

Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно?

Д.м.н. Л.А. Ходырева^{1,2}, Д.м.н. А.В. Зайцев¹, к.м.н. А.Н. Берников^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Куприянов^{1,2},
к.м.н. Р.В. Строганов³, к.м.н. О.А. Арефьева^{2,3}

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

²ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

³ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Растущая антибиотикорезистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей является актуальной проблемой во всем мире. Рациональное применение антибактериальных препаратов и использование альтернативной неантибактериальной профилактики инфекций нижних мочевыводящих путей направлены на решение этой проблемы. В статье представлены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению, профилактике острой неосложненной и рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Приведены результаты клинических исследований применения проантоцианидинов, D-маннозы и витамина D₃ в комплексном лечении и профилактике острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре. В научной литературе продемонстрирован механизм действия альтернативных средств и их эффективность в снижении частоты рецидивов.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, мочевого пузыря, рецидивирующая инфекция, посткоитальная профилактика, проантоцианидины, D-манноза, витамин D₃.

Для цитирования: Ходырева Л.А., Зайцев А.В., Берников А.Н. и др. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? РМЖ. 2020;11:69–74.

ABSTRACT

Acute and recurrent cystitis. What do we know?

L.A. Khodyreva^{1,2}, A.V. Zaitsev¹, A.N. Bernikov¹, Yu.A. Kupriyanov^{1,2}, R.V. Stroganov³, O.A. Arefieva^{2,3}

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow

³City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow

The growing antibiotic resistance of urinary tract infection pathogens is an urgent problem worldwide. Rational use of antibacterial drugs and alternative non-antibacterial prevention of lower urinary tract infections are aimed at solving this problem. The article presents current data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of acute uncomplicated and recurrent lower urinary tract infection. The article also shows the results of clinical studies on the use of proanthocyanidins, D-mannose and vitamin D₃ in the complex treatment and prevention of acute infectious and inflammatory process in the urinary bladder. According to the scientific literature, the mechanism of action of alternative drugs and their efficacy in reducing the frequency of relapses is demonstrated.

Keywords: urinary tract infection, urinary bladder, recurrent infection, postcoital prevention, proanthocyanidins, D-mannose, vitamin D₃.

For citation: Khodyreva L.A., Zaitsev A.V., Bernikov A.N. et al. Acute and recurrent cystitis. What do we know? RMJ. 2020;11:69–74.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются распространенными заболеваниями, которыми ежегодно страдают около 11% женщин в возрасте старше 18 лет [1]. У женщин наиболее часто встречается острый цистит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой мочевого пузыря, с легким неосложненным течением; у мужчин данное заболевание развивается только при наличии факторов риска. Рецидивное течение неосложненного и осложненного воспалительного процесса мочевого пузыря причиняет существенный ущерб здоровью, снижает качество жизни пациентов и влечет большие расходы системы здравоохранения. Так, например, общие расходы на лечение ИМП у женщин в США в 2000 г. составили приблизительно 2,47 млрд долларов [2]. Длительный или необоснованный прием антибактериальных препаратов,

например с целью профилактики ИМП, способствует прогрессивному росту резистентности возбудителей и развитию побочных эффектов, снижению комплаентности.

Неосложненный инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре может быть как спорадический, так и рецидивирующий у небеременных женщин и в преме́нопаузе, без анатомических и функциональных изменений нижних мочевыводящих путей (НМП) и без коморбидных заболеваний и состояний.

Осложненный инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре развивается при наличии факторов риска у мужчин, у беременных, у пациентов с анатомическими и функциональными изменениями НМП, с наличием катетеров в мочевыводящих путях, у пациентов с сахарным диабетом, иммунокомпрометирующими заболеваниями, хронической болезнью почек.

Рецидивирующий инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре может быть как осложненный, так и неосложненный [3]. Критериями рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре является частота не менее трех рецидивов в год или двух — за последние 6 мес.

