7$	20 ± 45 , $p < 0,001^*$
Число эпителиоцитов в 1 мл мочи	$27,7 \pm 15,7$	$2,1 \pm 2,3$, $p < 0,001^*$	$75,9 \pm 24,3$	$2,7 \pm 3,4$, $p < 0,001^*$

* Различия значений показателей до лечения и через 1 мес. от начала лечения статистически значимы.

На протяжении шестимесячного периода наблюдения в 1-й группе зарегистрировано 8 рецидивов ИМП, во 2-й группе — только 2. Лечение рецидивов проводилось тем же препаратом, как и при первичном обращении. При сравнении вероятности развития рецидива ИМП с помощью логрангового критерия (Logrank test) выявлено достоверное различие между пациентками обеих групп — рецидивы у получавших Цисталис пациенток возникали реже ($\chi^2 = 4,603$, $p = 0,032$) (см. рисунок).

При повторном визите через 30 дней после первичного обследования сумма баллов по шкале ACSS и по домену «Качество жизни» (Quality of Life, QoL) у пациенток в 1-й группе уменьшилась. Кислотность мочи (pH) в течение периода наблюдения в обеих группах достоверно не изменилась ($5,8$ vs $5,7$, $p = 0,137$ в 1-й группе; $6,0$ vs $5,6$, $p = 0,126$ во 2-й группе). Относительная плотность мочи в течение 1 мес. наблюдения в 1-й группе пациенток, получавших антибактериальную терапию, достоверно уменьшилась с $1,020$ до $1,015$ ($p = 0,009$), а у пациенток 2-й группы, получавших Цисталис, достоверно не изменилась ($p = 0,584$). Содержание эритроцитов и уровень лейкоцитов в общем анализе мочи снизилось в обеих группах. Динамика клинических и лабораторных показателей представлена в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение антибактериальных препаратов в лечении хронических, часто рецидивирующих заболеваний, таких как рецидивирующий цистит, сопряжено с увеличением уровня антибиотикорезистентности. Это приводит к уменьшению эффективности терапии и увеличению частоты неблагоприятных побочных реакций и рецидивов заболевания. В этой связи результаты исследований эффективности альтернативной терапии рецидивирующего цистита, включающей высокоактивные растительные

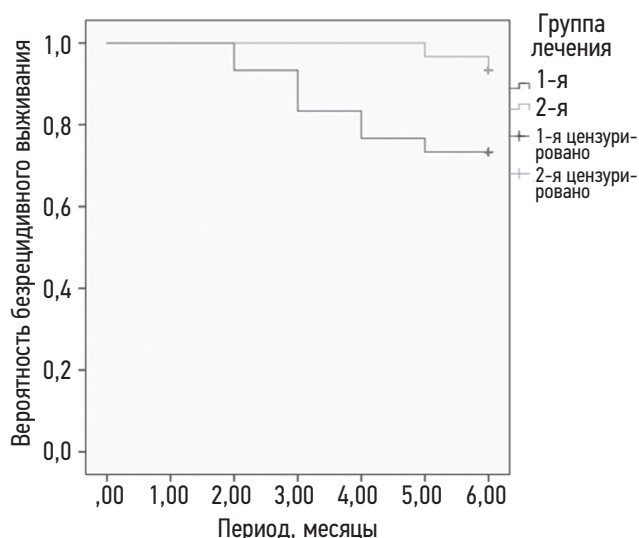


Рисунок. Кривая безрецидивной выживаемости Каплана – Мейера у пациенток 1-й и 2-й групп в течение шестимесячного периода наблюдения

Figure. Kaplan–Meier relapse-free survival curve in patients of the 1st and 2nd groups during the 6-month follow-up period

экстракты и D-маннозу, представляются весьма актуальными. В метаанализе S.M. Lenger и соавт. [18] было показано, что D-манноза обладает защитным противорецидивным действием по сравнению с плацебо и схожа по степени терапевтического эффекта с антибиотиками. Объединенное отношение шансов (odds ratio, OR) развития рецидива ИМП при сравнении D-маннозы с плацебо составило $0,23$ (95 % ДИ $0,14$ – $0,37$; гетерогенность — 0 %), а при сравнении D-маннозы с антибиотиками — $0,39$ (95 % ДИ $0,12$ – $1,25$; гетерогенность — 88 %). Результаты нашего исследования показали, что D-манноза в суточной дозе 480 мг в комбинации с экстрактами виноградных косточек и толокнянки обыкновенной в составе биологически активного комплекса Цисталис не менее

эффективна в отношении профилактики рецидивирования ИМП, чем D-манноза в дозе 2000 мг, которую использовали В. Kranjčes и соавт. [9] и которая оказалась сравнима с назначением нитрофурантоина. Безусловно, для более достоверных результатов влияния дозы D-маннозы на ее эффективность необходимы дополнительные исследования. Неизменность pH мочи на протяжении периода исследования может быть обусловлена отсутствием подобного влияния компонентов Цисталиса.

Высокая эффективность арбутина как основного активного компонента экстракта толокнянки во многом обусловлена его высокой биодоступностью. При пероральном приеме в мочу высвобождается до 90,7 % арбутина, что создает среду, бактерицидную по отношению к *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и 70 другим видам бактерий, обитающих в мочевых путях [19, 20]. В организме человека арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект. Гидрохиноновые конъюгаты выделяются в основном с мочой с небольшим количеством свободного гидрохинона, присутствующего в моче здоровых людей [15, 20]. Гидрохинон, являясь фенольным соединением, оказывает прямое цитотоксическое действие на бактериальные клетки, он действует специфически на клеточную мембрану и инактивирует ферменты внутри цитоплазмы, образуя нестабильные комплексы. Липофильные молекулы гидрохинона захватываются мембранными фосфолипидами. При этом происходят следующие процессы: если концентрация низкая, составляющие клетки (нуклеиновые кислоты, глутаминовая кислота) высвобождаются во внешнюю среду, а если концентрация высокая, то гидрохинон ингибирует пермеазу (фермент, обеспечивающий трансмембранный перенос веществ), тем самым вызывая денатурацию бактериальных белков и лизис клеточной мембраны [21]. Антимикробная активность арбутина также обусловлена тем, что он повышает гидрофобность поверхности микробных клеток и вызывает агрегацию бактерий [17, 22].

