

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.В. Москвина¹, М.Н. Болдырева², К.А. Россоловская¹, Л.Г. Спивак¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); стр. 4, дом 2, ул. Большая Пироговская, Москва, 119048, Россия

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; д. 24, Каширское шоссе, г. Москва, 115522, Россия

Контакт: Москвина Зоя Валерьевна, zoja.moskvina@bk.ru

Аннотация:

Введение. Профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) является актуальной проблемой в связи с их большой распространенностью. Регулярное использование антибиотиков, особенно в случаях рецидивирующей инфекции мочевых путей (РИМП), способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной антибиотикорезистентности. Именно поэтому возрастает актуальность поиска альтернативных неантибактериальных средств для лечения и профилактики воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Обзор литературы из баз данных Научной электронной библиотеки eLibrary.ru и PubMed выявил недостаточное число публикаций, раскрывающих механизмы действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы при ИМП.

Результаты. D-манноза – это простой сахар, который обладает структурным сходством с остатками маннозы уроплакина 1a, покрывающего поверхность эпителиальных зонтичных клеток уротелия. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, что препятствует прикреплению *E. coli*, опосредованному FimH и фимбриями 1 типа за счет механизма конкурентного ингибирования, и выводит патогены с мочой. Употребление клюквы также препятствует бактериальной адгезии. Содержащиеся в клюкве проантоцианидины хотя и не обладают собственной антибактериальной активностью, но препятствуют прикреплению уропатогенных *E. coli* за счет блокады P-типа фимбрий. Знание механизмов действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы, которые оказывают свой антиадгезивный эффект, взаимодействуя с различными типами фимбрий, позволяет предположить, что сочетание этих веществ способно принести гораздо большую пользу и максимально заблокировать адгезию патогенных бактерий к уротелию.

Выводы. В опубликованных результатах клинических исследований подтверждена эффективность назначения D-маннозы и проантоцианидинов клюквы для профилактики ИМП, однако необходимы дальнейшие надежно спланированные клинические исследования совместного применения различных профилактических методов для контроля над инфекцией мочевых путей.

Ключевые слова: D-манноза; проантоцианидины; инфекции мочевыводящих путей; уропатогенная кишечная палочка; факторы вирулентности; адгезин FimH; профилактика; неантибактериальные средства.

Для цитирования: Москвина З.В., Болдырева М.Н., Россоловская К.А., Спивак Л.Г. Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

The role of D-mannose and proanthocyanidins in cranberries in the prevention of recurrent urinary tract infections

LITERATURE REVIEW

Z.V. Moskvina¹, M.N. Boldyreva², K.A. Rossolovskaya¹, L.G. Spivak¹

¹ Sechenov University; building 4, building 2, st. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119048, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Contacts: Zoya V. Moskvina, zoja.moskvina@bk.ru

Summary:

Introduction. Prevention of urinary tract infections (UTI) is an urgent problem due to their high prevalence. Regular use of antibiotics, especially when recurrent urinary tract infections occur, contributes to the formation of resistant strains of microorganisms and the development of antibiotic cross-resistance. Thus, the relevance of finding alternative approaches for the treatment and prevention of such diseases is increasing.

Materials and methods. Literature review from eLibrary.ru and PubMed revealed insufficient study of the use of D-mannose and proanthocyanidins of cranberry.

Results. D-mannose is a simple sugar that has structural similarity to the mannose residues of uroplakin-1a, which coats the surface of urothelial umbrella epithelial cells. D-mannose is able to saturate FimH-adhesins, which prevents *E. coli* attachment mediated by FimH and type 1 fimbriae through a competitive inhibition mechanism, and excrete pathogens with urine. Cranberry consumption also inhibits bacterial adhesion. Although

proanthocyanidins contained in cranberries do not have their own antibacterial activity, they prevent the attachment of uropathogenic *E. coli* by blocking the P-type fimbriae. Knowledge of the mechanisms of action of D-mannose and proanthocyanidins of cranberry, which exert their anti-adhesive effect by interacting with different types of fimbriae, suggests that the combination of these substances can bring much greater benefit and maximally block the adhesion of pathogenic bacteria.

Conclusion. The published results of clinical studies have confirmed the efficacy of prescribing D-mannose and cranberry proanthocyanidins for the prevention of UTIs, but further reliably designed clinical trials of the combined use of different prophylactic methods to control urinary tract infection are needed.

Key words: D-mannose, proanthocyanidins, urinary tract infections, uropathogenic *Escherichia coli*, virulence factors, FimH adhesin, prophylaxis, non-antibiotic remedies.

For citation: Moskvina Z.V., Boldyreva M.N., Rossolovskaya K.A., Spivak L.G. The role of D-mannose and proanthocyanidins in cranberries in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются поводом для 10,5 миллионов обращений к урологам в год [1]. Российские источники свидетельствуют, что 40-50% женщин хотя бы однажды в жизни сталкивались с острым воспалением мочевого пузыря, что составляет 0,5–0,7 эпизодов заболевания на 1 женщину [2]. При этом 8-10% женского населения в постменопаузальном периоде страдает рецидивирующими ИМП, а в пожилом возрасте эти инфекции выходят на второе место среди всех инфекций [3].