Этиология

Возбудителем острого неосложненного цистита в большинстве случаев (около 80–90%) является *Escherichia coli* и значительно реже — другие возбудители мочевой инфекции: *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др. [4].

В настоящее время в мире с целью мониторинга возбудителей ИМП и их антибиотикорезистентности регулярно проводятся многоцентровые клинические исследования. Крупнейшее международное исследование ECO-SENS с участием 4734 пациентов из 252 клиник 16 стран Европы и Канады, закончившееся в 2003 г., позволило выявить следующие закономерности: у 77,7% пациенток ИМП были вызваны *E. coli*, у 5,2% — *Proteus mirabilis*, у 2,8% — *Klebsiella spp.*, у 3,9% — другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% — *S. saprophyticus* и у 5,8% — прочими микроорганизмами. Нечувствительны к ампициллину оказались 29,8% выделенных штаммов микроорганизмов, к сульфаметоксазолу — 29,1% и к триметоприму — 14,8%. Устойчивость штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину, комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, нитрофурантоину, гентамицину и фосфомицину трометамолу была отмечена менее чем у 3% пациентов [5].

В России под руководством профессора Л.С. Страчунского были проведены аналогичные исследования: УТИАР I (1998–1999 гг.), УТИАР II (2000–2001 гг.) и УТИАР III (2004–2005 гг.). В ходе этих исследований установлено, что на территории России острый цистит в 85,9% наблюдений вызывала *E. coli*, в 6% — *Klebsiella spp.*, в 1,8% — *Proteus spp.*, в 1,6% — *S. saprophyticus*, в 1,2% — *Pseudomonas aeruginosa* и др. Штаммы *E. coli*, устойчивые к ампициллину, встречались в 22,7–44% случаев, к ко-тримоксазолу — в 16,2–26,9%, к нитроксолину — в 6,8–7,9% наблюдений. Устойчивость штаммов *E. coli* к норфлоксацину, ципрофлоксацину и нитрофурантоину была отмечена менее чем у 3% больных острым циститом [6, 7].

Многоцентровое исследование «ДАРМИС-2011» показало, что среди возбудителей ИМП доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* выявлялась у 63,5% пациентов. В целом частота выделения возбудителей значительно не различалась у пациентов с осложненными и неосложненными ИМП [8]. В исследовании «ДАРМИС-2018» выявляемость *E. coli* в группе пациентов с неосложненной инфекцией составила 74,6%, осложненной — 67,2%, *Klebsiella pneumoniae* — 9,6% и 12,7%; *P. mirabilis* — 3% и 4,6%; *Enterococcus faecalis* — 5% и 6,3%; *Staphylococcus spp.* — 2,3% и 1,2% соответственно; доля *P. aeruginosa*, которая определялась при осложненных ИМП, составила 1,7%. Зарегистрирована резистентность штаммов *E. coli* к ампициллину (57,7%), амоксициллину/клавуланату (43%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (36,9%), также отмечено снижение чувствительности к ципрофлоксацину (60,6%), которая оказалась существенно ниже, чем 7 лет назад (79,9%). По сравнению с предыдущим исследованием, по данным «ДАРМИС-18», статистически

значимо выросло количество патогенных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, — с 8,5% до 27% [8].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый цистит, как правило, является результатом восходящей инфекции (рис. 1).

Как уже было сказано выше, цистит чаще встречается у женщин, что можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями их организма. К таковым относятся короткая и широкая уретра, ее близость к естественным резервуарам инфекции (заднепроходное отверстие, влагалище), а также частые сопутствующие гинекологические заболевания (воспалительные процессы во влагалище, в преддверии влагалища, гормональные нарушения, особенно у пожилых женщин в постменопаузе, недержание мочи, пролапс тазовых органов) [9].