Традиционным источником проантоцианидинов в урологической практике считается клюква. Однако результаты ряда крупных исследований поставили это предположение под сомнение [23, 24]. В этой связи научное

заключение Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов 2016 г. не подтвердило наличие доказательств того, что проантоцианидины клюквы играют роль в ингибировании бактериальных патогенов, вызывающих ИМП [25]. Вероятно, подобные результаты обусловлены низким содержанием олигомерных проантоцианидинов (ОПС) в препаратах клюквы. В то же время содержание ОПС типа В в виноградных косточках в 10 раз выше, чем в клюкве [26]. Механизм лечебного действия ОПС обусловлен снижением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли альфа) [13] и уменьшением выработки пероксида водорода макрофагами [14, 27, 28]. Проантоцианидины также показали способность усиливать активность антибиотиков, в частности ципрофлоксацина [29].

ВЫВОДЫ

Анализ результатов проведенного исследования показал высокую эффективность применения комплекса Цисталис для лечения цистита и профилактики его рецидивов. Цисталис достоверно снижал выраженность симптоматики и улучшал лабораторные показатели при обострениях рецидивирующего цистита и снижал их число. Необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения и увеличенным числом пациентов в группах для подтверждения полученных данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке компании «SH Pharma» (Россия)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D.D., et al. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment // *Infection*. 2007. Vol. 35. ID150. DOI: 10.1007/s15010-007-6180-2
2. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T., et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: Analysis of a 1-year follow-up of 179 women // *Clin Infect Dis*. 1996. Vol. 22, No. 1. P. 91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91
3. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1 // *Урологические ведомости*. 2017. Т. 7, № 3. С. 52–59. DOI: 10.17816/uroved7352-59
4. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Диагностика и лечение цистита у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 6 (приложение). С. 26–29.
5. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации // *Вестник урологии*. 2018. Т. 6, № 2. С. 30–37. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
6. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M., et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesion // *Mol Microbiol*. 2005. Vol. 55, No. 2. P. 441–455. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x
7. King S.S., Young D.A., Nequin L.G., Carnevale E.M. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium *in vitro* // *Am J Vet Res*. 2000. Vol. 61, No. 4. P. 446–449. DOI: 10.2460/ajvr.2000.61.446
8. Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты

и перспективы // Экспериментальная и клиническая урология. 2020. № 1. С. 136–143. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143

9. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial // *World J Urol*. 2014. Vol. 32. P. 79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6

10. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C., et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study // *J Clin Urol*. 2014. Vol. 7, No. 3. P. 208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332

11. Domenici L., Monti M., Bracchi C., et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, No. 13. P. 2920–2925.

12. Howell A.B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections // *Mol Nutr Food Res*. 2007. Vol. 51, No. 6. P. 732–737. DOI: 10.1002/mnfr.200700038

13. Li W.G., Zhang X.Y., Wu Y.J., Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds // *Acta Pharmacol Sin*. 2001. Vol. 22, No. 12. P. 1117–1120.

14. Chang W.C., Hsu F.L. Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins // *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 1989. Vol. 38, No. 3. P. 181–188. DOI: 10.1016/0952-3278(89)90070-7

15. Quintus J., Kovar K.-A., Link P., Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts // *Planta Med*. 2005. Vol. 71, No. 2. P. 147–152. DOI: 10.1055/s-2005-837782

16. Geetha R.V., Roy A., Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections // *Int J Drug Dev Res*. 2011. Vol. 3, No. 3. P. 85–100.

17. Rotblatt M. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs // *Ann Intern Med*. 2013. Vol. 133, No. 6. ID487. DOI: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00031

18. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A., et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 223, No. 2. P. 265.e1–265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048

19. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. European Medicines Agency. 2012. P. 1–34.

20. Schindler G., Patzak U., Brinkhaus B., et al. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphy-*

los uvae ursi extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans // *J Clin Pharmacol*. 2002; Vol. 42, No. 8. P. 920–927. DOI: 10.1177/009127002401102740

21. Maris P. Modes of action of disinfectants // *Rev Sci Tech*. 1995. Vol. 14, No. 1. P. 47–55. DOI: 10.20506/rst.14.1.829

22. Волобой Н.Л., Бутакова Л.Ю., Смирнов И.В. Изучение антимикробного действия арбутина и гидрохинона в отношении некоторых представителей грамотрицательной флоры // *Химия растительного сырья*. 2013. № 1. С. 179–182. DOI: 10.14258/jcprm.1301179

23. Jepson R., Craig J., Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections // *JAMA*. 2013. Vol. 310, No. 13. P. 1395–1396. DOI: 10.1001/jama.2013.277509

24. Cranberry (*Vaccinii macrocarpi fructus*). ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products. NY: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), Thieme New York, 2009. P. 255–269.

25. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 // *EFSA J*. 2016. Vol. 12, No. 5. P. 3657–3668.

26. Beecher G.R. Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health // *Pharm Biol*. 2004. Vol. 42, No. 1. P. 2–20. DOI: 10.3109/13880200490893474

27. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Беляева Е.А. Сабельник болотный (*Comarum palustre* L.) в медицинской практике (обзор литературы) // *Клиническая медицина и фармакология*. 2019. Т. 5, № 4. С. 66–70. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-5-4-66-70

28. Blazsó G., Gábor M., Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application // *Pharmazie*. 1997. Vol. 52, No. 5. P. 380–382.

29. Vadekeetil A., Alexandar V., Chhibber S., Harjai K. Adjuvant effect of cranberry proanthocyanidin active fraction on antiviral property of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* // *Microb Pathog*. 2016. Vol. 90. P. 98–103. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.024

REFERENCES

1. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, et al. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection*. 2007;35:150. DOI: 10.1007/s15010-007-6180-2
2. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: Analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91
3. Borisov VV. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 1. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):52–59. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved7352-59
4. Apolikhina IA, Teterina TA. Diagnostika i lechenie tsistita u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6S):26–29. (In Russ.)
5. Rafalsky VV, Moiseeva EM. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Vestnik Urologii*. 2018;6(2):30–37. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
6. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesion. *Mol Microbiol*. 2005;55(2):441–455. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x
7. King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium *in vitro*. *Am J Vet Res*. 2000;61(4):446–449. DOI: 10.2460/ajvr.2000.61.446
8. Krasnyak SS. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology*. 2020;(1):136–143. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143
9. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32:79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6
10. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol*. 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332