Препаратами выбора в борьбе с инфекцией мочевыводящих путей, согласно клиническим рекомендациям ведущих урологических сообществ мира, считаются противомикробные препараты. В то же время их регулярное использование, особенно в случаях рецидивирующей инфекции мочевых путей, способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной антибиотикорезистентности [4-8]. В 2021 году были опубликованы результаты исследования с участием 33 732 пожилых пациентов с ИМП [9]. Одни из них получали антибиотики в течение 30 дней с целью профилактики ИМП, другие входили в контрольную группу без применения антибиотиков. В результате наблюдения оказалось, что пациенты, получавшие профилактику антибиотиками, чаще страдали от синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса с более высокими показателями антибиотикорезистентности. У них также чаще наблюдалось развитие диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Авторами исследования был сделан вывод о том, что вред длительной антибиотикопрофилактики у пожилых пациентов может перевешивать ее преимущества.

По данным ВОЗ, бактериям семейства Enterobacteriaceae следует уделять особенное внимание в исследованиях в связи с их растущей резистентностью к цефалоспорином третьего поколения [10]. Таким образом, возрастает актуальность поиска альтернативных подходов для профилактики рецидивирующей ИМП. Поэтому перспективным, но все еще недостаточно изученным представляется применение таких веществ, как D-манноза и проантоцианидины клюквы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Поиск был проведен по ключевым словам: инфекции мочевых путей (urinary tract infections); D-манноза (D-mannosa); проантоцианидины (proanthocyanidins); антибиотикорезистентность (antibiotic resistance). Для настоящего обзора были отобраны статьи, которые отражают проблему антибиотикорезистентности и возможностей неантибактериальной профилактики ИМП, а также клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы, касающиеся эффективности и безопасности применения продуктов, содержащих D-маннозу и проантоцианидины клюквы. Всего обзор включает 64 публикаций. Проанализировано 52 зарубежные публикации и 12 – отечественных (2011-2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

D-манноза

Одним из методов предотвращения развития повторных эпизодов инфекции мочевыводящих путей является использование D-маннозы, представляющей собой простой сахар – альдогексозу, который обладает структурным сходством с остатками маннозы уроплакина 1a, покрывающего поверхность эпителиальных зонтичных клеток уротелия. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, препятствовать прикреплению *E. coli* за счет механизма конкурентного ингибирования и выводить патогены с мочой [11-13].

Название «манноза» происходит от древнееврейского слова «манна». Как известно из Библии, «Манна небесная» — это спасительная пища, посланная израильтянам во время их скитаний по пустыне. В биологии слово «манна» встречается в названии растения ясень манновый (*Fraxinus ornus*), сок которого, образующийся при подсечке ветвей, быстро застывает на воздухе и имеет сладковатый вкус [14]. Манноза содержится в персиках, яблоках и апельсинах и, поступая в организм

человека, осуществляет гликозилирование белков [15]. N-гликозилирование белковых структур необходимо для функционирования иммуноглобулинов, из чего следует, что D-манноза принимает участие в иммунорегуляции [14, 16].

Скорость всасывания D-маннозы в кровоток из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь составляет 10% от скорости всасывания глюкозы. В норме уровень D-маннозы в крови составляет 50-100 мкмоль/л [17]. Часть D-маннозы, поступающей с пищей, метаболизируется в кишечнике, а часть выводится в неизменном виде с мочой, при этом через час в моче обнаруживается около 25-30% от той дозы, которая была принята с пищей [18].

На сегодняшний день известны исследования, в которых проводилось изучение эффективности использования D-маннозы. Контрольные группы включали пациентов, которые не получали никакой профилактики или же использовали антибактериальные препараты для профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей.

В исследовании L. Domenici и соавт. пациентов, которые принимали препарат на основе D-маннозы (1,5 г D-маннозы, бикарбонат натрия, сорбит и диоксид кремния), сравнили с группой контроля, где не использовались профилактические средства. Авторы обнаружили значительное уменьшение симптомов, связанных с ИМП, уменьшение частоты рецидивов инфекции и повышение качества жизни в группе, получавшей D-маннозу [11].

В. Kranjес и соавт. провели исследование, в котором сравнили пациентов из трех групп: первая группа получала D-маннозу, вторая – нитрофурантоин, третья (контрольная) не получала никакой профилактики. Они обнаружили, что у пациентов, принимавших D-маннозу или нитрофурантоин в качестве профилактики ИМП, частота рецидивов была значительно ниже ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой, при этом время до рецидива было больше в группе D-маннозы (43 дня), чем в группе антибиотиков (24 дня). Дополнительным преимуществом стало значительно меньшее количество побочных эффектов у пациентов, получавших D-маннозу, по сравнению с пациентами, принимавшими нитрофурантоин в качестве профилактики [19].

Похожие данные можно увидеть в исследовании D. Roggi и соавт., которые так же отмечали большее время до развития рецидива у пациентов в группе D-маннозы (200 дней), чем в группе антибиотиков (52 дня), кроме того, пациенты, получавшие D-маннозу, реже отмечали появление urgency [20].

Однако есть исследования, авторы которых не обнаружили различий между группой пациентов, получавших препарат на основе D-маннозы (D-манноза, N-ацетилцистеин и экстракт плодов *Morinda citrifolia*) и группой, принимавшей антибиотики с целью профилактики рецидивов ИМП [21].

В когортных исследованиях G. Del Popolo и F. Nelli наблюдали больных, страдающих рецидивирующей ИМП, в том числе с нейрогенным мочевым пузырем. Пациенты получали комбинацию D-маннозы с салицином (1000 мг D-маннозы + 200 мг сухого экстракта ивы) в течение 5 дней, а затем D-маннозу в сочетании с пробиотиком (затем 700 мг D-маннозы + 1×10^9 КОЕ *Lactobacillus acidophilus* La-14) в течение 7 дней. Они установили, что применение D-маннозы привело к значительному снижению ежедневной частоты мочеиспускания и сокращению частоты эпизодов недержания мочи, причем эти эффекты сохранялись в течение 1 месяца после окончания лечения [22].