Большинство рецидивов возникает в первые 3 мес. после излечения предшествующего эпизода. В течение 6 мес. после первого эпизода ИМП у 27% молодых женщин развивается хотя бы один культурально подтвержденный рецидив, а у 2,7% — не менее двух рецидивов [10].

К факторам риска развития рецидивирующей ИМП у молодых женщин и женщин в период пременопаузы относят [4]:

- ♦ культуру половой жизни;
- ♦ использование спермицидов;
- ♦ смену полового партнера;
- ♦ наличие в анамнезе ИМП у матери;
- ♦ анамнез ИМП в детстве;
- ♦ секреторный статус антигена группы крови.

У женщин в период постменопаузы факторами риска развития рецидивов ИМП являются [4]:

- ♦ анамнез ИМП до менопаузы;
- ♦ недержание мочи, цистоцеле;
- ♦ атрофия слизистых мочеполовых путей, дефицит эстрогенов;
- ♦ остаточная моча;
- ♦ катетеризация мочевого пузыря;



Рис. 1. Развитие острого и рецидивирующего цистита

♦ функциональные нарушения мочевого пузыря, деменция, заболевания головного мозга.

К клиническим симптомам острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре относятся: боль внизу живота; рези и жжение при мочеиспускании; частое мочеиспускание малыми порциями; примесь гноя в моче, гематурия, субфебрильная температура тела.

ДИАГНОСТИКА

В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями для подтверждения диагноза острого спорадического цистита необходимо выполнение общего анализа мочи, хотя для назначения лечения достаточно анамнеза заболевания и клинических симптомов [3, 4]. Культуральное исследование мочи с определением чувствительности возбудителя при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Лечение, помимо уролога, могут проводить врач общей практики и терапевт.

Консультация уролога и исследование мочи на предмет выявления патогенного возбудителя являются обязательными при осложненном, рецидивирующем цистите или неэффективности назначенной терапии. Необходимо помнить, что культуральное исследование мочи должно проводиться до начала антибактериальной терапии.

В таблице 1 представлены обновленные критерии лабораторной диагностики ИМП, предложенные Американским обществом инфекционных болезней (Guidelines IDSA), опубликованные в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019) [4].

В большинстве случаев острый спорадический цистит легко купируется антимикробными препаратами в сочетании с растительными диуретиками или комплексными противовоспалительными препаратами. При определении тактики лечения осложненных и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ИМП необходимо определить причину их развития и провести комплексное обследование пациента. Так, например, у женщин в постменопаузе причиной развития урогенитальных расстройств часто является дефицит эстрогенов, ведущий к атрофии слизистой мочеполовых органов, снижению концентрации лактобактерий во влагалище, повышению значений pH вагинального секрета. Это обуславливает преобладание факультативно-анаэробных микроорганизмов, развитие предрасположенности к ИМП [11]. Кроме того, необходимо помнить, что острый цистит может быть связан с вульвовагинитом бактериальной природы и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Обильные гнойные выделения из уретры или влагалища, жжение при мочеиспускании, неприятный запах, зуд, диспареуния, дизурия, гиперемия половых губ, преддверия влагалища, болезненность при пальпации, гнойный цервицит или бартолинит — все это симптомы и предрасполагающие факторы для возникновения острого инфекционно-воспалительного процесса ИМП. Частыми причинами вульвовагинита служат также грибковая инфекция (кандидоз) и генитальный герпес. Выявление перечисленных выше состояний требует проведения дополнительного обследования пациентки у гинеколога. Ультразвуковое исследование мочеполовых органов применяется довольно широко как скрининговая методика для исключения объемных образований и камней мочевого пузыря [12].