11. Domenici L, Monti M, Bracchi C, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–2925.
12. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):732–737. DOI: 10.1002/mnfr.200700038
13. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(12):1117–1120.
14. Chang WC, Hsu FL. Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 1989;38(3):181–188. DOI: 10.1016/0952-3278(89)90070-7
15. Quintus J, Kovar K-A, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med*. 2005;71(2):147–152. DOI: 10.1055/s-2005-837782
16. Geetha RV, Roy A, Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections. *Int J Drug Dev Res*. 2011;3(3):85–100.
17. Rotblatt M. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. *Ann Intern Med*. 2013;133(6):487. DOI: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00031
18. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1–265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
19. Committee on herbal medicinal products (HMPC). *Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*. European Medicines Agency, 2012. P. 1–34.
20. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, et al. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uva-ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(8):920–927. DOI: 10.1177/009127002401102740
21. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech*. 1995;14(1):47–55. DOI: 10.20506/rst.14.1.829
22. Voloboi NL, Butakova LYu, Smirnov IV. Study of antimicrobial arbutin and hydroquinone in certain gram – flora of representatives. *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. 2013;(1):179–182. (In Russ.) DOI: 10.14258/jcprm.1301179
23. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310(13):1395–1396. DOI: 10.1001/jama.2013.277509
24. Cranberry (*Vaccinium macrocarpi* fructus). *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. NY: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), Thieme New York, 2009. P. 255–269.
25. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2016;12(5):3657–3668.
26. Beecher GR. Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. *Pharm Biol*. 2004;42(1):2–20. DOI: 10.3109/13880200490893474
27. Platonov VV, Hadarcev AA, Belyaeva EA. Sweet sawberry (*comarum palustre* L.) In medical practice (literature review). *Clinical Medicine and Pharmacology*. 2019;5(4):66–70. (In Russ.) DOI: 10.12737/2409-3750-2020-5-4-66-70
28. Blazsó G, Gábor M, Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie*. 1997;52(5):380–382.
29. Vadekeetil A, Alexandar V, Chhibber S, Harjai K. Adjuvant effect of cranberry proanthocyanidin active fraction on antiviral property of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2016;90:98–103. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.024

ОБ АВТОРАХ

Игорь Сергеевич Шорманов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; eLibrary SPIN: 7772-8420; Scopus: 6507085029; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Андрей Сергеевич Соловьев, канд. мед. наук, ассистент кафедры урологии с нефрологией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

Иван Александрович Чирков, клинический ординатор кафедры урологии с нефрологией; e-mail: kafuro@mail.ru

Дмитрий Николаевич Щедров, д-р мед. наук, заведующий отделением детской урологии и андрологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>; eLibrary SPIN: 7354-7379; e-mail: Shedrov.dmitry@yandex.ru

***Степан Сергеевич Красняк**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека; адрес: Россия, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>; eLibrary SPIN: 2627-2783; Scopus: 57223324703; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Игорь Аркадьевич Шадеркин, канд. мед. наук, заведующий лабораторией электронного здравоохранения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>; eLibrary SPIN: 3840-1697; e-mail: info@uroweb.ru

AUTHORS' INFO

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; eLibrary SPIN: 7772-8420; Scopus: 6507085029; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Andrey S. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology with Nephrology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; e-mail: a-s-soloviev89@yandex.ru

Ivan A. Chirkov, Clinical resident, Department of Urology with Nephrology; e-mail: kafuro@mail.ru

Dmitry N. Shchedrov, Doc. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Urology and Andrology Unit; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>; eLibrary SPIN: 7354-7379; e-mail: Shedrov.dmitry@yandex.ru

***Stepan S. Krasnyak**, Cand. Sci. (Med.), Associate Researcher of the Department of Andrology and Human Reproduction; address: 51, 3-ya Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>; eLibrary SPIN: 2627-2783; Scopus: 57223324703; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Igor A. Shaderkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Health Laboratory of the Institute of Digital Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>; eLibrary SPIN: 3840-1697; e-mail: info@uroweb.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИСТАЛИС? НЕ ПУГАЕТ! ЦИСТАЛИС ПОМОГАЕТ

СГР № RU.77.99.11.003.R.003067.08.21 ОТ 16.08.2021

ЦИСТАЛИС – единственный препарат против рецидивирующего цистита, содержащий уникальную комбинацию 98% D-маннозы и высокоактивных веществ из растительных экстрактов: 10% арбутин (из экстракта толокнянки) и 95% олигомерные проантоцианидины (из виноградных косточек). Данная комбинация не имеет аналогов на рынке!



В результате проведенного исследования препарата ЦИСТАЛИС было отмечено:

- количество рецидивов, в группе, принимающей ЦИСТАЛИС, наблюдалось в 4 раза меньше, чем в группе, принимающей антибиотик
- достоверно улучшилась симптоматика и лабораторные показатели
- суточная дозировка 480 мг D-маннозы может быть не менее эффективной в отношении профилактики рецидивирования ИМП в сравнении с данными исследований эффективности 2000 мг/сут D-маннозы*

* Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин., Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Шадеркин И.А., Урологические ведомости, 2022

Сравнение содержания олигомерных проантоцианидинов (мг/100 г)



SHPHARMA
source of healing
shpharma.ru

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы

С.С. Красняк

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ответственный за контакт с редакцией: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru.

Введение. Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения, затрагивающей оба пола, но женщины более восприимчивы к этому заболеванию из-за различий в уrogenитальной и репродуктивной анатомии, физиологии и образе жизни.

Материалы и методы. В статье рассмотрены перспективные терапевтические стратегии для лечения и профилактики ИМП. С этой целью были изучены различные базы данных, в том числе Google Scholar, база данных Cochrane, PubMed и т. д. Поиск проводился по ключевым словам «профилактика», «рецидивирующие инфекции мочевых путей», «D-манноза», «проантоцианидины», «арбутин».

Результаты и обсуждение. Представлены основные данные об этиологии, патогенезе, факторах риска, антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике ИМП. Показано, что микробные инфекционные агенты, включая *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella*, являются основными возбудителями ИМП. Антибиотики, такие как триметоприм-сульфаметоксазол, фторхинолоны, нитрофураны и т. д. до сих пор используются во всем мире в качестве препаратов первого выбора при лечении и длительной профилактике рецидивирующих ИМП. Однако микробная резистентность, некоторые опасные для жизни побочные эффекты, многократные высокие дозы и низкая эффективность этих антибиотиков побудили исследователей изучить иные средства для лечения и профилактики ИМП. Натуральные комплексные препараты эффективны в борьбе с бактериальной устойчивостью при доказанной высокой эффективности и легкой доступности с минимальными побочными эффектами или вообще без них. D-манноза, олигомерные проантоцианидины и арбутин из экстракта толокнянки – наиболее перспективные средства, обладающие терапевтическим потенциалом для лечения и профилактики ИМП.