V. Phé и соавторы сообщили, что у пациентов с рассеянным склерозом прием D-маннозы дважды в день в течение 16 недель привел к общему снижению числа подтвержденных ИМП в месяц как в группе с уретральным катетером (63%), так и в группе без катетера (75%) [23]. На сегодняшний день известны исследования, в которых проводилось изучение эффективности использования D-маннозы. Контрольные группы включали пациентов, которые не получали никакой профилактики или же использовали антибактериальные препараты для профилактики рецидивирующей ИМП.

Имеется опыт использования препаратов, включающих D-маннозу, у пациенток с явной гипеоэстрогенией. В 2015-2017 гг. было проведено наблюдательное ретроспективное клиническое исследование, в котором приняли участие 60 пациенток с рецидивирующим циститом и раком молочной железы [24]. В одну группу (n=40) вошли пациентки, получавшие D-маннозу 500 мг, N-ацетилцистеин 100 мг и экстракт плодов *Morinda citrifolia* 200 мг (NDM) в течение 6 месяцев вместе с антибиотикотерапией (фосфомицин, нитрофурантоин или ципрофлоксацин при острых эпизодах цистита). Альтернативная группа (n=20) принимала антибиотики только по мере необходимости. Через 2 месяца наблюдения только 5 (12,5%) участников группы, принимавших D-маннозу, имели положительный посев мочи, в то время как у тех, кто не принимал D-маннозу, положительный результат посева мочи был зафиксирован в 18 случаях (90%) [24].

C. Genovese и соавт. сравнили между собой группы пациентов, принимавших D-маннозу с различными растительными экстрактами (1 группа: D-манноза 420 мг+берберин, арбутин, береза (n=24), 2 группа: D-манноза 420 мг+берберин, арбутин, береза, форсколин (n=24), 3 группа D-манноза 500 мг+проантоцианидины (n=24)). Частота рецидивов цистита оказалась меньше в 1 и во 2 группе. Однако это исследование имеет низкую степень доказательности [25].

В России также был проведен ряд исследований биологически активных добавок, в состав которых входит D-манноза [26-31]. При этом три исследования показали, что частота развития рецидивов цистита оказалась ниже в группе пациентов, получавших БАДы с D-маннозой.

Известны лабораторные исследования с целью оценки потенциала D-маннозы блокировать бактериальную адгезию к уроэпителиальным клеткам для предотвращения инфекции [32, 33]. Авторы пришли к выводу, что разработка средств на основе D-маннозы, предотвращающих адгезию уропатогенов, имеет большие перспективы. J. Vouckaert и соавт. обнаружили, что экзогенный бутил альфа-D-маннозид проявляет значительно лучшее средство к FimH, чем манноза, и, следовательно, ингибирует прилипание пилей *Escherichia coli* 1 типа к уротелию [33]. C. N. Spaulding и соавт. исследовали персистенцию уропатогенной кишечной палочки (УРЕС) в кишечнике, которая может поддерживать рецидивирование ИМП. Они обнаружили, что D-манноза приводит к значительному снижению связывания FimH с кишечником мыши ($p < 0,001$) [32].

Несмотря на то, что D-манноза представляет собой сахар и является источником углерода, а, следовательно, может способствовать росту бактерий, D. Scribano и соавт. показали, что метаболизм бактерий в присутствии D-маннозы (*in vitro*) не меняется, и она не оказывает воздействия на активность антибиотиков [34].

Проантоцианидины клюквы

Еще одним многообещающим методом профилактики рецидивирующей мочевой инфекции являются продукты из клюквы. Употребление клюквы препятствует бактериальной адгезии, содержащиеся в клюкве проантоцианидины хотя и не обладают собственной антибактериальной активностью, но препятствуют прикреплению уропатогенных *E. coli* за счет блокады Р-типа фимбрий, что так же способствует угнетению образования биопленок [35, 36]. Оценку эффективности применения продуктов из клюквы затрудняет наличие различных концентраций проантоцианидинов в исследуемых продуктах, что определяет необходимость выявления оптимальной дозы проантоцианидинов клюквы для достижения антиадгезивного эффекта. Так, в одном из исследований продемонстрировано, что способность препятствовать прикреплению бактерий проантоцианидины проявляют уже в концентрации 60 мкг/мл, особенно важно, что они имеют специфическую антиадгезивную активность против уропатогенных бактерий [37]. Согласно клиническим исследованиям *ex vivo* (доза-эффект) оптимальное количество проантоцианидинов должно составлять не менее 36 мг/день [38, 39]. Исследование канадских ученых, опубликованное в 2021 году, было нацелено на оценку эффективности продуктов из клюквы в профилактике рецидивирующих ИМП у женщин при использовании оптимальной дозы проантоцианидинов (стандартизованной на уровне $2 \times 18,5$ мг/день). В исследование были включены сексуально активные небеременные женщины в возрасте 18 лет и старше с рецидивами ИМП. Ученые обнаружили, что высокие дозы

экстракта проантоцианидина два раза в день не ассоциировались со снижением числа симптоматических ИМП по сравнению с экстрактом проантоцианидина в низких дозах. Однако эта высокая доза проантоцианидинов может оказывать профилактическое воздействие на рецидив симптоматической инфекции мочевыводящих путей у женщин, перенесших менее 5 инфекций в год [40].