Таблица 1. Лабораторные критерии диагностики инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (EAU, 2019)

ИМП	Наличие симптомов	Культуральное исследование
Асимптомная бактериурия	Симптомов нет	$>10^5$ – 10^8 КОЕ/мл одного или нескольких видов бактерий, независимо от лейкоцитурии
Острая неосложненная ИМП (острый неосложненный цистит) у женщин	Частые, болезненные мочеиспускания, боль внизу живота, возможна примесь измененной крови в моче; либо в сочетании с болями в поясничной области и повышением температуры тела до 38°C и выше	$>10^3$ КОЕ/мл; посев мочи рекомендован пациентам с атипичными симптомами и при отсутствии эффекта от терапии
Осложненная ИМП	Комбинация симптомов заболевания нижних и верхних мочевыводящих путей	$>10^3$ КОЕ/мл $>10^5$ КОЕ/мл у женщин $>10^4$ КОЕ/мл у мужчин или в моче при катетеризации мочевого пузыря у женщин
Рецидивирующая ИМП	3 и более эпизодов обострения ИМП в течение года или 2 за 6 мес.	$>10^3$ КОЕ/мл только по посеву мочи

Перед назначением антибактериальной терапии необходимо:

- ♦ собрать анамнез;
- ♦ провести физикальный осмотр, включая осмотр на гинекологическом кресле;
- ♦ при необходимости провести забор биоматериала из влагалища на ИППП, бактериальную флору;
- ♦ выполнить ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря до и после мочеиспускания;
- ♦ исследование мочи — общий анализ мочи с подсчетом форменных элементов, микробиологический посев мочи с определением возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам.

ЛЕЧЕНИЕ

Рост резистентности возбудителей ИМП в мире привел к кардинальным ограничениям и запрету применения ряда антибактериальных препаратов (АБП). Так, Комитет по оценке риска лекарственных препаратов фармаконадзора Европейского медицинского агентства (PRAC EMA), Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA), Американское общество инфекционных болезней (Guidelines IDSA) опубликовали в 2019 г. новые рекомендации по критериям диагностики и лечению ИМП, в частности воспалительных заболеваний мочевого пузыря [3].

Цель лечения острого и рецидивирующего цистита: купирование клинических проявлений заболевания, эрадикация возбудителя, профилактика рецидивов.

При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо соблюдать: терапевтическую дозу; кратность приема; пути введения препарата; учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата,

чувствительность возбудителя в регионе, стационаре; переносимость и возможные побочные эффекты; сочетание с другими лекарственными препаратами.

При остром неосложненном цистите лечение назначается эмпирически, в соответствии с рекомендациями EAU. Рекомендованы пероральные препараты, эффективные в отношении основного возбудителя острого цистита — *E. coli*: фосфомицин (чувствительность — 98,4%), фуразидин (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины (цефадроксил) (табл. 2).

Пациентам, у которых симптомы не купировались или повторились в течение 2 нед. после окончания лечения, показаны полное урологическое обследование и культуральное исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к АБП. Лечение рецидивирующей ИМП крайне сложно и связано с наличием факторов риска и образованием биопленок, в которых расположены скопления патогенных микроорганизмов. Длительность терапии должна составлять не менее 7 дней с учетом чувствительности возбудителя к АБП.

Профилактика

Профилактика воспалительного процесса в мочевом пузыре включает следующие меры:

- ♦ предупреждение переохлаждения;
- ♦ питьевой режим — 2,5 л жидкости;
- ♦ соблюдение правил личной гигиены и сексуальной жизни;
- ♦ лечение хронических заболеваний;
- ♦ регулярное опорожнение мочевого пузыря в течение дня, а также до и после полового акта;
- ♦ диетотерапию.

Профилактика рецидивирующих ИМП направлена на изменение образа жизни и питьевого режима, устранение урологических факторов риска и коррекцию сопутствующих заболеваний. EAU и Российским обществом урологов АБП рекомендовано назначать в случае неэффективности поведенческой терапии и мер неантимикробной профилактики, которые рекомендуются после полового контакта [13].

Посткоитальная антибактериальная профилактика должна применяться только после консультирования урологом и проведения курса поведенческой терапии и в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны. Режимы включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг 1 р./сут, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности — цефалексин 125 или 250 мг или цефалор 250 мг 1 р./сут.