Заключение. Для лечения и профилактики ИМП могут быть предложены некоторые как растительные препараты, так и иные молекулы, которые в ряде случаев оказываются наилучшим терапевтическим и профилактическим средством и часто рассматриваются как оптимальный вариант длительной профилактики.

Ключевые слова: профилактика, рецидивирующие инфекции мочевых путей, D-манноза, проантоцианидины, арбутин.

Для цитирования: Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):136-143

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143

Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends

S.S. Krasnyak

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

Contacts: Krasnyak Stepan Sergeevich, krasnyakss@mail.ru.

Introduction. Urinary tract infection (UTI) is one of the most serious public health problems affecting both men and women, but women are more susceptible due to differences in urogenital and reproductive anatomy, physiology and lifestyle.

Materials and methods. The current review article was aimed at describing promising therapeutic strategies for the treatment and prevention of UTI. For this purpose, various databases were investigated, including Google Scholar, the Cochrane database, PubMed, etc. The search was conducted for the keywords «prevention», «recurrent urinary tract infections», «D-mannose», «proanthocyanidins», «arbutin».

Results. It was found that microbial infectious agents, including *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and *Klebsiella*, are the main causative agents of UTI with various signs and symptoms, including painful urination or dysuria, hematuria, urgency, burning sensation during urination, frequent urination, nausea, and vomiting. Antibiotics such as trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones, nitrofurans, etc. are still used worldwide as first-line drugs in the treatment and long-term prevention of recurrent UTIs. However, due to microbial resistance, several life-threatening side effects, multiple high doses and low efficacy of these antibiotics, researchers have been prompted to investigate other treatments for the treatment and prevention of UTI. Natural complex preparations are effective in combating bacterial resistance with proven high efficacy and easy availability with minimal or no side effects. D-mannose, oligomeric proanthocyanidins and arbutin from bearberry extract are the most promising drugs with therapeutic potential for the treatment and prevention of UTI.

Conclusion. For the treatment and prevention of UTI, some herbal preparations as well as other molecules can be offered, which in some cases turn out to be the best therapeutic and prophylactic agent and are often considered as the best option for long-term prophylaxis.

Key words: prevention, recurrent urinary tract infections, D-mannose, proanthocyanidins, arbutin.

For citation: Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. Experimental and clinical urology 2020;(1):136-143

Инфекции мочевыводящих путей были впервые задокументированы в Египте в 1550 г. до н.э. и до сих пор рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (РИМП) у взрослых женщин является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций на планете [1]. Бактерии из влагалища или фекалий заселяют периуретральную область, затем мочевого пузыря, вызывая симптомы цистита. Риск инфицирования мочевыводящих путей (ИМП) в течение жизни у взрослых женщин составляет около 40%, а заболеваемость достигает пика на третьем и девятом десятилетиях. Ежегодная заболеваемость однократным эпизодом ИМП составляет 3%, причем до 44% из этих женщин переносят рецидив в течение 1 года [2,3].

Хотя рецидивирующие ИМП, как правило, не угрожают жизни, высокая заболеваемость значительно увеличивает расходы на медицинское обслуживание и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [4].

Диагностика и лечение ИМП в мире обходятся в несколько миллиардов долларов в год, из них только в Соединенных Штатах - около 2 миллиардов долларов в год [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Текущая обзорная статья была нацелена на описание перспективных терапевтических стратегий для лечения и профилактики ИМП. С этой целью были исследованы различные базы данных, в том числе Google Scholar, база данных Cochrane, PubMed и т. д. Поиск проводился по ключевым словам «профилактика», «рецидивирующие инфекции мочевых путей», «D-манноза», «проантоцианидины», «арбутин». Было проанализировано более 50 наиболее интересных и значимых статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиология и патогенез

Основным возбудителем неосложненных инфекций мочевыводящих путей (НИМП) является уропатогенная *E. coli*, выявляемая у 65-90% пациентов. Реже возбудителями ИМП могут быть *S. saprophyticus*, *P. mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Важным фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* является способность к адгезии уроэпителию с помощью особых биомолекул – адгезинов – фимбрий типа S, L, пили 1 типа, О- и К, антигены полисахаридной капсулы микроба, а также РАР-пили (pyelonephritis-associated P pili) и адгезина FimH (рис. 1). Проникновение уропатогенов в мочевыводящие пути происходит восходящим, реже – нисходящим (гематогенным) путем. Спектр возбудителей гематогенных ИМП ограничен и представлен обычно относительно редкими микроорганизмами, такими как *S. aureus*, *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Факторы риска рецидивирующей ИМП

Факторы риска рецидивирующей ИМП различаются у женщин в репродуктивном возрасте и в постменопаузе. У женщин репродуктивного возраста преобладают поведенческие факторы риска, такие как частота половых актов, смена полового партнера, использование спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции [6–9]. Было обнаружено, что все эти факторы риска усиливают вагинальную и уретральную колонизацию кишечной палочкой [9]. В одном из хорошо обоснованных исследований типа «случай-контроль» женщин в возрасте 18–30 лет с рецидивирующими ИМП сравнивали с женщинами, у которых не было ИМП в анамнезе [10].

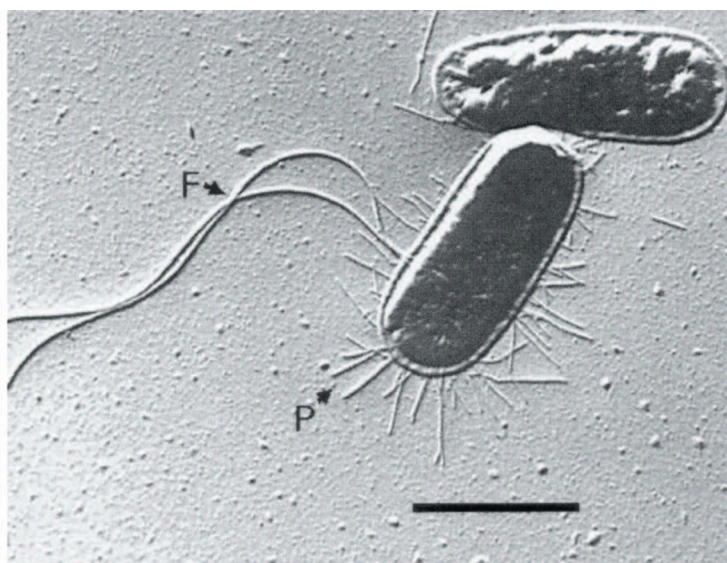
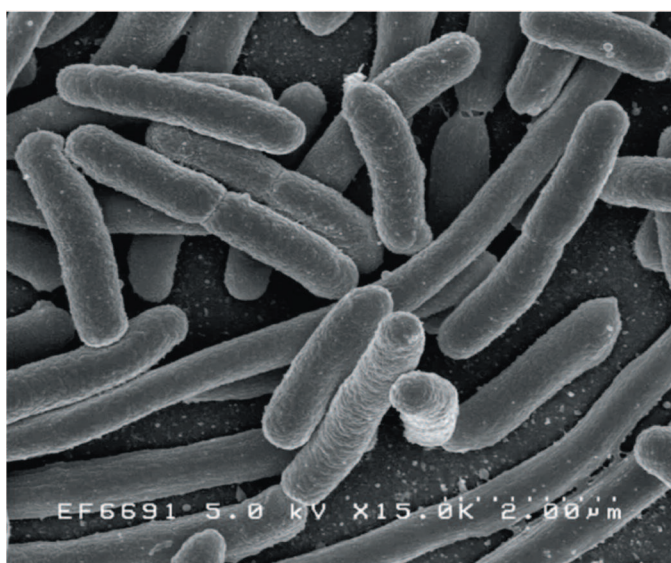