Многочисленные клинические испытания эффективности продуктов из клюквы показали противоречивый эффект. Метаанализ (2017 г), включавший 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований стандартизированных экстрактов клюквы, проведенный у женщин с риском развития неосложненных ИМП, показал, что стандартизированные экстракты клюквы снижают риск ИМП на 26%, при этом частота нежелательных явлений одинакова в группах терапии и плацебо [41]. Однако в ранее описанном метаанализе оценивалось влияние проантоцианидинов клюквы на здоровых женщин, а коллеги из Китая в 2021 г. провели подобную оценку среди восприимчивых групп населения. По данным систематического обзора, который включал 28 РКИ (23 были плацебо-контролируемые), женщины с рецидивирующими ИМП, дети и пациенты, использующие постоянные катетеры, на 30% меньше подвержены риску развития ИМП при использовании продуктов из клюквы [42]. По данным Кокрановского обзора 2023 года, использование продуктов из клюквы для снижения риска развития инфекций мочевыводящих путей оправдано у женщин с рецидивирующими ИМП, у детей и у людей, предрасположенных к ИМП после вмешательства. Имеющиеся в настоящее время данные не поддерживают использование продуктов из клюквы у пожилых людей, пациентов с проблемами опорожнения мочевого пузыря или беременных женщин [43].

Лечение препаратами клюквы хорошо переносится – частота отказа от приема клюквенного сока из-за его плохих органолептических свойств минимальна при использовании капсул [44]. Необходимо отметить, что проантоцианидины предотвращают развитие резистентности к антибиотикам и подавляют образование биопленок [45]. Канадские ученые показали потенцирующее действие проантоцианидинов клюквы как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении антибактериальных препаратов, используемых против *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Ученые выделили два механизма, которые позволяют микробным клеткам становиться более уязвимыми: повышение проницаемости мембран бактериальных клеток и снижение активности насосов оттока многих лекарств, в том числе антибиотиков [46]. В 2018-2020 гг. в Румынии было проведено исследование, которое доказало, что сочетание D-маннозы с экстрактом клюквы может влиять на механизм антибактериальной устойчивости. Пациенты с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей наблюдались в двух группах: одни получали только антибактериальную терапию

Таблица 1. Основные характеристики клинических исследований лечения и профилактики рецидивирующего ИМП с применением D-маннозы и проантоцианидинов

Table 1. Main characteristics of clinical trials of RINMP treatment and prevention using D-mannose and proanthocyanidins

| Год исследования Year of study | Дизайн исследования Study design | Исследуемое вещество Test substance | Группа(ы) сравнения Comparison group(s) | Размер выборки. Пол Sample size. gender | Результаты Results |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|
| L. Domenici и соавт. [11] | РКИ RCS | 3,0 г D-маннозы /сутки (3 дня), затем 1,5 г/сутки 3.0 g D-mannose/day (3 days), then 1.5 g/day | Без профилактики Without prevention | 43 Женщины Women | Уменьшение частоты рецидивов инфекции, уменьшение симптомов, связанных с ИМП в группе, получающей D-маннозу Reduced infection recurrence rate and UTI-related symptoms in the D-mannose group |
| B. Kranjčec и соавт. [19] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы /сутки 2.0 g D-mannose/day | 1. Антибиотикопрофилактика 2. Без профилактики 1. Antibiotic prophylaxis 2. Without prevention | 308 Женщины Women | Частота рецидивов в группе D-маннозы и антибиотикопрофилактики одинакова, однако время до развития рецидива больше в группе с D-маннозой The relapse rate in the D-mannose and antibiotic prophylaxis group is the same, but the time to relapse is longer in the D-mannose group |
| D. Porru и соавт. [20] | РКИ RCS | 3,0 г D-маннозы (2 нед), затем по 2,0 г/сутки 3.0 g D-mannose (2 weeks), then 2.0 g/day | Антибиотикопрофилактика Antibiotic prophylaxis | 60 Женщины Women | В группе D-маннозы большее время до развития рецидива In the D-mannose group there was a longer time to relapse |
| G. Palleschi и соавт. [21] | РКИ RCS | 1,0 г D-маннозы /сутки + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia 1.0 g D-mannose/day + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract | Антибиотикопрофилактика Antibiotic prophylaxis | 80 Женщины (38) Мужчины (42) Women Men | Частота рецидивов одинаковая в группах сравнения The relapse rate is the same in the comparison groups |
| G. Del Popolo и соавт. [22] | Когортное Cohort | 3,0 г D-маннозы /сутки + сухой экстракт ивы (5дн), затем 1,4 г D-маннозы/сутки + Lactobacillus acidophilus 3.0 g D-mannose / day + dry willow extract (5 days), then 1.4 g D-mannose/day + Lactobacillus acidophilus | | 85 Женщины (68) Мужчины (17) Women Men | Снижение частоты и эпизодов недержания мочи Reduced frequency and episodes of urinary incontinence |
| V. Phé и соавт. [23] | Когортное Cohort | 3,0 г D-маннозы /сутки 3.0 g D-mannose/day | | 22 Женщины (18) Мужчины (4) Women Men | Снижению числа подтвержденных ИМП Reducing the number of confirmed UTIs |
| D. Marchiori и соавт. [24] | Ретроспективное Retrospective | 1,0 г D-маннозы /сутки (60 дней) + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia, затем 500 мг D-маннозы /сутки + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia 1.0 g D-mannose/day (60 days) + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract, then 500 mg D-mannose/day + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Уменьшение бактериурии и дизурических симптомов в группе, получающей профилактику Reduction of bacteriuria and dysuric symptoms in the group receiving prophylaxis |
| C. Genovese и соавт. [25] | РКИ RCS | 0,5 г D-манноза /сутки + проантоцианидины 0.5 g D-mannose/day + proanthocyanidins | 1 группа: D-манноза 0,42г+берберин, арбутин, береза, 2 группа: D-манноза 0,42г+берберин, арбутин, береза, форсколин Group 1: D-mannose 0.42 g + berberine, arbutin, birch, Group 2: D-mannose 0.42 g + berberine, arbutin, birch, forskolin | 72 Женщины Women | В группе пациентов, получавших D-маннозу + проантоцианидин частота рецидивов выше In the group of patients receiving D-mannose + proanthocyanidin, the relapse rate was higher |

