

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

Поиски альтернативной терапии хронического цистита: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности биологически активного комплекса «Цисталис® Д Плюс»

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х.С. Ибишев¹, Н.А. Нашивочникова², А.В. Царева³, И.А. Шадеркин⁴, С.С. Красняк⁵

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 29, переулок Нахичеванский, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603950, Россия

³ Медицинский центр «АВИЦЕННА» группа компаний «Мать и дитя»; д. 17, ул. Коммунистическая, Новосибирск, 630099, Россия

⁴ Институт цифровой медицины Сеченовского медицинского университета; д. 2, стр. 1, Абрикосовский пер., Москва, 119435, Россия

⁵ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. Цистит – одна из самых распространенных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Важная особенность цистита – склонность к рецидивированию и хронизации заболевания. Поиск безопасной и эффективной стратегии лечения и профилактики рецидивов хронического цистита является крайне актуальной проблемой.

Цель. Сравнение эффективности биологически активной добавки (БАД) Цисталис® Д Плюс с антибиотикотерапией в отношении купирования обострения хронического рецидивирующего цистита.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациенток с установленным диагнозом «хронический цистит» в моменте обострения. Все пациентки были рандомизированы в 4 группы: первая группа получала Цисталис® Д Плюс в монотерапии в течение 7 дней, вторая группа получала Цисталис® Д Плюс в течение 7 дней совместно с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) в соответствии с рекомендациями, третья группа получала фосфомицина трометамол в соответствии с рекомендациями, четвертая группа получала фосфомицина трометамол совместно с НПВС в соответствии с рекомендациями. Все группы наблюдались в течение месяца с начала терапии.

Результаты. Уже на третий день лечения пациенты из всех групп отметили значительное снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также во всех группах отмечалось достоверное снижение симптоматики острого цистита по шкале оценки симптомов острого цистита (ACSS), уменьшение числа лейкоцитов в моче и снижение микробной нагрузки. Все положительные изменения в группах были сопоставимы между собой.

Выводы. БАД «Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов достоверно приводит к быстрому и стойкому облегчению симптомов рецидивирующего цистита.

Ключевые слова: хронический цистит; D-манноза; проантоцианидины; экстракт толокнянки; арбутин.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Нашивочникова Н.А., Царева А.В., Шадеркин И.А., Красняк С.С. Поиски альтернативной терапии хронического цистита: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности биологически активного комплекса «Цисталис® Д Плюс». Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):138-144; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

The search for alternative therapy for chronic cystitis: results of a prospective comparative randomized study on the effectiveness of a biologically active complex «Cystalis® D Plus»

CLINICAL STUDY

Kh.S. Ibishev¹, N.A. Nashivochnikova², A.V. Tsareva³, I.A. Shaderkin⁴, S.S. Krasnyak⁵

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

³ Medical center «AVICENNA», «Mother and Child» company group; 17, Kommunisticheskaya str., Novosibirsk, 630099, Russia

⁴ Digital Medicine Institute of Sechenov Medical University; 2, p. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia

⁵ N.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, 51, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

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

Summary:

Introduction. Cystitis is one of the most prevalent urinary tract infection (UTI) type. An important specificity of cystitis is the tendency to relapse and chronization of the disease. The search for a safe and effective strategy for the treatment and prevention of recurrence of chronic cystitis is an extremely urgent problem.

The purpose of this study is to compare the effectiveness of Cystalis® D Plus with antibiotics treatment in chronic cystitis relapses treatment.

Materials and methods. The study included 120 patients with an established diagnosis of chronic cystitis at the moment of intensification. All patients were randomized into 4 groups: the first group received Cystalis® D Plus in monotherapy for 7 days, the second group received Cystalis® D Plus for 7 days together with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in accordance with the recommendations, the third group received fosfomycin trometamol in accordance with the recommendations, the fourth group received fosfomycin trometamol together with NSAIDs in accordance with recommendations. All groups were monitored for a month after the start of therapy.

Results. Patients from all groups noted a significant decrease in intensity of pain according to VAS already on the third day of treatment. Also, there was a significant decrease in the symptoms of acute cystitis on the scale «Acute cystitis symptom score» (ACSS scale), a decrease in the number of leukocytes in the urine and a decrease in microbial load in all groups. All the positive changes in the groups were comparable to each other.