Рис. 1. *E. coli*: слева – сканирующая электронная микроскопия; справа – трансмиссионная электронная микроскопия, видны нитевидные фимбрии (F – пили, P – жгутики)
Fig. 1. *E. coli*: on the left - scanning electron microscopy; on the right - transmission electron microscopy, filamentous fimbriae visible. (F - pili, P - flagella)

Первые в десять раз чаще имели сексуальные контакты более девяти раз в месяц в предыдущем году, почти в два раза чаще использовали спермициды в предыдущем году и сообщали о большем количестве сексуальных партнеров. Не поведенческие факторы риска, такие как материнская история ИМП, предыдущий случай ИМП в возрасте младше 15 лет и более короткое расстояние между уретрой и анусом, позволяют предположить, что генетика и анатомия таза также играют важную роль [8,11]. Кроме того, недавнее ретроспективное исследование показало, что у женщин в пременопаузе с рецидивирующими ИМП также значительно ниже уровень 25-гидроксивитамина D, что свидетельствует о его дефиците [12].

Для женщин в постменопаузе факторы риска заметно различаются и включают дефицит эстрогена, цистоцеле, урогенитальные операции в анамнезе, большой объем остаточной мочи и предшествующую ИМП [9]. Эти женщины также имеют относительное истощение уровня лактобацилл во влагалище и увеличение доли кишечной палочки по сравнению с женщинами в репродуктивном возрасте. Это возрастное изменение нормальной микрофлоры влагалища, особенно потеря лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, может predisполагать женщин к колонизации кишечной палочкой во время полового акта, а также к ИМП [13,14].

Профилактика ИМП

Антибактериальная профилактика

Профилактическое лечение рИМП длительными курсами антимикробной терапии с низкими дозами является стандартной практикой, и крупнейший мета-анализ, проведенный Кокрановским сотрудничеством, показывает, что это снижает частоту рецидивов до 80% [15]. Это исследование, посвященное изучению эффективности профилактического применения антибиотиков, выявил снижение симптоматической ИМП на 85% по сравнению с плацебо (ОР 0,15, 95% ДИ от 0,08 до 0,28). Данный мета-анализ включал 19 исследований с информацией об исходах у 1120 женщин. Авторы пришли к выводу, что непрерывная антибиотикопрофилактика в течение 6–12 месяцев снижает частоту ИМП во время профилактики по сравнению с плацебо. Однако в группе, получавшей антибиотиков, было выявлено больше побочных эффектов, включая вагинальный и оральный кандидоз и желудочно-кишечные симптомы. Только два исследования показали, что при последующем наблюдении частота симптоматических ИМП после применения антибиотиков для лечения была такого же уровня, как у женщин, получавших плацебо. Это, однако, предполагает, что преимущества антибиотиков не сохраняются после прекращения лечения.

Вместе с тем, широкое и неадекватное применение антибиотиков являются основной движущей силой в

развитии устойчивости к антибиотикам и могут привести к устойчивости не только микроорганизмов-возбудителей рИМП, но и комменсальной флоры [16]. Предыдущие рандомизированные исследования продемонстрировали трехкратное увеличение частоты резистентности к противомикробным препаратам по сравнению с плацебо. Несколько исследований подтвердили появление резистентных организмов в фекальном резервуаре и моче у женщин, которые принимают пролонгированные антибиотики [17,18]. Наблюдаемая картина резистентности ограничивалась не только назначенным антибиотиком, но и целым рядом других антибиотиков, обычно используемых для лечения симптоматической ИМП. Кроме того, обнаружение резистентных микроорганизмов может произойти уже после нескольких недель профилактической антибиотикотерапии [18].

Использование эффективных стратегий профилактики ИМП без антибиотиков снизит риск появления у пациентов резистентных микроорганизмов и последующей трудно поддающейся лечению клинической инфекции, вызванных этими бактериями. Частота мультимикробной резистентности к противомикробным препаратам у женщин в постменопаузе, страдающих от рИМП, составляет около 25%, и было показано, что она увеличивается до более чем 80% после пролонгированных антибиотиков [5].

Целесообразность использования профилактических методов лечения рИМП без антибиотиков была подчеркнута в недавних руководствах Великобритании, Европы и США по сокращению «побочного ущерба» от использования антибиотиков путем минимизации риска развития резистентности [19]. Лидеры мнений на страновом и на международном уровне включают это в рекомендации по предотвращению избыточного применения антибиотиков и разумном назначении антибиотиков в качестве ключевых компонентов планов действий и стратегий по снижению устойчивости к противомикробным препаратам [20]. Безусловно необходимы тщательно спланированные научные исследования, обеспечивающие надежные доказательства, по крайней мере, эквивалентной эффективности неантибиотического лечения, для того, чтобы дополнительно информировать авторов рекомендаций и политиков и обосновывать рекомендации по альтернативным методам лечения, избегая длительного применения антибиотиков.

Изменения образа жизни

Пациенток следует обучать и информировать о поведенческих факторах риска рецидивирующих ИМП, таких как сексуальная активность [21]. Аналогично, женщинам в пременопаузе, применяющим спермициды или вагинальные диафрагмы, должны быть предложены альтернативные формы контрацепции [22]. Следует отме-

тять, что в ряде исследований не удалось выявить какую-либо связь между рецидивирующими ИМП и особенностями мочеиспускания до или после полового акта, частотой мочеиспускания, привычками отсроченного мочеиспускания, схемами интимной гигиены, спринцеванием, использованием гидромассажных ванн, жемчужных ванн, индексом массы тела (ИМТ), использования плотной одежды, типа нижнего белья, ездой на велосипеде и объемом потребляемой жидкости [8,10]. Следовательно, пациенты должны быть проинформированы о таких мифах.