| Год исследования Year of study | Дизайн исследования Study design | Исследуемое вещество Test substance | Группа(ы) сравнения Comparison group(s) | Размер выборки. Пол Sample size. gender | Результаты Results |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|
| А.Н. Берников и соавт. [26] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+ витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 111 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving Uronext |
| К.П. Тевлин и соавт. [27] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+ витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving Uronext |
| И.С. Шорманов и соавт. [28] | РКИ RCS | 0,48 г D-маннозы/сут + проантоцианидины + экстракт толокнянки 0.48 g D-mannose/day + proanthocyanidins + extract bearberry | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих профилактику Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving prophylaxis |
| F. Vicariotto и соавт. [50] | Когортное Cohort | 0,5 г D-маннозы/сут+ экзополисахариды Str. thermophilus + проантоцианидины + L. plantarum and L. paracasei 0.5 g D-mannose/day + exopolysaccharides Str. thermophilus + proanthocyanidins + L. plantarum and L. paracasei | | 35 Женщины Women | Уменьшение типичных симптомов цистита, снижение уровня нитритурии и лейкоцитарной эстеразы Reduction of typical symptoms of cystitis, reduction of nitrituria and leukocyte esterase levels |
| V. DE Leo и соавт. [49] | РКИ RCS | 0,5 г D-маннозы/сут + проантоцианидины + экстракт прополиса 0.5 g D-mannose/day + proanthocyanidins + extract propolis | Без профилактики Without prevention | 150 Женщины Women | Снижение дизурических симптомов в группе пациентов, получающих профилактику Reduction of dysuric symptoms in the group of patients receiving prophylaxis |
| А.И. Неймарк и соавт. [29] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 86 Женщины Women | Снижение частоты обострений посткоитального цистита в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced frequency of exacerbations of postcoital cystitis in the group of patients receiving Uronext |
| М.Н. Слесаревская и соавт. [30] | Когортное Cohort | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | | 67 Женщины Women | Уменьшение клинических симптомов, лейкоцитурии, бактериурии у женщин с РИНМП Reduction of clinical symptoms, leukocyturia, bacteriuria in women with RINUS |
| А.С. Аль-Шукри и соавт. [31] | | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Только антибактериальная терапия Antibacterial therapy only | 120 Женщины Women Мужчины Men | Снижение уровня обсемененности мочевого катетера в группе пациентов, получавших антибиотик + Уронекст Reduced level of urinary catheter contamination in the group of patients receiving antibiotic + Uronext |

(триметоприм + сульфаметоксазол), у вторых антибактериальную терапию сочетали с экстрактом клюквы и D-маннозой. Авторы проанализировали подгруппы больных с резистентностью к выбранному антибиотику. Ожидаемо, что частота излеченности в подгруппе, получавшей только триметоприм+сульфаметоксазол, была низкой (37,5%), а в группе, где антибиотик назначался совместно с экстрактом клюквы и D-маннозой, процент вылеченных пациенток составлял около 90%, и был схож с результатами в группе, где отмечалась чувствительность к использованному антибактериальному препарату [47].

Еще одно интересное исследование, доказывающее антиадгезивный эффект клюквы, проведено в Германии [48]. Образцы мочи пациентов, употреблявших экстракт

клюквы, проанализировали на способность последнего препятствовать бактериальной адгезии, а также на содержание уромодулина (белка Тамма-Хорсфолла). Образцы, в которых было отмечено нарушение прикрепления уропатогенов, содержали повышенное количество уромодулина, который был расценен как фактор неспецифической защиты.

В попытке найти максимально эффективное решение лечения и профилактики рецидивирующего ИМП проводилось изучение комбинации D-маннозы, экстрактов клюквы и прополиса. Такое сочетание рекомендовало себя как эффективное средство для профилактики рецидивов мочевых инфекций у женщин в перименопаузе (n=150). Полную ремиссию мочевых симптомов наблюдали у 92 (60%) пациенток [49]. ■

Другие ученые проанализировали воздействие экстракта клюквы в сочетании с D-маннозой и пробиотиками *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Lactobacillus paracasei* LPC09 и пришли к выводу, что такая комбинация значительно уменьшила симптомы острого цистита: дизурию, частое мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию и рези внизу живота [50].

ОБСУЖДЕНИЕ

Положительное действие продуктов на основе D-маннозы и проантоцианидинов для уменьшения симптомов и профилактики ИМП продемонстрировано во многих исследованиях, часто эти вещества комбинируют друг с другом (табл. 1).

В 2020 году испанскими коллегами опубликовано рандомизированное клиническое исследование с двойным ослеплением [51]. Исследование было направлено на сравнительное изучение эффективности и безопасности в профилактике ИМП пищевой добавки, основным ингредиентом которой являлась D-манноза, и препарата с активным ингредиентом проантоцианидинами. В эксперимент были включены 283 женщины с рецидивирующей ИМП. В результате оказалось, что в профилактике рецидивирующих ИМП, вызванных кишечной палочкой у женщин, пероральный прием препарата на основе 2000 мг D-маннозы является более эффективным, чем прием 240 мг проантоцианидинов.