С целью лечения и профилактики ИМП также применяются альтернативные препараты. В постменопаузальном периоде показана местная терапия эстрогенами. Европейской и Российской ассоциацией урологов рекомендовано много различных растительных, комплексных препаратов — это лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, гиалуроновая кислота, инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в мочевой пузырь для восстановления гликозамингликанового слоя слизистой мочевого пузыря, препараты, содержащие проантоцианидины, D-маннозу, пробиотики, витамин D₃, дефицит которого характерен для регионов с коротким световым днем, и др. Метаанализ по неантибактериальной профилактике рецидивирующих ИМП показал, что пероральный прием лиофилизированного бактериального ли-

Таблица 2. Антибактериальная терапия при неосложненном цистите (EAU, 2019)

АБП	Доза в сутки	Длительность	Комментарии
Первая линия терапии			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	Рекомендовано женщинам с острым неосложненным циститом
Нитрофурантоин макрокристаллический	50–100 мг 4 р./сут	5 дней	
Нитрофурантоин микрокристаллический	100 мг 2 р./сут	5 дней	
Пивмециллин	400 мг 3 р./сут	3–5 дней	
Альтернативная терапия			
Цефалоспорины (цефадроксил)	500 мг 2 р./сут	3 дня	Или аналогичный
Если локальная резистентность <i>E. coli</i> < 20%			
Триметоприм	200 мг 2 р./сут	5 дней	Противопоказано в I триместре беременности
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р./сут	3 дня	Противопоказано в III триместре беременности
Лечение мужчин			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р./сут	7 дней	Только для мужчин, фторхинолоны могут быть назначены только при наличии чувствительных патогенов

зата 18 штаммов *E. coli*, проантицианидинов и вагинальных эстрогенов увеличивал безрецидивный период ИМП [14].

Функции витамина D многообразны — это контроль кальций-фосфорного обмена, влияние на физиологические процессы в организме, включающие пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет, экспрессию генов и воспаление как защитную реакцию организма [15].

Впервые на связь между рецидивирующим циститом у женщин в пременопаузе и дефицитом витамина D указали W. Nseir et al. [16]. Исследование, проведенное в Нидерландах van der Starre et al. [17], показало, что у большинства взрослых пациентов с ИМП имелся дефицит витамина D и его уровень был ниже у респондентов, чем в контрольной группе. S. Javadi Nia et al. [18] в перекрестном исследовании сравнили уровень витамина D у 25 детей с ИМП и 40 здоровых. Уровень витамина D был ниже у детей с ИМП, чем в контрольной группе, но разница не была статистически значимой. Авторы пришли к выводу, что дефицит витамина D может играть роль в предрасположенности детей к ИМП, но для более точных результатов необходимо проведение хорошо спланированных исследований на больших когортах.

M. Tekin et al. [19] в обсервационном исследовании сравнивали уровень концентрации витамина D в сыроворотке у детей с и без ИМП и показали, что частота

появления ИМП у детей с уровнем витамина D ниже 20 нг/мл в 3,5 раза выше, чем у детей с нормальным уровнем витамина D.

Исследования *in vitro* показали, что эпителий мочевого пузыря у женщин, проходивших лечение с использованием витамина D₃, обладает способностью вырабатывать большее количество кателицидина и β-дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП [20, 21].

Таким образом, в клинических исследованиях подтверждена обоснованность назначения витамина D₃ в лечении и профилактике воспалительных заболеваний НМП. Более эффективная профилактика ИМП возможна при использовании сочетания нескольких компонентов, каждый из которых показал в клинических исследованиях свою эффективность.