Пищевые привычки

Исследователи обнаружили, что некоторые диетические факторы также связаны с пониженным риском ИМП, включая количество потребляемого свежего сока, особенно ягодного сока. В одном из интервенционных исследований было показано, что частое употребление свежих соков, особенно ягодных соков, и кисломолочных продуктов, содержащих пробиотические бактерии, было связано со сниженным риском рецидива ИМП: отношение рисков (ОР) возникновения ИМП составляло 0,66 (95% ДИ: 0,48 - 0,92) для 0,2 л свежего сока. При этом употребление ягодного сока по сравнению с другими соками дает ОР 0,28 (95% ДИ: 0,14 - 0,56). Употребление кисломолочных продуктов 3 раза в неделю и более дало ОР 0,21 (95% ДИ: 0,06 - 0,66) относительно потребления < 1 раз/нед. Кисломолочные продукты, содержащие пробиотические бактерии, также, по-видимому, связаны с более низким риском ИМП. Таким образом, изменение диетических привычек может быть первым шагом к профилактике ИМП у женщин [23].

D-манноза

D-манноза – это простой углевод, который по своей структуре похож на глюкозу. D-манноза быстро всасывается и достигает органов через 30 минут, после чего она выделяется с мочой в полностью неизменном виде. D-

манноза не усваивается клетками организма и практически не влияет на углеводный обмен.

Уже в течение некоторого времени порошок D-маннозы рекомендуется как альтернатива антибиотикотерапии, так как при местном применении он снижает способность уropатогенной *E.coli* связываться с эпителиальными клетками мочевого пузыря [24–27].

В настоящее время Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендует применение D-маннозы при рецидивирующих инфекциях мочевых путей [28].

Основным фармакологическим действием D-маннозы является предотвращение прикрепления уropатогенной кишечной палочки (*E.coli*) к клеткам слизистой мочевого пузыря.

Механизм действия D-маннозы связан с одним из факторов патогенности *E.coli* – фимбриями. Фимбрии – это нити, которыми бактерия прикрепляется к клеткам слизистой мочевого пузыря. На кончике этих нитей расположен белок адгезин FimH. Во время бактериальной колонизации FimH связывается с углеводсодержащими гликопротеиновыми рецепторами в эпителии мочевыводящих путей. Поскольку D-манноза сходна по структуре с сайтом связывания уротелиальных рецепторов этого гликопротеина, она действует как конкурентный ингибитор бактериальной адгезии. В достаточной концентрации в моче D-манноза вызывает насыщение адгезинов FimH и препятствует связыванию бактерий с уротелиальными рецепторами (рис. 2) [25,29].

Животные модели показали значимое снижение бактериальной нагрузки при использовании D-маннозы [30]. Рандомизированное исследование в сравнении с продолжительной профилактикой нитрофурантоином показало, что применение D-маннозы в течение 6 месяцев снижает вероятность развития рецидива с 60% до 15% по сравнению с группой, не получавшей какой-либо

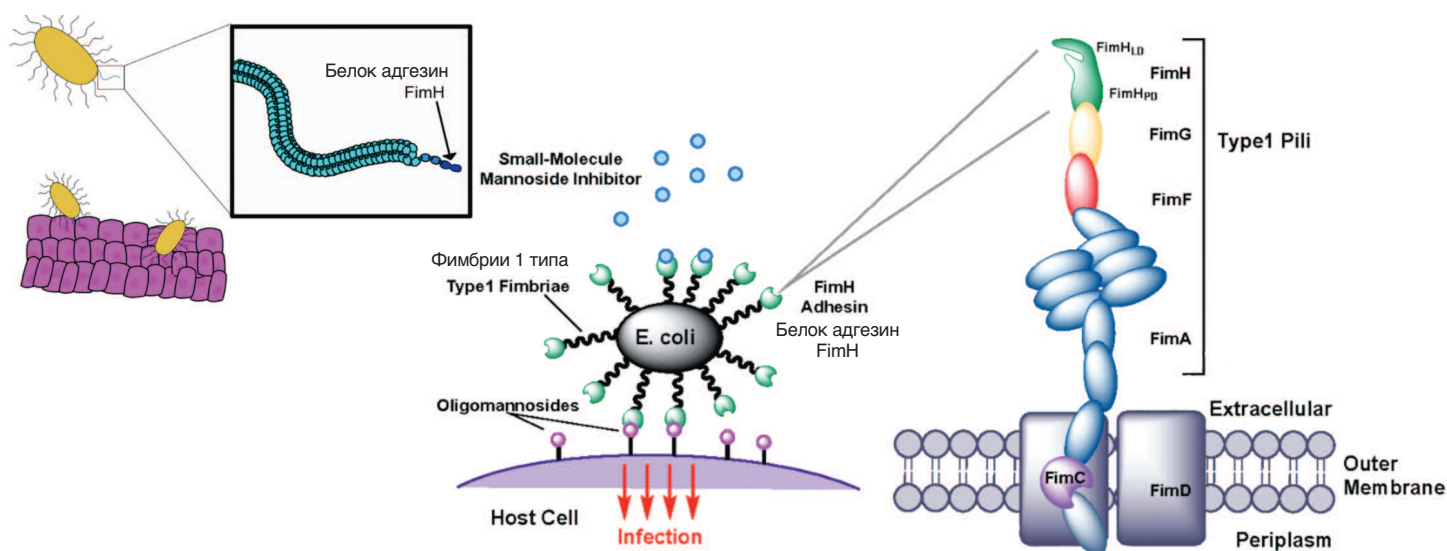


Рис. 2. Структура адгезина FimH и его связывание с маннозидным остатком [50]
Fig. 2. The structure of adhesin FimH and its binding to the mannose residue [50]

профилактики. Эффективность D-маннозы в профилактике обострений цистита оказалась сходной с нитрофурантоином (рис. 3) [27].