Conclusions. «Cystalis® D Plus» leads to rapid and persistent relief of symptoms of recurrent cystitis both in monotherapy mode and in combination with other groups of drugs.

Key words: chronic cystitis; D-mannose; proanthocyanidins; Uva ursi extract; arbutin.

For citation: Ibishev Kh.S., Nashivochnikova N.A., Tsareva A.V., Shaderkin I.A., Krasnyak S.S. The search for alternative therapy for chronic cystitis: results of a prospective comparative randomized study on the effectiveness of a biologically active complex «Cystalis® D Plus». *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):138-144; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

ВВЕДЕНИЕ

Цистит – одна из самых распространенных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что хотя бы один эпизод острого цистита переносят в течение жизни более 50% женщин [1]. Высокую частоту возникновения цистита именно у женщин связывают с анатомическими, физиологическими и гормональными особенностями женского организма [1-3].

Важная особенность цистита – склонность к хроническому рецидивированию. Установлено, что после первого клинического проявления ИМП у 25% женщин рецидив развивается в течение полугода, у 40% – в течение одного года, а примерно у половины женщин, оказавшихся на приеме у врача по поводу ИМП, определяют уже рецидивирующую форму заболевания [4, 5]. До настоящего времени антибиотики остаются «золотым стандартом» лечения и профилактики рецидивирования ИМП. Однако их длительное применение приводит к росту числа осложнений и селекции микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. По некоторым подсчетам, к 2050 году заболевания, вызванные антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов, будут ежегодно приводить к примерно 10 млн. смертей [6]. Поэтому поиск безопасной и эффективной стратегии лечения и профилактики рецидивирующего цистита является крайне актуальной проблемой.

Один из перспективных вариантов решения данной проблемы, помимо рационального подхода к использованию антибактериальных средств, – это поиск альтернативных антибиотикам методов лечения и профилактики. В настоящее время комплексы, содержащие D-маннозу, зарекомендовали себя как один из подобных вариантов терапии хронического цистита.

D-манноза — это моносахарид, который естественным образом вырабатывается организмом из глюкозы. Он присутствует в клетках организма и в не-

которых продуктах питания. D-манноза отличается от глюкозы инверсией одного из четырех хиральных центров молекулы, а именно того, что расположен у атома углерода в положении 2 [7].

По меньшей мере 90% принятой D-маннозы всасывается в верхних отделах кишечника. Его особенность в том, что, несмотря на простое строение, этот углевод не метаболизируется в организме человека. Следовательно, он не накапливается в печени или других органах, а выводится в непревращенном виде с мочой. Примерно через 60 мин после приема внутрь он поступает в мочевые пути в неизменном виде [8].

Одним из комплексов в состав которого входят: D-манноза в дозировке 2500 мг, олигомерные проантоцианидины из экстракта виноградных косточек, арбутин из экстракта Толочкянки обыкновенной и витамин С является «Цисталис® Д Плюс».

Целью настоящего исследования является сравнение эффективности Цисталис® Д Плюс с антибиотикотерапией в отношении купирования обострения хронического рецидивирующего цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями включения стали: типичные для цистита жалобы (боль внизу живота, учащенное болезненное мочеиспускание), бактериурия и/или лейкоцитурия в общем анализе мочи, положительный посев мочи. Уровень боли оценили с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). С учетом наличия двух обострений цистита в течение полугода или трех в течение года всем пациентам поставили диагноз хронический цистит.

Все пациентки были разделены на 4 группы:

1. Первая группа (n = 30) получала препарат «Цисталис® Д Плюс» на регулярной основе по одному саше (3,2 г) 1 раз в день в течение 7 дней с последующим наблюдением в течение 3 недель. ■

2. Вторая группа (n = 30) получала препарат «Цисталис® Д Плюс» на регулярной основе по одному саше (3,2 г) 1 раз в день в течение 7 дней в сочетании с ибупрофеном по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней или в сочетании с феназопиридина гидрохлоридом по 100 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-х дней с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

3. Третья группа (n = 30) получала фосфомицина трометамол 3 г однократно в сочетании с ибупрофеном по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней или в сочетании с феназопиридина гидрохлоридом по 100 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-х дней с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

4. Четвертая группа (n = 30) получала фосфомицина трометамол 3 г однократно с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

Основные клинико-лабораторные показатели в группах к началу лечения достоверно не отличались. Общая длительность наблюдения составила 1 месяц.