D-манноза представляет собой сахар, выполняющий важную функцию в метаболизме человека, в особенности в процессе гликозилирования белков протеома человека, а также поддержки функции иммунной, сердечно-сосудистой, мочевой системы организма. В то же время, являясь природным антибактериальным агентом, D-манноза препятствует бактериальной адгезии к клеткам эпителия мочевыводящих путей основных возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, таких как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* и др. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что D-манноза связывается с фимбриями типа I энтеробактерий, препятствуя их адгезии к клеткам эпителия мочевыводящих путей, а снижение уровней бактериурии было подтверждено результатами исследований *in vivo* на моделях животных [22–26].

В рандомизированном клиническом исследовании показано влияние регулярного приема порошка D-маннозы в дозировке 2000 мг на сокращение в 4 раза частоты рецидивов ИМП в сравнении со стандартной профилактикой нитрофурантоином [27]. После первоначальной антибиотикотерапии острого цистита 308 женщин с рецидивирующими ИМП были случайным образом распределены по трем группам и включены в сравнительное исследование. Первая группа (n=103) в качестве профилактики получала 2000 мг порошка D-маннозы в 200 мл воды ежедневно в течение 6 мес., вторая группа (n=103) — 50 мг нитрофурантоина ежедневно, а третья группа (n=102) не получала профилактического лечения. Частота рецидива ИМП в группе приема D-маннозы составила 14,6%, в группе приема нитрофурантоина — 20,4%, в группе без профилактического лечения — 60,8% (рис. 2). Продолжительность безрецидивного периода в группах нитрофурантоина и без профилактического лечения составила 24 и 28 дней соответственно, а в группе D-маннозы увеличилась до 43 дней. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать D-маннозу как средство профилактики ИМП [27].

Хотелось бы отметить, что D-манноза 2000 мг вызывает интерес у европейского урологического сообщества и, как отмечено выше, была упомянута в последних руководствах и рекомендациях как перспективное вещество при лечении и профилактике ИМП.

Способность клюквы (*Vaccinium macrocarpon*, дикая североамериканская голубика) ингибировать адгезию *E. coli* к эпителию мочевыводящих путей впервые была продемонстрирована в 1984 г. в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном А.Е. Sobota [28]. Это

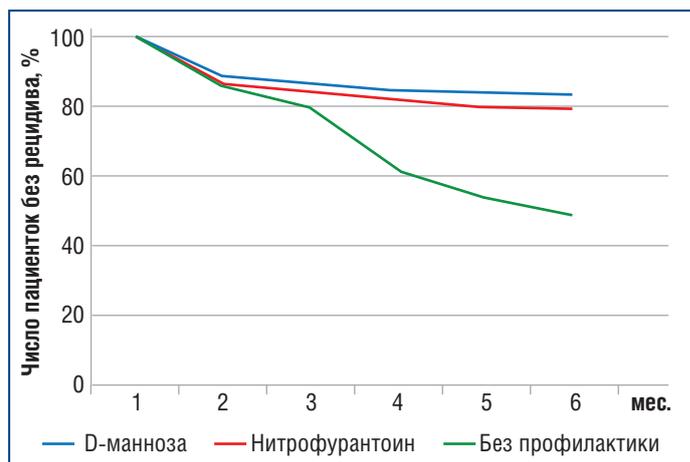


Рис. 2. График Каплана – Майера, отражающий процентную долю пациенток без рецидивов острого цистита в течение 6-месячного периода наблюдения (цит. по [27])

действие связано с присутствием танинов (проантоцианидинов и антоцианидинов), которые обладают выраженными антиоксидантными свойствами, ингибируют синтез фимбрий *E. coli* и снижают выброс медиаторов воспаления, оказывая противовоспалительное действие, тем самым улучшая трофику слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря [29–32].

В 2004 г. в журнале Кокрейновской библиотеки был опубликован обзор нескольких клинических исследований, которые подтвердили роль проантоцианидинов в профилактике рецидивирующих ИМП [33].

Опираясь на результаты исследований, проведенных J. Avorn et al. [34] и T. Kontiokari et al. [35] в 2004 г., Французское агентство по безопасности продуктов питания (Afssa-Agence française de sécurité sanitaire des aliments) определило терапевтическую дозировку проантоцианидина — 36 мг.