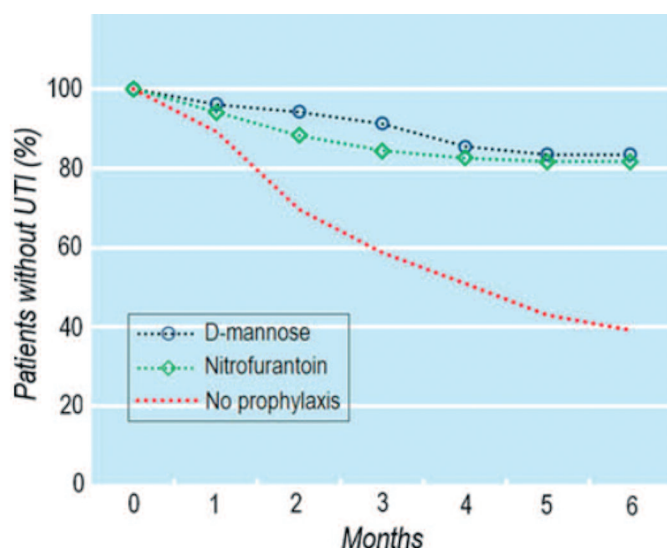


Рис. 3. Доля пациентов без рецидива ИМП на фоне профилактики D-маннозой и нитрофурантоином [31]
Fig. 3. The proportion of patients without recurrence of UTI against the background of prevention of D-mannose and nitrofurantoin [31]

В другом исследовании при сравнении с интермитирующей антибиотикопрофилактикой (ко-тримоксазол 600 мг на ночь 1 неделя в месяц) применение D-маннозы показало достоверно более высокую эффективность в продлении периода ремиссии ($52,7 \pm 11,2$ дней для ко-тримоксазола против $200 \pm 50,7$ дней для D-маннозы) [31].

По результатам другого исследования даже кратковременное применение D-маннозы в течение 2 недель достоверно снижает с 33,3% до 4,5% частоту рецидивирования при наблюдении в течение 12 месяцев [32].

Экстракт виноградных косточек (олигомерные проантоцианидины, ОРС)

Проантоцианидины – это класс полифенолов, открытый в 1947 году Джеком Маселье из Университета Бордо, Франция. Он впервые подробно изучил ОРС после прочтения отчета экспедиции исследователя Жака Картье в 1534 году по реке Святого Лаврентия, в которой экипаж Картье, застрявший в ледяных потоках и умирающий от цинги, выжил после того, как коренные американцы дали им чай, сваренный из коры и иголок местного вида сосны. Позже Маселье предположил, что составляющие сосны содержали витамин С и флавоноиды, которые помогли команде восстановиться [33].

Мономерами многих ОРС являются катехины, эпикатехины и их эфиры галловой кислоты. При этом понятие ОРС относится только к димерам и тримерам. Традиционным источником проантоцианидинов в урологической практике считается клюква. Однако, клинические испытания не смогли подтвердить, что проантоцианидины клюквы, могут стать альтернативой антибиотикопрофилактике для ИМП: 1) научное за-

ключение Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов 2014 года отвергло физиологическое доказательство того, что проантоцианидины клюквы играют роль в ингибировании бактериальных патогенов, участвующих в ИМП [34]; 2) в обзоре Кокрановского сотрудничества 2012 года сделан вывод о том, что «клюквенный сок в настоящее время не может быть рекомендован для профилактики ИМП» [35,36]. Вероятно, подобные результаты обусловлены низким содержанием ОРС в препаратах клюквы. Современные исследования показывают, что содержание олигомерных проантоцианидинов (ОРС) в виноградных косточках в 10 раз выше, чем в клюкве [37], поэтому они могут быть более ценным их источником.

Связи между мономерами обуславливают способность ОРС связываться с белками, такими как адгезины, присутствующие на фимбрии *E. coli* и, как считается, ингибируют бактериальные инфекции мочевыводящих путей [38]. Механизм действия ОРС при рецидивирующих ИМП также обусловлен снижением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α) [39], снижением выработки пероксида водорода макрофагами [40,41]. Также ОРС оказывают антиоксидантный эффект. [42]. Кроме того, проантоцианидины показали способность усиливать активность антибиотиков (ципрофлоксацина) [43].

Экстракт толокнянки обыкновенной (Арбутин)

Листья вечнозеленого растения *Arctostaphylos uva-ursi* уже много лет успешно применяются в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. При пероральном приеме в мочу высвобождается до 90,7% арбутина, что создает среду, бактерицидную по отношению к *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и 70 другим видам бактерий, обитающих в мочевой системе [44].

В организме человека арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект. Гидрохиноновые конъюгаты выделяются в основном с мочой с небольшим количеством свободного гидрохинона, присутствующего в моче здоровых людей [45]. Гидрохинон, являясь фенольным соединением, оказывает прямое цитотоксическое действие на бактериальные клетки. Гидрохинон действует специфически на клеточную мембрану и инактивирует ферменты внутри цитоплазмы, образуя нестабильные комплексы. Липофильные молекулы гидрохинона захватываются мембранными фосфолипидами бактерий. При этом происходят следующие процессы: если концентрация низкая, составляющие клетки (нуклеиновые кислоты, глутаминовая кислота) высвобождаются во внешнюю среду и клетка погибает. Если концентрация высокая, гидрохинон ингибирует пермеазу (фермент, обеспечивающий трансмембранный перенос веществ), тем самым вызывая денатурацию бактериальных белков и лизис клеточной мембраны [46].

Антимикробная активность арбутина также обусловлена тем, что он повышает гидрофобность поверхности микробных клеток и тем самым предотвращает адгезию к клеточным стенкам мочевыводящих путей, и вызывает агглютинацию бактерий [47,48]. Толокнянка также действует как мочегонное средство, помогая избавиться от инфекции из мочевыводящих путей, дополнительно предотвращая бактериальную адгезию и колонизацию.

Экстракт толокнянки одобрен Германской комиссией E (аналог американской FDA для фитопрепаратов) к использованию для лечения инфекций мочевыводящих путей, в том числе, вызванного *P. vulgaris*, *E. coli*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. faecalis* и *C. albicans* [49].

Кроме того, было обнаружено, что применение арбутин-содержащих экстрактов в сочетании с антибактериальными препаратами является более эффективным и менее токсичным при лечении ИМП по сравнению с монотерапией антибиотиками [48].