Результаты сравнительных клинических исследований двух методов профилактики ИМП на основе использования D-маннозы и проантоцианидинов клюквы вызвали интерес в научной среде. Все чаще можно слышать мнение, что польза от назначения антибиотиков при цистите более не превышает вред от них, поэтому необходимо развивать и внедрять в клиническую практику новые стратегии лечения и профилактики неосложненной ИМП [52].

На сегодняшний день известно множество различных неантибактериальных методов профилактики. В первую очередь необходимо упомянуть о поведенческой терапии – мочеиспускание после коитуса, повышенное потребление воды [53, 54], включение в рацион продуктов богатых витамином С [55, 56], применение фитопрепаратов [57]. Доказана эффективность иммуностимулирующего средства, содержащего бактериальный лизат 18 штаммов *E coli* [58, 59]. Положительно зарекомендовало себя внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата с целью восстановления гликозамингликанового слоя слизистой мочевого пузыря [60-62]. Также используются пробиотики на основе лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *Lactobacillus reuteri* RC-14), способные конкурентно вытеснять патогенные микроорганизмы, а у женщин в постменопаузальном периоде с успехом применяются вагинальные эстрогены [63]. В борьбу за предотвращение ре-

цидива ИМП вступают различные средства, и придется делать выбор в пользу наиболее подходящей их комбинации. Знание механизмов действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы, которые оказывают свой антиадгезивный эффект, взаимодействуя с различными типами фимбрий, позволяет предположить, что сочетание этих веществ принесет гораздо большую пользу и способно максимально заблокировать адгезию патогенных бактерий (рис. 1).

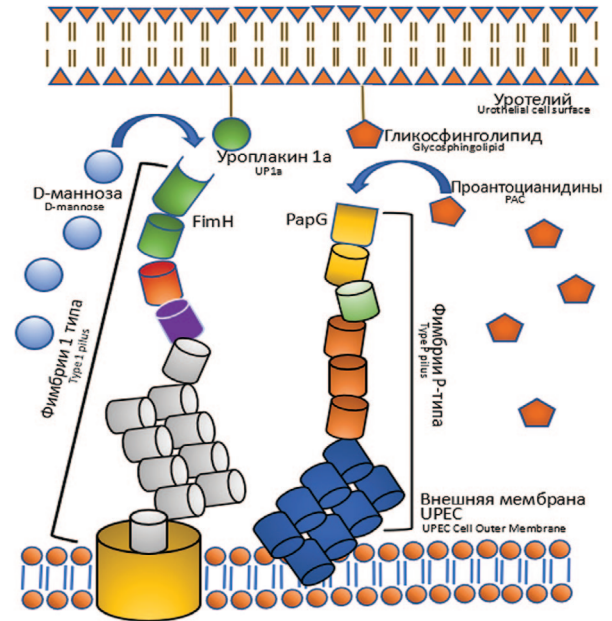


Рис. 1. Механизм действия D-маннозы и проантоцианидинов
Fig. 1. Mechanism of action of D-mannose and proanthocyanidins

На российском рынке представлена биологически активная добавка Уронекст, которая содержит комбинацию трех активных компонентов в оптимальной дозировке, что обеспечивает продукту комплексное действие. В состав комплекса входят: Cran-Max® 500 мг – высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы, обладающей стандартизованной активностью (36 мг проантоцианидинов); D-манноза в максимальной эффективной и безопасной суточной дозировке 2000 мг; витамин D3 500 МЕ, помогающий поддерживать нормальную работу иммунной системы и способствующий синтезу антимикробных пептидов, защищающих уротелий [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные знания о метафилактике рецидивирующего ИМП включают множество разных подходов – поведенческие методы, неантибактериальные средства (фитопрепараты, биологические активные добавки) и антибактериальные препараты. Учитывая рост антибиотикорезистентности, во всем мире уделяется большое внимание поиску эффективных и безопасных методов неантибактериальной профилактики рецидивирующего ИМП. В клинических исследованиях подтверждена эффективность назначения D-маннозы и проантоцианидинов клюквы для профилактики рецидивирующего

ИМП. Необходимы дальнейшие надежно спланированные клинические исследования совместного приме-