Для профилактики ИМП целесообразнее всего использовать комбинации веществ, обладающие иммунопротективным действием, улучшающие трофику слизистой мочевого пузыря и оказывающие бактерицидное и бактериостатическое действие. Так, например, биологически активная добавка Уронекст (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) содержит D-маннозу 2000 мг, проантоцианидины 36 мг (или 500 мг брендируемого концентрата экстракта клюквы Cran-Max), витамин D₃ 1 мкг. Рекомендовано принимать 1 саше 1 р./сут, предварительно растворив в стакане воды (100 мл) комнатной температуры. Длительность приема, согласно инструкции по применению и опыту использования в других странах, составляет 7 дней. Такой короткий курс приема обоснован вышеуказанным составом в правильных и эффективных дозировках и его комплексным действием. Имея в составе необходимую стандартизированную дозировку проантоцианидинов (36 мг), Уронекст отличается повышенной биодоступностью экстракта клюквы за счет запатентованной формулы высвобождения: лигнин-целлюлозные волокна защищают активные молекулы клюквы от деградации в тонком кишечнике, действуя как естественная система доставки.

Применение комбинации активных компонентов, D-маннозы, проантоцианидина и витамина D₃, подтвердило свою эффективность и отличный профиль безопасности в рамках международных клинических исследований и показало снижение частоты рецидивов цистита в 4 раза [36].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании продолжительностью 45 дней приняло участие 120 пациенток, имевших в анамнезе более 6 эпизодов ИМП за последние 12 мес., развивавшихся после полового контакта. Пациенток случайным образом распределили в три группы. В течение 6 ч после полового акта каждой пациентке 1-й группы требовалось принять 1 капсулу с порошком клюквы, полученным в соответствии с методикой Bioshield (Cran-Max); пациенткам 2-й группы — 1 капсулу сухого экстракта клюквы с содержанием проантоцианидинов А в количестве 36 мг; 3-й группы — 1 капсулу плацебо (магния стеарат и красный оксид железа). В течение периода исследования в 1-й группе рецидив ИМП наблюдали у 10,8% пациенток, во 2-й и 3-й — у 18,9% и 43,2% пациенток соответственно [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема инфекционно-воспалительного процесса в НМП остается актуальной в связи с большим количеством пациенток и ростом резистентности возбудителей, а также изменением антибактериальной политики в мире. Для повышения эффективности антибактериальной терапии и профилактики рецидивов острого и рецидивирующего цистита рекомендовано применение в комплексной терапии комбинаций активных компонентов, имеющих патогенетическую направленность, таких как Уронекст.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «НПО Петровакс Фарм» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:227–241. DOI: 10.1016/S0891-5520(03)00005-9.
2. Griebing T.L. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173:1281–1287. DOI: 10.1097/01.ju.0000155596.98780.82.
3. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2020. [Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. 2020].
4. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource) URL: www.uroweb.org. (access date: 28.08.2020).
5. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(Suppl 2):49–52. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00229-2.
6. Strachounski L.S., Rafalski V.V. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicenter studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(Suppl 1):4–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.015.
7. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А. и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. *PMЖ.* 2006;14(4):341. [Rafalsky V.V., Strachunsky L.S., Babkin P.A. et al. Resistance of causative agents of uncomplicated urinary tract infections in Russia. *RMJ.* 2006;14(4):341 (in Russ.)].
8. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др.; исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):134–146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnichev A.V. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):134–146 (in Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146.
9. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Урогенитальные расстройства в климактерии: особенности лечения. *Гинекология.* 2014;16(1):81–84. [Balan V.E., Kovaleva L.A. Urogenital disorders in menopause: treatment features. *Gynecology.* 2014;16(1):81–84].
10. Stamm W.E., McKevitt M., Roberts P.L., White N.J. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis.* 1991;13(1):77–84. DOI: 10.1093/clindis/13.1.77.

11. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2010;4(1):21–35. [Serov V.N. Treatment for the urogenital disorders, caused by the estrogen deficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2010;4(1):21–35 (in Russ.)].
12. Общая ультразвуковая диагностика: практическое руководство. Под ред. В.В. Миткова. М.: Видар-М; 2019. [General ultrasound diagnostics: a practical guide. V.V. Mitkov, ed. M.: Vidar-M; 2019 (in Russ.)].
13. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей: методические рекомендации. М.; 2017. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M. Yu., Arefieva O.A. Urinary tract infections: guidelines. M.; 2017 (in Russ.)].
14. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–1989. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.142.
15. Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина.* 2019;17(2):10–14. [Rulova N.V., Maltsev S.V., Zholinskiy A.V. Role of vitamin D in regulation of the immune system. *Practical medicine.* 2017;5(106):10–14 (in Russ.)].
16. Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J. The association between serum levels of Vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis.* 2013;17: e1121–1124. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
17. Van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al. Urinary proteins, Vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: A case control study. *PLoS One.* 2015;10: e0121302. DOI: 10.1371/journal.pone.0121302.
18. Javadi Nia S., Noorbakhsh S., Izadi A. et al. Comparison of Vitamin A, D & zinc serum levels between children with urinary tract infection and control group in two university hospital. *Tehran Univ Med J.* 2013;71:244–249.
19. Tekin M., Konca C., Celik V.A. et al. The association between Vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:198–203. DOI: 10.1159/000370046.
20. Hertting O., Holm Å., Luthje P. et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One.* 2010;5: e15580. DOI: 10.1371/journal.pone.0015580.
21. Perret J.L., Lodge C.J. Seasonality and total 25-hydroxyvitamin D levels as sources of potential misclassification of Vitamin D deficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1336–1337. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-282LE.
22. Schaeffer A.J., Amundsen S.K., Jones J.M. Effect of carbo-hydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 1980;30:531–537.
23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131:906–910. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)50706-5.
24. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol.* 2005;55:441–455. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x.
25. Michaels E.K., Chmiel J.S., Plotkin B.J., Schaeffer A.J. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res.* 1983;11:97–102. DOI: 10.1007/BF00256954.
26. Gouin S.G., Wellens A., Bouckaert J., Kovensky J. Synthetic multimeric heptyl mannoses as potent antiadhesives of uropathogenic *Escherichia coli*. *Chem Med Chem.* 2009;4:749–755. DOI: 10.1002/cmcd.200900034.
27. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32:79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6.
28. Sobota A.E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131(5):1013–1016. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)50751-X.
29. Howell A.B. Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002;42(Suppl. 3):273–278. DOI: 10.1080/10408390209351915.
30. Ahuja S., Kaack B., Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of Vaccinium macrocarpon to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol.* 1988;159(2):559–562. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)63983-1.
31. Youdim K.A., Mcdonald J., Kalt W., Joseph J.A. Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults. *J Nutr Biochem.* 2002;13(5):282–288. DOI: 10.1016/S0955-2863(01)00221-2.
32. Kowalczyk E., Krzesiński P., Kura M. et al. Anthocyanins in medicine *Pol J Pharmacol.* 2003;55:699–702. DOI: 10.1016/S0169-409X(03)00075-9.
33. Jepson R.G., Mihaljevic L., Graig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1): CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.
34. Avorn J., Monane M., Gurwitz J.H. et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994;271(10):751–754. DOI: 10.1001/jama.1994.03510340041031.
35. Kontiokari T., Sundqvist K., Nuutinen M. et al. Randomised trial of cranberry juice and lactobacillus drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322(7302):1571. DOI: 10.1136/bmj.322.7302.1571.
36. Bohbot J.-M. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta®. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal.* Special issue from the C.C.D. Laboratory. 2007.