ВЫВОДЫ

Инфекция мочевыводящих путей относится к числу наиболее распространенных заболеваний в развивающихся, а также в развитых странах мира с более высоким уровнем заболеваемости среди женщин. Для лечения ИМП используются различные антибиотики в зависимости от тяжести заболевания. Но устойчивость к антибиотикам стала новой проблемой для клиницистов, сталкивающихся с рецидивирующими ИМП. В качестве альтернативы могут быть предложены, некоторые как растительные препараты и иные молекулы, которые в ряде случаев оказываются наилучшим терапевтическим и профилактическим средством и часто рассматриваются как оптимальный вариант длительной профилактики. Одним из современных решений в этой области является биологически активный комплекс «Цисталис», который содержит D-маннозу, олигомерные проантоцианидины и арбутин из экстракта Толокнянки и предназначен для применения пациентами с острым и рецидивирующим циститом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nickel JC. Management of urinary tract infections: Historical perspective and current strategies: Part 1 - Before antibiotics. *J Urol* 2005;173: 21–6. doi: 10.1097/01.ju.0000141496.59533.b2.
2. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–3. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
3. Ikahelmo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of Urinary Tract Infection in a Primary Care Setting: Analysis of a 1-Year Follow-up of 179 Women. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):91–9. doi: 10.1093/clinids/22.1.91.
4. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, et al. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther* 2015;4(1):125–35. doi: 10.1007/s40121-014-0054-6.
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1 SUPPL. 1):5–13. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9.
6. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349(3):259–66. doi: 10.1056/NEJMcp030027.
7. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;82(6):638–43.
8. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Canada* 2010;32(11):1082–90. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34717-X.
9. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005 Dec;19(6):861–73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.08.003.
10. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* 2000;182(4):1177–82. doi: 10.1086/315827.
11. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Barendam T, et al. Perineal Anatomy and Urine-Voiding Characteristics of Young Women with and without Recurrent Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1600–1. doi: 10.1086/313528.
12. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis* 2013;17(12). doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
13. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse Association of H₂O₂-Producing Lactobacilli and Vaginal Escherichia coli Colonization in Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *J Infect Dis* 1998;178(2):446–50. doi: 10.1086/515635.
14. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ (Online)*. 2013;346 :f3140. doi: 10.1136/bmj.f3140.
15. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfeliú J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; doi: 10.1002/14651858.cd001209.pub2
16. Beerepoot MAJ, Ter Riet G, Nys S, Van Der Wal WM, De Borgie CAJM, De Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172(9):704–12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777.
17. Murray BE, Rensimer ER, Dupont HL. Emergence of High-Level Trimethoprim Resistance in Fecal Escherichia coli during Oral Administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306(3):130–5. doi: 10.1056/NEJM198201213060302.
18. Kahlmeter G. Cross-resistance and associated resistance in 2478 Escherichia coli isolates from the Pan-European ECO{middle dot} SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):128–31. doi: 10.1093/jac/dkg280.
19. Kessel AS, Sharland M. The new UK antimicrobial resistance strategy and action plan: A major societal, political, clinical, and research challenge. *BMJ* 2013;346(7899). doi: 10.1136/bmj.f1601
20. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- doi: 10.1093/cid/ciq257.
21. Health Protection Agency. Management of infection guidance for primary care for consultation & local adaption. *Guidelines*. 2014;(November):1–38.
 22. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):785–94. doi: 10.1097/AOG.0b013e318169f6ef.
 23. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003; doi: 10.1093/ajcn/77.3.600.
 24. Hung CS, Bouckaert J, Hung D, Pinkner J, Widberg C, DeFusco A, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol* 2002;44(4):903–15. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02915.x.
 25. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wuhler M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2005;55(2):441–55. doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x.
 26. Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, Greene SE, Ford BA, Crowley JR, et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(109). doi: 10.1126/scitranslmed.3003021.
 27. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79–84. doi: 10.1007/s00345-013-1091-6.
 28. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. [Internet]. 2018. URL: <http://tinyurl.com/ya74guo6>.
 29. King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro. *Am J Vet Res* 2000;61(4):446–9. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.446.
 30. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983;11(2):97–102. doi: 10.1007/BF00256954.
 31. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3):208–13. doi: 10.1177/2051415813518332.
 32. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2016;20(13):2920–5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424995>.
 33. Murray MT. Procanidolic Oligomers. In: *Textbook of Natural Medicine*. 2013. p. 995–1000.
 34. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2016;12(5):3657–68. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3657.
 35. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J* 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
 36. Cranberry (*Vaccinium macrocarpi* fructus). In: *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. New York: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), *Thieme New York*; 2009. p. 255–69.
 37. Beecher GR. Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. *Pharm Biol*. 2004;42(SUPPL.):2–20. doi: 10.1080/13880200490893474.
 38. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jun;51(6):732–7. doi: 10.1002/mnfr.200700038.
 39. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2001;22(12):1117–20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749811>.
 40. Bayeta E, Lau BHS. Pycnogenol inhibits generation of inflammatory mediators in macrophages. *Nutr Res* 2000;20(2):249–59. doi: 10.1016/S0271-5317(99)00157-8.
 41. Blazsó G, Gábor M, Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie* 1997;52(5):380–2.
 42. Chang WC, Hsu FL. Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* 1989;38(3):181–8. doi: 10.1016/0952-3278(89)90070-7.
 43. Vadekeetil A, Alexandar V, Chhibber S, Harjai K. Adjuvant effect of cranberry proanthocyanidin active fraction on antiviral property of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog* 2016; doi: 10.1016/j.micpath.2015.11.024.
 44. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. *European Medicines Agency*. 2012.
 45. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005;71(2):147–52. doi: 10.1055/s-2005-837782.
 46. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech* [Internet]. 1995;14(1):47–55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548971>.
 47. De Arriba SG, Stammwitz U, Pickartz S, Coclik V, Bodinet C, Nolte KU. Änderungen des urin-pH-werts haben keinen einfluss auf die wirksamkeit von *Uvae ursi* folium. *Zr Phytother* 2010;31: 95–7. doi: 10.1055/s-0030-1247652
 48. Geetha RV, Roy A, Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections [Internet]. *International Journal of Drug Development and Research*. 2011;3: 85–100. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363060510>
 49. Rotblatt M. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. *Ann Intern Med* 2013;133(6):487. doi: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00031
 50. Laurel K, Mydock-McGrane, Thomas J, Hannan & James W. Janetka Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2017;12:7, 711–731, DOI: 10.1080/17460441.2017.1331216

Сведения об авторе:

Красняк С.С. – научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, krasnyakss@mail.ru, AuthorID: 641107.
Krasnyak S.S. – Department of andrology and human reproduction of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, krasnyakss@mail.ru

Вклад автора:

Красняк С.С. – написание текста статьи – 100%

Author contributions:

Krasnyak S.S. – writing the text of an article – 100%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.02.20

Received: 27.02.20

Принята к публикации: 03.03.20

Accepted for publication: 03.03.20