С целью стандартизации вводимых данных и возможности статистической обработки значение числа лейкоцитов в полях зрения «сплошь» или «большое количество» принималось за 100. При интервальных значениях (например, «10-20 в поле зрения») рассчитывалось среднее арифметическое значение из максимального и минимального значений.

С целью количественной оценки и межгруппового сравнения полуколичественным показателям (оценка болезненности в надлобковой области, содержание бактерий в осадке анализа мочи) присваивались численные значения.

Так как время, прошедшее с момента появления симптомов до начала лечения, может существенно по-

влиять на его эффективность, пациентки отмечали время от начала симптомов до обращения к врачу (менее 6 часов, 6-12 часов, 12-24 часа, более 24 часов).

Для оценки выраженности симптоматики цистита применялась Шкала оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS) [9]. Анкета состоит из 18 пунктов, построенных в виде порядковых и интервальных шкал, разделенных на 4 секции: а) «Typical», содержащую 6 пунктов, касающихся наиболее типичных симптомов острого цистита; б) «Differential», включающую 4 пункта о симптомах, касающихся других распространенных урогенитальных патологий; в) «Quality of life», состоящую из 3-х пунктов, касающихся влияния симптомов на качество жизни опрашиваемых; д) «Additional», содержащую 5 пунктов, позволяющих выявлять дополнительную информацию о состояниях, способных осложнить течение заболевания и/или влиять на выбор терапии.

В качестве исследуемой терапии был выбран комплекс «Цисталис® Д Плюс», содержащий 2500 мг D-маннозы, экстракт толокнянки (лат. *Arctostaphylos úva-úrsi*), стандартизированный по содержанию арбутина (10%), экстракт виноградной косточки, стандартизированный по содержанию олигомерных проантоцианидинов (98%), аскорбиновую кислоту.

Для оценки различий внутри группы в разные периоды времени применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Для межгрупповых сравнений применялся t-критерий для несвязанных выборок, в случае нормального распределения данных, и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок – если распределение признака отличалось от нормального.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных, получающих различное лечение
Table 1. Comparative characteristics of groups of patients receiving different treatments

Параметр Characteristics	Группа 1 (M±m) Group 1 (M±m)	Группа 2 (M±m) Group 2 (M±m)	Группа 3 (M±m) Group 3 (M±m)	Группа 4 (M±m) Group 4 (M±m)	Значимость различия между группами Significance of the difference between groups
Возраст, лет Age, years	39,0±18,64	39,1±21,59	34,05±12,28	34,42±15,14	0,634
Время до начала возникновения симптомов, ч. Time before the start of the symptoms, h.	3,35±0,69	3,3±0,88	3,4±0,72	3,45±0,62	0,847
ВАШ, баллы VAS, points	6,22±1,31	6,4±1,06	7,05±1,19	6,78±1,31	0,125
ACSS, баллы ACSS, points	16,79±2,6	17,6±3,44	18,47±4,06	18,29±3,04	0,109
Выраженность объективных симптомов* Severity of objective symptoms*	2,73±0,46	2,4±0,52	2,8±0,42	2,8±0,42	0,162
Лейкоциты в осадке мочи, кл в п/зр WBC	56,59±31,86	53,73±30,88	70,3±32,48	63,93±33,36	0,164
Обсемененность мочи, КОЕ/мл Colony count, CFU/ml	5,68±1,08	5,2±0,94	5,9±1,12	5,39±0,7	0,166
Бактерии в осадке мочи, кл в п/зр* Urine sediment bacteria count	2±1,03	2,47±0,83	2,1±0,74	2±0,82	0,406

* При оценке полуколичественных переменных значение «++++» перекодировалось в 4, «+++» – в 3, «++» – в 2, «+» – в 1, «отрицательно» – в 0
* When assessing semi-quantitative variables, the value «++++» was recoded into 4, «+++» into 3, «++» into 2, «+» into 1, «negative» into 0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка боли по ВАШ

Уже на третий день лечения пациенты во всех группах отметили значительное снижение интенсивности боли по ВАШ. В группе 1, принимавшей «Цисталис® Д Плюс» в режиме монотерапии на 3, 7 и 30 дни после лечения оценка боли по ВАШ снизилась на 52,6, 69,6 и 74,3% соответственно ($p < 0,001$). При сочетании «Цисталис® Д Плюс» с феназопиридином или нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) эффективность увеличивается до 65,6, 75,0, 84,4%, на 3, 7 и 30 сутки соответственно. Наиболее выражено на 3 и 7 сутки интенсивность боли снижалась в группе, получавшей фосфомицина трометамол и феназопиридин. Однако после 7 суток лечения выраженность боли была сопоставима во всех группах (табл. 2).