нения различных профилактических методов для контроля над инфекцией мочевых путей. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(1):1–7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw281>.
2. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2016;(3S3):65–76. [Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya = Urologia* 2016;(3S3):65–76. (In Russian)].
3. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика. *Бюллетень восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук* 2016;107(1):70–4. [Plekhanov A.N., Dambaev A.B. Urinary tract infection: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin Of The East Siberian Research Center Of The Siberian Branch Of The Russian Academy Of Medical Sciences* 2016;107(1):70–4. (In Russian)].
4. Набока Ю.Л., Алькина А.К., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л. Мониторинг микробиоты и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре. *Вестник урологии* 2020;8(3):47–57. [Naboka Yu.L., Alkina A.K., Kogan M.I., Gudima I.A., Ibishev Kh.S., Jalagonia K.T., Chernitskaya M.L. Monitoring of microbiota and antibiotic resistance of uropathogens in one urological hospital. *Vestnik urologii = Herald of Urology* 2020;8(3):47–57. (In Russian)].
5. Raesipour M, Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic Escherichia coli strains. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.
6. Sherchan JB, Dongol A, Humagan S, Joshi A, Rana Magar S, Bhandari S. Antibiotic Susceptibility Pattern of Bacteria Causing Urinary Tract Infection. *J Nepal Health Res Soc* 2022;20(1):218–24. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v20i01.4142>.
7. Baines G, Banjoko A, Brair A, Gray J, Desai N, Cardozo L, et al. Antibiotic resistance in urinary tract infections: A re-visit after five years and experience over two sites. *Post Reprod Health* 2020;26(2):91–100. <https://doi.org/10.1177/2053369120910039>.
8. Палагин И.С., Сухорукова А.В., Дехник А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология* 2020;(1):19–31. [Palagin I.S., Sukhorukova A.V., Dekhnich A.V., Eidel'shteyn M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study «DARMIS-2018». *Urologiya = Urologia* 2020;(1):19–31. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.19-31>.
9. Langford BJ, Brown KA, Diong C, Marchand-Austin A, Adomako K, Saedi A, et al. The Benefits and Harms of Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(3):782–91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab116>.
10. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>.
11. 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* 2016;20(13):2920–5.
12. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* 2017;15(8):1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
13. 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* 2004;55(2):441–55. <https://doi.org/10.1111/j.13652958.2004.04415.x>.
14. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. О свойствах D-маннозы: противовоспалительные и противопуховые эффекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;12(2):164–170. [Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Gromov A.N., Gromova O.A. Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Gromov A.N., Gromova O.A. About the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;12(2):164–70. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-164-170>. (In Russian)].
15. Medus ML, Gomez GE, Zacchi LF, Couto PM, Labriola CA, Labanda MS, et al. N-glycosylation Triggers a Dual Selection Pressure in Eukaryotic Secretory Proteins. *Sci Rep* 2017;7(1):8788. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09173-6>.
16. Zhang D, Chia C, Jiao X, Jin W, Kasagi S, Wu R, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med* 2017;23(9):1036–45. <https://doi.org/10.1038/nm.4375>.
17. Alton G, Kjaergaard S, Etchison JR, Skovby F, Freeze HH. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med* 1997;60(2):127–33. <https://doi.org/10.1006/bmm.1997.2574>.
18. Ganda OP, Soeldner JS, Gleason RE, Cleator IG, Reynolds C. Metabolic effects of glucose, mannose, galactose, and fructose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49(4):616–22. <https://doi.org/10.1210/jcem-49-4-616>.
19. 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. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
20. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussou 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. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61373-1](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61373-1).
21. Pallechi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, et al. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2017;89(1):45–50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.45>.
22. Del Popolo G, Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2018;90(2):101–3. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
23. Phé V, Pakzad M, Haslam C, Gonzales G, Curtis C, Porter B, et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2017;36(7):1770–5. <https://doi.org/10.1002/nau.23173>.
24. Marchiori D, Zanello PP. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivors. *In Vivo* 2017;31(5):931–6. <https://doi.org/10.21873/invivo.11149>.
25. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, Nicolosi D, Corsello S, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy* 2018;30(2):107–14. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1393587>.
26. Берников А.Н., Ходырева Л.А., Арефьева О.А. Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита. АБВ-пресс 2022:60. [Ernikov A.N., Khodyreva L.A., Arefeva O.A. Russian prospective study to study the effectiveness and safety of Uronex® in parallel groups in women with exacerbation of chronic recurrent cystitis. ABV-press 2022:60].
27. Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8. [Tevlin K.P., Khanaliev B.V., Tevlin D.K. Properties and safety of the combined dietary supplement Uronex in the complex treatment of acute (exacerbation of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.7.201061>.
28. 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;12(1):13–20. [Shormanov I.S., Solovyov A.S., Chirkov I.A., Shchedrov D.N., Krasnyak S.S., Shaderkin I.A. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2022;12(1):13–20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved84084>.
29. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Ковалева Ю.С., Раздорская М.В., Мельник М.А. Возможности профилактики посткоитального цистита. *Урология* 2022;(3):33–40. [Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdachev N.A., Kovaleva Yu.S., Razdorskaya M.V., Melnik M.A. Possibilities for the prevention of postcoital cystitis. *Urologiya = Urologia* 2022;(3):33–40. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.3.33-41>.
30. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Эффективность комбинированной биологически активной добавки Уронекст у женщин с рецидивирующими циститами: клинико-микробиологическое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):140–8. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. The effectiveness of the combined dietary supplement Uronex in women with recurrent cystitis: a clinical microbiological study. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):140–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-140-148>.
31. Аль-Шукри А.С., Максимова А.В., Дуб Н.И., Костюков С.В., Манченко А.А., Майоров И.Д., и соавт. Профилактика развития катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих систем у пациентов в раннем послеоперационном периоде. *Урология* 2023;(2):10–6. [Al-Shukri A.S., Maksimova A.V., Dub N.I., Kostyukov S.V., Manchenko A.A., Mayorov I.D., et al. Prevention of the development of catheter-associated urinary system infections in patients in the early postoperative period. *Urologiya = Urologia* 2023;(2):10–6. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.00-00>.
32. Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, et al. Selective depletion of uropathogenic E. coli from the gut by a FimH antagonist. *Nature* 2017;546(7659):528–32. <https://doi.org/10.1038/nature22972>.
33. 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* 2004;55(2):441–55. <https://doi.org/10.1111/j.13652958.2004.04415.x>.
34. Scribano D, Sarshar M, Prezioso C, Lucarelli M, Angeloni A, Zagaglia C, et al. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic Escherichia coli Properties nor Induces Stable FimH Modifications. *Molecules* 2020;25(2):316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>.
35. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. *Advances in Nutrition* 2013;4(6):618–32. <https://doi.org/10.3945/an.113.004473>.
36. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated Escherichia Coli to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells. *Journal of Urology* 2007;177(6):2357–60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.114>.
37. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005;66(18):2281–91. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
38. Howell AB, Botto H, Combesure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):94. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-94>.
39. Lavigne JP, Bourg G, Combescurie C, Botto H, Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. *Clinical Microbiology and Infection* 2008;14(4):350–5. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01917.x>.
40. Babar A, Moore L, Leblanc V, Dudonné S, Desjardins Y, Lemieux S, et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Urol* 2021;21(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00811-w>.
41. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2017;147(12):2282–8. <https://doi.org/10.3945/jn.117.254961>.
42. Xia J yue, Yang C, Xu D feng, Xia H, Yang L gang, Sun G ju. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0256992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256992>.
43. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4(4):CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>.
44. Сычев Д.А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология* 2011;(2):44–8. [Sychev D.A. The use of cranberry preparations in urological practice: the view of a clinical pharmacologist. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology* 2011;(2):44–8. (In Russian)].
45. Ulrey RK, Barksdale SM, Zhou W, van Hoek ML. Cranberry proanthocyanidins have antibiofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med* 2014;14(1):499. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>.
46. Mausuria VB, Okshevsky M, Déziel E, Tufenkji N. Proanthocyanidin Interferes with Intrinsic Antibiotic Resistance Mechanisms of Gram-Negative Bacteria. *Advanced Science* 2019;6(15):1802333. <https://doi.org/10.1002/adv.201802333>.
47. Rădulescu D, David C, Turcu FL, Spătaru DM, Popescu P, Văcăroiu IA. Combination of cranberry extract and D-mannose - possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: Results of a pilot study. *Exp Ther Med* 2020;20(4):3399–406. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8970>.
48. Scharf B, Sendker J, Dobrindt U, Hensel A. Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic Escherichia coli. *Planta Med* 2019;85(2):126–38. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.
49. DE Leo V, Cappelli V, Massaro MG, Tosti C, Morgante G. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol* 2017;69(4):336–41. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04074-6>.
50. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(Suppl 1):S96–101. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000224>.
51. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gómez-Rodríguez A, Vírveda-Chamorro M, Luján-Galán M, et al. Large study (283 women) on the effectiveness of Manosar®: 2 g of d-mannose + 140 mg of proanthocyanidins (PAC), of prolonged release. *Arch Esp Urol* 2020;73(6):491–8.
52. Garofalo L, Nakama C, Hanes D, Zwickey H. Whole-Person, Urobiome-Centric Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Antibiotics* 2022;11(2):218. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020218>.
53. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 2013;369(20):1883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>.
54. Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol* 1995;76(1):90–3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07839.x>.
55. Castelló T, Girona L, Gómez MR, Mena Mur A, García L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord* 1996;34(10):592–3. <https://doi.org/10.1038/sc.1996.105>.
56. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):783–7. <https://doi.org/10.1080/00016340701273189>.
57. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int* 2018;101(3):327–36. <https://doi.org/10.1159/000493368>.
58. Beerepoort MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urol* 2013;190(6):1981–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142>.
59. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp* 2016;40(4):203–8. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.04.008>.
60. Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, Del Zingaro M, Frumenzio E, Boni A, et al. Morphological Changes of Bladder Mucosa in Patients Who Underwent Instillation with Combined Sodium Hyaluronid Acid-Chondroitin Sulphate (Ialuril®). *Urol Int* 2013;91(1):81–8. <https://doi.org/10.1159/000345047>.
61. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-A review. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32(1):9–18. <https://doi.org/10.1002/nau.22256>.
62. Damiano R, Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Ther Adv Urol* 2011;3(5):223–32. <https://doi.org/10.1177/1756287211418723>.
63. Perrotta C, Albert X, Aznar M. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;16(2):CD005131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005131.pub2>.
64. Mohanty S, Kamolvit W, Hertting O, Brauner A. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. *Cell Tissue Res* 2020;380(3):669–73. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.