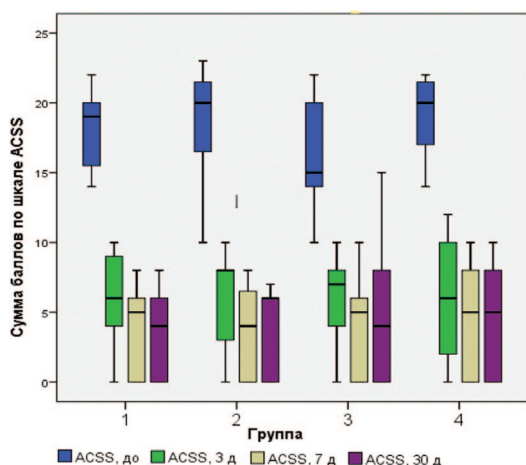


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов цистита по шкале ACSS.
Fig. 1. Dynamics of the severity of cystitis symptoms on the ACSS scale

Оценка симптоматики по ACSS

Во всех группах уже на 3, 7 и 30 день после начала терапии отмечалось достоверное снижение выраженности симптомов острого цистита по шкале ACSS. В группе 1, получавшей только «Цисталис® Д Плюс» оценка по шкале ACSS снизилась на 63,9, 74,2 и 82,5% соответственно ($p < 0,001$). Результаты были сопоставимы с таковыми в остальных группах (рис. 1, табл. 3).

Динамика воспалительных изменений

Во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня воспаления, выразившееся в уменьшении числа лейкоцитов в моче. Число лейкоцитов в полях зрения в группе, получавшей только «Цисталис® Д Плюс», на 3, 7, и 30 сутки снизилось на 82,3, 85,2, 89,8% соответственно. В других группах отмечались сопоставимые положительные изменения (рис. 2, табл. 4).

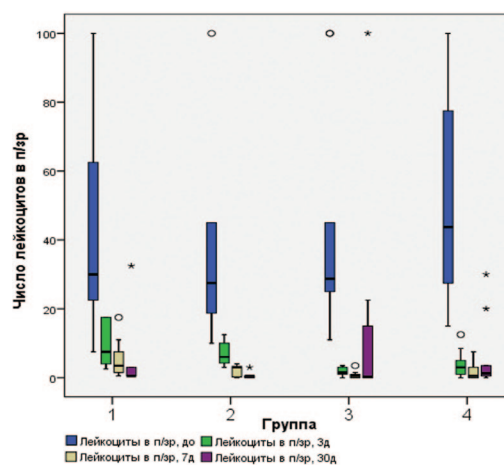


Рис. 2. Динамика лейкоцитурии в исследуемых группах
Fig. 2. Leukocyturia dynamics in groups

Таблица 2. Оценка боли по ВАШ (баллы) в группах больных, получающих различное лечение

Table 2. Pain assessment according to VAS (scores) in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	До лечения Before treatment	3 сутки 3 days	7 сутки 7 days	30 сутки 30 days	p^*
1	6,22±1,31	2,95±0,95	1,89±1,19	1,6±1,34	<0,001
2	6,4±1,06	2,2±0,42	1,6±1,12	1±1	<0,001
3	7,05±1,19	1,7±0,48	1,05±0,89	0,8±0,42	<0,001
4	6,78±1,31	2,3±0,48	1,28±0,89	0,75±0,71	<0,001
Межгрупповое различие Significance between groups	$p=0,125$	$p < 0,001$	$p=0,046$	$p=0,295$	

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p^* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

Таблица 3. Оценка симптоматики цистита по шкале ACSS в группах больных, получающих различное лечение