Сведения об авторах:

Москвина З.В. – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Болдырева М.Н. – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Росоловская К.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINЦ Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINЦ Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Вклад авторов:

Москвина З.В. – литературный обзор, написание текста, 25%
Болдырева М.Н. – дизайн публикации, определение научного интереса, 25%
Росоловская К.А. – литературный обзор, написание текста, 25%
Спивак Л.Г. – дизайн публикации, определение научного интереса, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке АО «Петровакс».

Статья поступила: 12.11.23

Результаты рецензирования: 14.12.23

Исправления получены: 23.01.24

Принята к публикации: 30.01.24

Information about authors:

Moskvina Z.V. – postgraduate student of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Boldyreva M.N. – Dr. Sci., Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution «SSC Institute of Immunology» FMBА of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Rosolovskaya K.A. – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Authors' contributions:

Moskvina Z.V. – literature review, text writing, 25%
Boldyreva M.N. – publication design, determination of scientific interest, 25%
Rosolovskaya K.A. – literature review, text writing, 25%
Spivak L.G. – publication design, determination of scientific interest, 25%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by JSC Petrovax.

Received: 12.11.23

Peer review: 14.12.23

Corrections received: 23.01.24

Accepted for publication: 30.01.24



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА

Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности спаечного процесса в очагах хронического воспаления¹
- ◆ уменьшению выраженности симптомов хронического простатита²
- ◆ профилактике рецидивов хронического простатита²
- ◆ повышению биодоступности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ уменьшению выраженности симптомов при ДГПЖ⁴



 **Petrovax**

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза® ЛСР-002940/07 от 11.08.2022.

² Кульчавеня Е.В. и др. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Журнал Урология, № 2. 2020.

³ Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виноцкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. Trizna E., Baidamshina D. et al. Pharmaceutics. 2021; 13 (11): 1740.

⁴ Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза® при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. 2021; 6: 57–65.

PVX/LG-URO/300124R ЛРС-002940/07 от 11.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