Table 3. ACSS assessment, (points) in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	Оценка по шкале ACSS, баллы / ACSS, points				p^*
	До лечения Before treatment	3 сутки 3 days	7 сутки 7 days	30 сутки 30 days	
1	18,3±2,7	6,1±3,3	3,8±3,3	3,3±3,2	<0,001
2	18,7±4,1	5,9±3,7	3,5±3,5	3,3±3,2	<0,001
3	16,2±3,9	6,0±3,6	4,0±3,8	5,1±4,9	<0,001
4	19,1±2,6	5,7±4,2	4,1±3,8	4,5±3,5	<0,001
Межгрупповое различие Significance between groups	$p=0,109$	$p < 0,996$	$p=0,496$	$p=0,984$	

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p^* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

Динамика микробной нагрузки

Все вошедшие в исследование пациентки имели положительный посев мочи до начала лечения. Самым распространенным возбудителем были *E. coli* – 66,7%, *Enterococcus sp.* – 16,7%, *Klebsiella pneumoniae* – 8,3%. Через 30 дней частота положительного посева мочи составляла 53,7%. В группах 1 и 2, не получавших антибактериальной терапии, частота достижения отрицательного посева мочи составила 33,3% и 40%, соответственно. В группах 3 и 4, получавших фосфомицина трометамол, частота отрицательного посева мочи достигала 77% и 72,2%.

Степень микробной нагрузки по результатам посева мочи перед началом лечения достоверно не отличалась между группами, однако, при повторном анализе через 30 дней в исследуемых группах степень бактериурии сократилась на 71,9%, 67,3%, 91,5% и 90,7%, в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно (рис. 3, табл. 5-6).

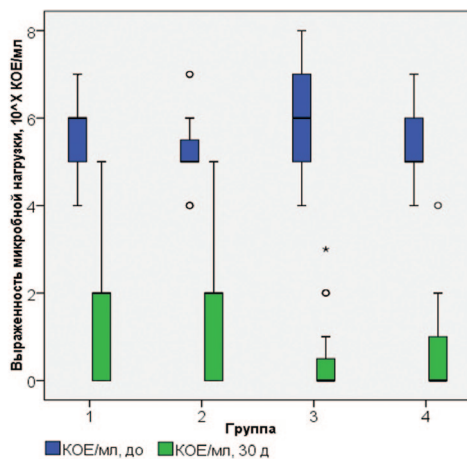


Рис. 3. Выраженность микробной нагрузки (KOE/мл) в группах больных, получающих различное лечение
Fig. 3. Severity of microbial load in groups of patients receiving different treatments

Степень бактериурии достоверно отличалась между группами на 3 и 7 сутки ($p=0,028$ и $p=0,009$, соответственно). Вместе с тем, в группах 1 и 2, получавших Цисталис® Д Плюс, отмечалось достоверное снижение обсемененности мочи на 3 и 7 сутки после начала лечения. В группе 1 (Цисталис® Д Плюс) снижение на 3 и 7 сутки составило 65,0 и 75,0%, соответственно ($p<0,001$). В группе 2 (Цисталис® Д Плюс + НПВС/феназопиридин) снижение на 3 и 7 сутки составило 76 и 88%, соответственно (табл. 7).

Таблица 5. Оценка результатов бактериологического исследования мочи (бактериурия, посев мочи) в группах больных, получающих различное лечение
Table 5. Bacteriological examination of urine results assessment (bacteriuria, urine culture) in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	Штамм Strain	До лечения Before treatment	30 сутки 30 days
1	<i>E. coli</i>	20	12
	<i>Enterococcus sp.</i>	5	3
	<i>K. pneumoniae</i>	1	0
	<i>K. oxytoca</i>	2	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	0
	Другие / Other	2	2
	Нет роста / No growth	0	9
2	<i>E. coli</i>	11	6
	<i>Enterococcus sp.</i>	3	2
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1
	Нет роста / No growth	0	6
3	<i>E. coli</i>	14	4
	<i>Enterococcus sp.</i>	2	0
	<i>K. pneumoniae</i>	4	1
	Нет роста / No growth	0	15
4	<i>E. coli</i>	11	3
	<i>Enterococcus sp.</i>	4	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1
	<i>K. oxytoca</i>	1	0
	Другие / Other	1	0
Нет роста / No growth	0	13	

Таблица 6. Выраженность микробной нагрузки в группах больных, получающих различное лечение
Table 6. Severity of microbial load in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	Выраженность микробной нагрузки, 10 ^х КОЕ/мл Severity of microbial load, 10 ^х CFU/ml		p*
	До лечения Before treatment	30 сутки 30 days	
1	5,7±0,9	1,6±1,4	<0,001
2	5,2±0,9	1,7±1,8	<0,001
3	5,9±1,1	0,5±0,9	<0,001
4	5,4±0,7	0,5±1,0	<0,001
Межгрупповое различие Significance between groups	p=0,166	p=0,004	

p* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 30 суток;
p* Significance of change within time, before treatment vs. 30 days

Таблица 4. Оценка воспалительных изменений в группах больных, получающих различное лечение
Table 4. Inflammatory changes assessment in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	До лечения Before treatment	3 сутки 3 days	7 сутки 7 days	30 сутки 30 days	p*
1	56,59±31,86	10,00±6,34	8,37±9,05	5,80±7,80	<0,001
2	53,73±30,88	7,14±3,96	6,60±5,30	3,37±3,18	<0,001
3	70,30±32,48	1,80±1,25	2,90±2,83	7,07±18,21	<0,001
4	63,93±33,36	3,75±3,97	3,29±3,38	5,59±9,58	<0,001
Межгрупповое различие Significance between groups	p=0,164	p=0,001	p<0,001	p=0,607	

p* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 30 суток; p* Significance of change within time, before treatment vs. 30 days

ОБСУЖДЕНИЕ

«Цисталис® Д Плюс» достоверно уменьшает степень микробного обсеменения мочи, по результатам как микроскопии осадка мочи, так и бактериологического исследования. Это логичное следствие специфического действия D-маннозы на основного возбудителя цистита – кишечную палочку.

Недавний метаанализ, опубликованный в Кокрановской библиотеке, показал, что в настоящее время из-за выраженной гетерогенности исследований (различные дозировки, группы сравнения, длительность применения и т.д.) нет возможности сделать обоснованный вывод об эффективности либо неэффективности D-маннозы в лечении инфекций мочевыводящих путей [10]. На 2023 г. существует лишь ограниченное число рандомизированных сравнительных исследований показавших, что D-манноза в монотерапии имеет преимущества перед плацебо или антибактериальной терапией.

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 профилактики. Эффективность D-маннозы в профилактике обострений цистита оказалась сходной с нитрофурантоином [11].

В другом исследовании при сравнении с интермиттирующей 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±11,2 дней для ко-тримоксазола против 200±50,7 дней для D-маннозы [12].

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 [13].

Высокая эффективность «Цисталис® Д Плюс» может быть обусловлена тем, что в нем содержится не только D-манноза, но и проантоцианидины. Как было показано ранее в исследованиях, добавление 2 г D-маннозы к проантоцианидинам позволяет еще на 44,4% уменьшить частоту возникновения рецидивов по сравнению с теми, кто принимает только проантоцианидины [14].

«Цисталис® Д Плюс» в монотерапии достоверно снижает выраженность воспалительных изменений, сохраняя противовоспалительный эффект даже через 30

дней. Уровень лейкоцитов в моче снижается в 5,5 раз. Группы, помимо «Цисталис® Д Плюс» принимавшие НПВС, феназопиридин или фосфомицина трометамол, показали более выраженное снижение воспалительных маркеров в моче, что является вполне очевидным исходом. Любопытно, что на 30 сутки после лечения, достоверная разница между группами исчезает.

Возможно, выраженная противовоспалительная активность «Цисталис® Д Плюс» связана с наличием высокой дозировки олигомерных проантоцианидинов (ОПС). Поскольку ОПС показали способность снижать образование множества провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β) и уменьшать выработку перекиси водорода макрофагами [15, 16].

В ходе исследования мы показали, что «Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с НПВС и анальгетиками, уже на 3 сутки более чем в два раза уменьшает интенсивность боли. После 7 суток лечения выраженность боли была сопоставима во всех группах.

«Цисталис® Д Плюс» в режиме монотерапии быстро и достоверно снижает выраженность симптомов цистита (-63,9% на 3 сутки по шкале ACSS). «Цисталис® Д Плюс» при приеме в начале заболевания имеет сопоставимую эффективность в снижении симптомов острого цистита, по сравнению с комплексной терапией, включающей НПВС или феназопиридин при оценке на 3, 7 и 30 сутки.

Бактериостатическая активность в отношении патогенов, отличных от *E.coli*, может объясняться присутствием в «Цисталис® Д Плюс» арбутина – более универсального антибактериального агента, который уже много лет успешно применяется в лечении ИМП. Арбутин по своей сути является пролекарством, которое в организме превращается в гидрохинон, который на 90,7% выделяется с мочой [17]. Данное вещество оказывает прямой бактерицидный эффект в отношении более чем 70 видов бактерий. В зависимости от концентрации гидрохинон приводит либо к высвобождению составляющих клетки (нуклеиновые кислоты, глутаминовая кислота) во внешнюю среду, либо к денатурации бактериальных белков и лизису клеточной мембраны, либо к агглютинации бактерий [18].

В рандомизированных сравнительных исследованиях было показано, что применение аскорбиновой кислоты в 2,3 раза снижало риск рецидива ИМП у беременных женщин [19]. Лечебное воздействие аскорбиновой кислоты в этой ситуации реализуется за счет уменьшения экспрессии генов, отвечающих за антибиотикорезистентность

Таблица 7. Выявленность бактериурии в группах больных, получающих различное лечение
Table 7. Bacteriuria grade in groups of patients receiving different treatments

Группа Group	До лечения Before treatment	3 сутки 3 days	7 сутки 7 days	30 сутки 30 days	p*
1	2,0±1,0	0,7±0,7	0,5±0,6	0,3±0,7	<0,001
2	2,5±0,8	0,6±0,7	0,3±0,5	0,3±0,6	<0,001
3	2,1±0,7	0,4±0,5	0,3±0,6	0,4±0,7	<0,001
4	2,0±0,8	0,2±0,4	0,1±0,3	0,6±1,0	<0,001
Межгрупповое различие Significance between groups	p=0,406	p=0,028	p=0,009	p=0,56	

p* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

(*blaSHV*, *blaTEM*, *blaCTX-M*, *blaVIM*, *blaNDM*, и *blaIMP*) и формирование биопленки (*lasR*, *lecA* и *pelA*), а также антиоксидантной активности [20].

Несмотря на выраженный клинический и противорецидивный эффект, в группах, не получавших антибиотик, не у всех пациентов удалось достигнуть стерильности мочи. Тем не менее, у 94,5% из таких пациентов степень микробной нагрузки опустилась ниже диагностически значимого титра в 10^5 КОЕ/мл в группе 1 и у 77,8% – в группе 2. Таким образом, если принять в расчет тех пациентов, у которых была отмечена полная элиминация возбудителя, то общая микробиологическая эффектив-

ность лечения составила: 96,3%; 86,7%; 100%, 100%, в группах 1, 2, 3 и 4, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов, достоверно приводит к быстрому и стойкому облегчению симптомов рецидивирующего цистита (уменьшение боли, снижение частоты мочеиспускания), а также к выраженному снижению микробной нагрузки у пациенток с рецидивирующим циститом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
2. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* 2021;11(3):195-204. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved81948>.
3. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). *Часть 1. Урологические ведомости* 2017;7(3):52-9. [Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary tract infections. What should always be remembered (clinical lecture). *Part 1. Urologicheskie ведомosti = Urology reports* 2017;7(3):52-9. <https://doi.org/10.17816/uroved7352-59>. (In Russian)].
4. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:f3140. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3140>.
5. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сияжкова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации* 2022;126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines* 2022;126 p. (In Russian)].
6. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D, FimH and Anti-Adhesive therapeutics: A disarming strategy against uropathogens. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(7):397. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397>.
7. Sharma V, Ichikawa M, Freeze NH. Mannose metabolism: More than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:220-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.021>.
8. Hu X, Shi Y, Zhang P, Miao M, Zhang T, Jiang B. D-Mannose: Properties, production, and applications: An overview. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2016;15:773-85. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
9. Alidjanov JF, Abdulfattay UA, Makhstudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014;92(2):230-6. <https://doi.org/10.1159/000356177>.
10. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8(8):CD013608. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013608.pub2>.
11. 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>.
12. 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. <https://doi.org/10.1177/2051415813518332>.
13. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, Benedetti Panici P. 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.
14. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gómez-Rodríguez A, Virseda-Chamorro M, Luján-Galán M, Iglesias-García C, Rituman G. 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.
15. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(12):1117-20.
16. Bayeta E, Lau BHS. Pycnogenol inhibits generation of inflammatory mediators in macrophages. *Nutr Res* 2000;20(2):249-59. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00157-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00157-8).
17. 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. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837782>.
18. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech* 1995;14(1):47-55. <https://doi.org/10.20506/rst.14.1.829>.
19. 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>.
20. Hassuna NA, Rabie EM, Mahd WKM, Refaie MMM, Yousef RKM, Abdelraheem WM. Antibacterial effect of vitamin C against uropathogenic *E. coli* in vitro and in vivo. *BMC Microbiol* 2023;23:112. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02856-3>.

Сведения об авторах:

Ибишев Х.С. – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; RINиЦ Author ID 645359; <http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

Нашивочникова Н.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ИИМУ» Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; RINиЦ Author ID 980736; <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Царева А.В. – к.м.н., врач-уролог, медицинский центр «АВИЦЕННА» группа компаний «Мать и дитя»; Новосибирск, Россия; RINиЦ Author ID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого ИГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINиЦ Author ID 695560; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Красняк С.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Ибишев Х.С. – научное рецензирование, сбор данных, 20%
Нашивочникова Н.А. – разработка дизайна исследования, сбор данных, 20%
Царева А.В. – концепция исследования, сбор данных, 20%
Шадеркин И.А. – сбор данных, 20%
Красняк С.С. – статистическая обработка данных, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.12.2023

Результаты рецензирования: 28.01.2024

Исправления получены: 02.02.2024

Принята к публикации: 05.02.2024

Information about authors:

Ibisev Kh.S. – Dr. Sc., Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 645359; <http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

Nashivochnikova N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 980736; <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Tsareva A.V. – PhD, urologist, «AVICENNA» Medical center, «Mother and Kid» company group; Novosibirsk, Russia; RSCI Author ID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Shaderkin I.A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 695560; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Krasyak S.S. – PhD, Leading Researcher, Andrology and Human Reproduction Unit, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Ibisev Kh.S. – scientific review, data acquisition, 20%
Nashivochnikova N.A. – research design development, data acquisition, 20%
Tsareva A.V. – research concept, data acquisition, 20%
Shaderkin I.A. – data acquisition, 20%
Krasnyak S.S. – data analysis, drafting the manuscript, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.12.2023

Peer review: 28.01.2024

Corrections received: 02.02.2024

Accepted for publication: 05.02.2024

Цистит? Не пугает! ЦИСТАЛИС помогает



 **ОСТРЫЙ ЦИСТИТ**



 **РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ**



 **ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ**

ЦИСТАЛИС Д ПЛЮС

- Содержит D-маннозу в дозировке **2500 мг**
- ОРС содержится в 10 раз больше, чем в клюкве
- Арбутин оказывает прямой бактерицидный эффект в отношении E.coli и 70 других видов бактерий
- Витамин С обладает бактериостатическим эффектом

СГР № RU.77.99.11.003.R.002165.07.22 от 05.07.2022

ЦИСТАЛИС

- Комплекс активных веществ, официально рекомендуемых для лечения и профилактики инфекций мочевых путей: D-манноза, 95% ОРС, арбутин
- Клинически доказанное снижение количества рецидивов цистита в 4 раза (по сравнению со стандартной терапией)!

СГР № RU.77.99.11.003.R.003067.08.21 от 16.08.2021

ЦИСТАЛИС ГЕЛЬ ИНТИМНЫЙ

- Препятствует развитию инфекции
- Усиливает защитные свойства слизистой оболочки урогенитального тракта
- Восстанавливает и поддерживает оптимальный физиологический уровень pH во влагалище
- Обеспечивает правильное увлажнение слизистой, повышая ее эластичность
- Гипоаллергенный

СГР № BY. 70.06.01.001.R.003214.12.22 от 30.12.2022

СЕРИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ОСТРОГО, РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ПОСТКОИТАЛЬНОГО ЦИСТИТА

от компании ЭСЭЙЧ ФАРМА

SHPHARMA
source of healing



+7 495 178 0823
info@shpharma.ru
shpharma.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов