

Рецидивирующий цистит: как достичь совершенства в лечении?

Е.В. Кульчавеня^{1,2✉}, urotub@yandex.ru, Д.П. Холтобин^{2,3}, Е.В. Брижатюк⁴, С.Ю. Шевченко^{5,6}, Л.С. Трейвиш², Е.В. Телина²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7

³ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 80

⁴ Центр семейной медицины «Алмита»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1, оф. 6

⁵ Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4

⁶ Центры семейной медицины «Здравица»; 630008, Россия, Новосибирск, ул. Шевченко, д. 31а

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящих путей являются вторым наиболее распространенным типом бактериальных инфекций во всем мире. Лечение больных хроническим (рецидивирующим) циститом все еще представляет проблему и требует индивидуального подхода.

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии обострения хронического цистита.

Материалы и методы. В открытое сравнительное двунаправленное исследование были включены 65 пациенток в возрасте от 18 до 48 лет. Все пациентки получали антибактериальную терапию по поводу обострения хронического цистита в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин». По ее завершении группа сравнения (35 пациенток) никаких препаратов не принимала, а 30 пациенткам основной группы назначили биологически активную добавку Цистениум II по одной рассасывающейся таблетке 2 раза в день в течение 2 нед. Обследование включало оценку жалоб по шкале симптомов острого цистита Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору. Эффективность лечения оценивали по окончании приема антибактериальных препаратов и через 2 нед.

Результаты. По завершении антибактериальной терапии ни в одном случае не было достигнуто полного излечения (нормализация анализов мочи, отсутствие роста патогенной микрофлоры, отсутствие жалоб). На втором визите в обеих группах отмечено статистически значимое снижение баллов по шкале ACSS. В течение последующих двух недель симптоматика в группе сравнения не изменилась ($p > 0,05$), а в основной группе сумма баллов продолжала уменьшаться, достигнув в среднем $3,62 \pm 0,42$, что 5,5 раза меньше исходного и почти в 3 раза меньше суммы баллов по окончании антибактериальной терапии ($p < 0,05$). Динамика лейкоцитурии и бактериурии также была более выражена в основной группе.

Заключение. После антибактериальной терапии по поводу рецидива хронического (рецидивирующего) цистита, как правило, имеются остаточные явления, которые нельзя расценить как проявления активного заболевания, но они беспокоят пациентку. Проведение вторым этапом двухнедельного курса патогенетического лечения комплексом, содержащим проантоцианидины *Vaccinium macrocarpon* типа А, витамин С и D-маннозу, позволяет повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, лечение, экстракт клюквы, манноза, Цистениум II

Для цитирования: Кульчавеня ЕВ, Холтобин ДП, Брижатюк ЕВ, Шевченко СЮ, Трейвиш ЛС, Телина ЕВ. Рецидивирующий цистит: как достичь совершенства в лечении? *Медицинский совет*. 2024;18(4):84–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent cystitis: how to achieve perfection in treatment?

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2✉}, urotub@yandex.ru, Denis P. Kholto bin^{2,3}, Elena V. Brizhatyuk⁴, Sergey Yu. Shevchenko^{5,6}, Lyubov S. Treyvish², Elena V. Telina²

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Clinical Hospital “Avicenna” of Group of Companies “Mother and Child”; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

³ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

⁴ Family Medicine Center “Almita”; 12/1, Office 6, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia

⁵ City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia

⁶ Family Medicine Centers “Zdravitsa”; 31A, Shevchenko St., Novosibirsk, 630008, Russia

Abstract

Introduction. Urinary tract infections are the second most common type of bacterial infections worldwide. Treatment of patients with chronic (recurrent) cystitis remains challenging and requires an individual approach.

Aim. To assess the efficacy of combined therapy for exacerbation of chronic cystitis.

Materials and methods. A total of 65 women aged 18–48 years were enrolled in an open comparative bidirectional study. All participants received antibacterial therapy for exacerbation of chronic cystitis in accordance with the clinical guidelines for the

treatment of cystitis in women. After the therapy was completed, the comparison group (35 patients) did not receive any drugs, whereas 30 patients from the treatment group were prescribed Cystenium II biologically active dietary supplement at a dose of 1 orally disintegrating tablet twice daily for 2 weeks. The examination included a measurement of the severity of complaints using the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), a clinical urinalysis and urine culture + sensitivity test. The efficacy of treatment was assessed following completion of antibiotic therapy and two weeks after the therapy.

Results. After finishing antibiotic treatment, no patient has achieved full recovery (improvement of urinalyses, no growth of pathogenic microbial flora, no complaints). Both groups showed statistically significant decreases in ACSS scores on Visit 2. Over the following two weeks, the symptoms in the comparison group did not change ($p > 0.05$), and in the treatment group the sum of scores continued to decrease, reaching an average of 3.62 ± 0.42 , which is 5.5 times less than the baseline level and almost 3 times less than the sum of scores following completion of antibacterial therapy ($p < 0.05$). The positive changes in leukocyturia and bacteriuria were also more pronounced in the treatment group.

Conclusion. After completion of antibiotic therapy for relapse of chronic (recurrent) cystitis, the patients usually have residual effects that cannot be regarded as presentations of an active disease, but they disturb patients. A two-week course of pathogenetic therapy with a combination drug containing A-type *Vaccinium macrocarpon* proanthocyanidins, vitamin C and D-mannose to be received as the second step can increase the efficacy of treatment.

Keywords: cystitis, lower urinary tract infections, treatment, cranberry extract, mannose, Cystenium II

For citation: Kulchavenya EV, Kholobin DP, Brizhatyuk EV, Shevchenko SYu, Treyvish LS, Telina EV. Recurrent cystitis: how to achieve perfection in treatment? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-101>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются вторым наиболее распространенным типом бактериальных инфекций во всем мире после отита [1]. Пожизненный риск приобретения симптоматических ИМП составляет около 12% у мужчин и 50% у женщин, при этом частота рецидивов через 6 мес. составляет около 40% [2]. Примерно у 20–30% молодых женщин наблюдаются рецидивирующие ИМП, причем рецидивы возникают даже после интенсивного антибактериального лечения и эрадикации возбудителя [3]. Если острый неосложненный цистит не вызывает особых затруднений в лечении и даже может самопроизвольно купироваться без антибактериальной терапии, то лечение больных хроническим (рецидивирующим) циститом все еще представляет проблему и требует индивидуального подхода.

Закономерно растет интерес к методам альтернативного воздействия при цистите, одним из наиболее популярных является фитотерапия, в частности прием препаратов клюквы, которая обладает как противомикробными, так и антиадгезивными свойствами. Клюква является частью семейства вересковых и в природе растет на кислых болотах, полных торфяного мха, во влажных лесах. Клюква *Vaccinium macrocarpon* исторически использовалась для лечения ИМП. Информация о роли других родственников семейства клюквенных (клюква европейская – *Vaccinium oxococcus*, брусника – *Vaccinium vitis-idaea*, черника – *Vaccinium myrtillus*) ограничена [4]. Клюква состоит из воды (88%), органических кислот (включая салицилат), фруктозы, витамина С (высокий уровень, т. е. 200 мг на 1 кг свежих ягод), флавоноидов, антоцианидинов, катехинов и тритерпеноидов. Антоцианидины и проантоцианидины (ПАЦ) представляют собой танины (стабильные полифенолы), обнаруженные только в ягодах *V. macrocarpon* и функционирующие как естественная защитная система растений против микробов. Эти

природные вещества вызывают повреждение бактериальной оболочки, препятствуют размножению бактерий на эпителии МП [5]. ПАЦ типа А обладают наибольшей активностью и доказанно уменьшают риск ИМП [6]. Получены данные о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах клюквы, а также показана ее способность нормализовать микробиоту кишечника [7].

Цель – оценить эффективность комбинированной терапии обострения хронического цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 65 пациенток в возрасте от 18 до 48 лет, в среднем $34,2 \pm 5,6$ года. У всех было диагностировано обострение хронического цистита. Длительность заболевания колебалась от 2 до 14 лет, в среднем составив $6,8 \pm 3,4$ года. Частота рецидивов варьировала от 4 до 9 ежегодно, в среднем – $5,8 \pm 2,3$ года.

Критерии включения:

- женский пол;
- диагноз «хронический (рецидивирующий) цистит в стадии обострения»;
- возраст от 18 до 50 лет.

Критерии исключения:

- возраст до 18 и старше 50 лет;
- наличие явных осложняющих факторов;
- гинекологические операции в анамнезе;
- беременность;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- интеркуррентные инфекционные заболевания (острые или хронические в стадии обострения).

Все пациентки получали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин» [8]. По завершении первого этапа лечения пациентки были распределены в две

группы: основную группу (ОГ) – 30 пациенток и группу сравнения (ГС) – 35 пациенток. Пациенткам ГС рекомендовали диету, соблюдение режима мочеиспускания, санитарно-гигиенических норм, режима труда и отдыха. Пациенткам ОГ назначили биологически активную добавку (БАД) Цистениум II по одной рассасывающейся таблетке 2 раза в день в течение 2 нед.

Пациентки приходили на три визита. На первом визите проводили сбор анамнеза, оценку физикальных данных и выполняли комплекс обследований, включающий заполнение русскоязычной версии шкалы симптомов острого цистита Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору.

Несмотря на то что шкала ACSS разработана для оценки симптомов острого цистита, мы сочли возможным использовать ее в настоящем исследовании, так как, по сути, симптомы острого цистита и обострения хронического идентичны. Антибактериальную терапию назначали как эмпирическую, не дожидаясь получения результатов микробиологического исследования: фосфомицин 3,0 г однократно или препарат нитрофуранового ряда (фуразидин, нифурател) по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней. На второй визит все пациентки приходили на 6-й день, вновь заполняли шкалу симптомов ACSS и сдавали мочу для лабораторного и микробиологического исследования. На третий визит все пациентки приходили через 2 нед. Пациентки ГС в течение этого времени получали согласно клиническим рекомендациям поведенческую терапию (им рекомендовали диету с исключением соленой, острой, раздражающей пищи (стол №10); питье, достаточное для поддержания диуреза, – 2000–2500 мл (после разрешения дизурии). Пациентки ОГ дополнительно в течение 2 нед. принимали БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 раза в день. Контрольное обследование было аналогичным.

Статистический анализ. Полученные в ходе исследования результаты были статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007, Biostat 2009. Из элементов описательной статистики вычисляли среднее арифметическое значение (М), стандартную ошибку среднего (m), число наблюдений (n) – для количественных признаков; долю пациентов в процентах с тем или иным показателем – для качественных. Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (критерии Манна – Уитни и Уилкоксона) и параметрических (t-критерий Стьюдента) методов. При этом статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки получали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин» [8], однако по ее завершении ни в одном случае не было достигнуто полного излечения (нормализация анализов мочи, отсутствие роста патогенной микрофлоры, отсутствие жалоб), что, впрочем, закономерно для хронического течения заболевания. У всех наблюдались остаточные явления, которые не позволяли интерпретировать их как активное заболевание (сумма баллов по шкале ACSS менее 6, число лейкоцитов в общем анализе мочи 10 и менее, нет роста флоры в диагностически значимом титре в моче), однако поддерживали высокий преморбидный фон и увеличивали риск рецидива.

На втором визите в обеих группах отмечено статистически значимое снижение как баллов, отражающих выраженность типичных симптомов по шкале ACSS, так и качества жизни, соответственно, в 2 раза снизилась сумма баллов как в ОГ, так и в ГС. Однако если в течение следующих 2 нед. скудная симптоматика в ГС практически не изменилась ($p > 0,05$), то у пациенток, получавших БАД Цистениум II, сумма баллов продолжала уменьшаться, достигнув в среднем $3,62 \pm 0,42$, что в 5,5 раза меньше исходного и почти в 3 раза меньше суммы баллов по окончании антибактериальной терапии ($p < 0,05$). Сравнительная динамика выраженности симптомов представлена в *табл. 1*.

По завершении антибактериальной терапии уменьшение числа лейкоцитов в моче ниже диагностического предела (10 клеток в поле зрения) было достигнуто у всех пациенток в обеих группах, в среднем лейкоцитурия в ГС составила $8,7 \pm 0,2$ и в ОГ – $8,2 \pm 0,4$, $p > 0,05$. Через 2 нед. отмечено статистически значимое превосходство ОГ по этому параметру: лейкоцитурия в ГС снизилась до $7,1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), а в группе пациенток, получавших Цистениум II, – до $4,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Исходный спектр уропатогенов представлен на *рисунке*.

Бактериурия была представлена достаточно широким спектром уропатогенов, однако преобладала *Escherichia coli*. Резистентность к 1–5 антибактериальным препаратам была отмечена у всех изолятов, однако к фосфомицину и нитрофуранам чувствительность микроорганизмов была сохранена, что не потребовало коррекции эмпирической терапии. Несмотря на это, полная эрадикация возбудителя в результате антибактериальной терапии была достигнута лишь в половине случаев: у 18 (51,4%) пациенток ГС и у 15 (50,0%) пациенток в ОГ ($p > 0,05$); у остальных

● **Таблица 1.** Динамика баллов в группах по шкале симптомов ACSS (n = 65)

● **Table 1.** Changes in ACSS scores in the groups (n = 65)

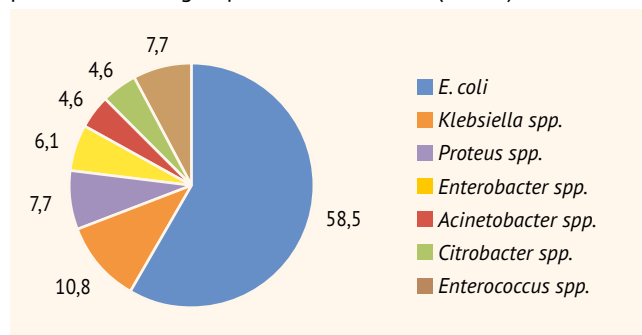
Группа	Типичные симптомы			Качество жизни			Сумма баллов		
	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3
Основная (n = 30)	12,47 ± 0,55	5,96 ± 0,17	2,18 ± 0,06 [†]	7,57 ± 0,22	3,74 ± 0,22	1,44 ± 0,23 [†]	20,04 ± 0,47	9,7 ± 0,32	3,62 ± 0,42 [†]
Сравнения (n = 35)	12,98 ± 0,64	6,16 ± 0,33	5,27 ± 0,23 [†]	7,39 ± 0,31	3,86 ± 0,41	3,27 ± 0,38 [†]	20,37 ± 0,51	10,02 ± 0,24	8,97 ± 0,37 [†]

[†] Различия статистически значимо при сравнении исходных и финальных показателей в группе.

[†] Различия статистически значимо при сравнении финальных показателей между группами сравнения и основной.

● **Рисунок.** Спектр патогенной микрофлоры, выявленной у пациенток обеих групп до лечения (n = 65)

● **Figure.** Spectrum of pathogenic microflora identified in patients of both groups before treatment (n = 65)



по-прежнему получила рост микрофлора в титре преимущественно 10^2 КОЕ/мл. Двухнедельный прием БАД Цистениум II улучшил картину в ОГ, в то время как в ГС существенной динамики не отмечалось (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В принципе моча нестерильна, в ней всегда присутствует то или иное количество различных микроорганизмов [9–11]. Кишечная палочка является комменсалом, она жизненно необходима организму человека, пока живет в кишечнике. Только *E. coli*, обладающая факторами вирулентности (УРЕС), среди которых на первом месте стоит способность к адгезии к уротелию, вызывает ИМП [12]. Способность *E. coli* к адгезии опосредуется через белок адгезин, который может быть в форме пилей или фимбрий. Пили – это небольшие нити, которые позволяют бактериям прикрепляться к ткани хозяина; эти белки могут быть либо устойчивыми, либо чувствительными к D-маннозе. Адгезию бактерий к уротелию обеспечивают так называемые пили 1-го типа, чувствительные к D-маннозе. Более вирулентные штаммы *E. coli*, выделенные от пациентов с пиелонефритом и рецидивирующими инфекциями мочевых путей, имеют другие типы фимбрий, в частности р-фимбрий (фимбрий пиелонефрита). Эти фимбрий связываются с гликофинголипидами двойной липидной мембраны почечных клеток, что облегчает инвазию микробов в почечную паренхиму [4].

Развитие ИМП происходит в три этапа: микробная колонизация, прикрепление бактерий к рецепторам уроэпителия и инвазия клеток МП. Колонизация МП и последующее попадание возбудителя в мочевой пузырь, вызывающее цистит, обеспечиваются восходящим путем

● **Таблица 2.** Сравнительная динамика бактериурии (n = 65), n/%

● **Table 2.** Comparative analysis of changes in bacteriuria (n = 65), n/%

Группа	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3
Основная (n = 30)	30/100	15/50,0	7/23,3***
Сравнения (n = 35)	35/100	18/51,4	14/40,0*

* Различие статистически значимо при сравнении исходных и финальных показателей в группе.

** Различие статистически значимо при сравнении финальных показателей между группами.

распространения инфекции. При отсутствии лечения и нарушении пассажа мочи уропатогены могут подняться по мочеточникам к почкам и вызвать острый пиелонефрит. Следующим этапом является прикрепление микроорганизмов к уротелию, опосредованное адгезинами, что позволяет патогенам противостоять гидродинамическому потоку мочи [13]. Таким образом, уропатогены, такие как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*, обладают способностью непосредственно присоединяться к эпителию мочевого пузыря, вызывая неосложненные ИМП. Осложненные ИМП возникают, когда бактерии, преимущественно *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, прикрепляются к катетеру, камню в почках или удерживаются в МП из-за физической обструкции [14, 15].

Попав в клетки мочевого пузыря, патогены интернализируются, размножаются и вызывают воспалительную реакцию. Установлено, что уропатогенные штаммы *E. coli* (УРЕС) могут проникать внутрь клеток мочевого пузыря и формировать так называемые внутриклеточные бактериальные сообщества. Именно эти персисторы в значительной степени ответственны за реактивацию инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [16]. Кроме того, уропатогены могут образовывать биопленки, что снижает эффективность противомикробного лечения и еще больше усиливает адгезию. Когда ресурсы биопленки исчерпаны, зрелые бактерии отделяются и могут колонизировать новую поверхность, чтобы повторить цикл [17].

Препараты клюквы предотвращают адгезию пилей 1-го типа и р-фимбрий (особенно *E. coli*) к уротелию [4]. Противоадгезивная способность клюквы опосредуется двумя ее компонентами – фруктозой, которая ингибирует прикрепление пилей 1-го типа, и ПАЦ, который ингибирует прикрепление р-фимбрий [18]. Другим механизмом активности клюквы является снижение экспрессии р-фимбрий в *E. coli* за счет изменения конформации поверхностных молекул, что было продемонстрировано в эксперименте *in vitro* [4].

Клинические исследования показали, что ежедневный прием 240–300 мл коктейля из клюквенного сока могут предотвратить 50% рецидивов ИМП и снизить бактериурию [19–21]. Исследование *ex vivo* по изучению мочи человека после употребления коктейля из клюквенного сока подтвердило, что прием клюквы 2 раза в день может обеспечить дополнительную защиту в течение 24 ч [22]. Важно учитывать, что экстракт сушеной клюквы теряет витамины и полезные вещества под воздействием света, тепла или холода. Однако добавление витаминов С и Е оказывает стабилизирующее влияние [23].

Кокрейновский обзор, включающий 50 рандомизированных клинических исследований и 8857 участников, установил, что продукты из клюквы снижали риск симптоматических ИМП с бактериурией у женщин с рецидивирующими ИМП (8 исследований, 1555 участников), детей (5 исследований, 504 участника) и людей с риском развития ИМП после хирургического вмешательства (6 исследований, 1434 участника) [24]. В. Foxman et al. [25] доказали, что среди женщин, перенесших плановые

гинекологические операции с катетеризацией мочевого пузыря, использование капсул с экстрактом клюквы в послеоперационном периоде снизило частоту ИМП вдвое.

Механизмы профилактического эффекта употребления клюквы против ИМП не до конца ясны, однако было предложено несколько основных гипотез. Так, утверждается, что полифенолы клюквы действуют в фазе адгезии бактерий к уроэпителиальным клеткам, отключая или ингибируя прикрепление UPEC и, следовательно, предотвращая бактериальную колонизацию и прогрессирование ИМП [1]. Была обнаружена положительная корреляция между антиадгезивной способностью мочи и содержанием белка Тамма – Хорсфолла (ТНР), который является механизмом неспецифической защиты [26]. Авторы пришли к выводу, что антиадгезивный эффект клюквы может быть связан не только с прямым ингибированием бактериальных адгезинов ее метаболитами, но и с индукцией антиадгезионного ТНР в почках. Таким образом, установлен двунаправленный эффект: экстракт клюквы стимулирует врожденную иммунную защиту почек за счет повышенной секреции ТНР; также доказано прямое ингибирование адгезии бактерий к клеткам-хозяевам, независимое от ТНР [27].

В настоящем исследовании в качестве патогенетического метода воздействия был использован прием БАД Цистениум II по таблетке 2 раза в день в течение 2 нед., что обеспечило поступление в организм 120 мг витаминов С, 72 мг ПАЦ клюквы типа А и 900 мг D-маннозы.

Мы анализировали альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в постменопаузе [28]. Одним из популярных методов, поддерживаемых как отечественными, так и зарубежными руководствами, является назначение D-маннозы. Считается, что D-манноза эффективна для профилактики ИМП за счет конкурентного ингибирования прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа [29]. D-манноза не влияет на уropатогены бактерицидно или бактериостатически, механизм ее действия иной. Она способствует образованию комплекса «D-манноза – бактерии», что не позволяет микроорганизмам прикрепиться к уротелию и сформировать биопленку и облегчает вымывание бактерий в процессе мочеиспускания, а также профилактирует переход микробной клетки в персистирующее состояние [30]. S.M. Lenger et al. проанализировали 776 источников по применению D-маннозы с целью профилактики рецидивов ИМП. Авторы отметили существенные различия в дозировке и кратности приема: от 420 мг ежедневно 1 раз в день до 2 г 3 раза в день, продолжительность терапии также колебалась. Независимо от этого, обнаружили, что D-манноза защищает от рецидивов ИМП (по сравнению с плацебо) у женщин в постменопаузе, возможно, с такой же эффективностью, как и антибиотикопрофилактика [31].

Есть работы, показывающие, что назначение D-маннозы при ИМП как монотерапии недостаточно, однако одновременный прием экстракта клюквы повышает эффективность лечения. Клюква более эффективна в предотвращении окислительного стресса, вызванного UPEC,

и экспрессии провоспалительных цитокинов. Оптимальная продолжительность действия компонентов составляет 6 ч, поэтому приема препарата только 1 раз в день может оказаться недостаточно для достижения эффекта, наиболее эффективно назначение 2 раза в день [32]. Другими авторами также получено подтверждение эффективности Цистениума II. Отмечена высокая терапевтическая эффективность БАД Цистениум II, составившая 81,8% у беременных с острым и обострением рецидивирующего цистита и 75% у беременных с бессимптомной бактериурией (ББ), контрольная группа продемонстрировала эффективность 68,7%. Показана хорошая переносимость БАД Цистениум II в комплексном лечении цистита у беременных. Рецидивы ИМП у беременных, принимавших Цистениум II, развивались в 2,5–3 раза реже, чем в группе контроля [33].

В исследование, проведенное Н.А. Нашивочниковой и В.Н. Крупным, были включены 62 женщины в возрасте 18–42 лет, страдающие рецидивирующим циститом. Пациентки были рандомизированы в 2 равные группы, одна из которых (контрольная) получала только антибактериальную терапию, а вторая (основная) дополнительно принимала БАД Цистениум II. Контрольное обследование через 4 мес. показало статистически значимое превосходство группы Цистениума II, в которой сохранялся достигнутый результат у 90% пациенток, в то время как в контрольной группе – лишь у 68,8% [34]. Также приводят данные о лечении 65 беременных с ИМП: 22 пациентки с острым / обострением хронического цистита и 20 беременных с ББ наряду с фосфомицином трометамолом 3 г принимали БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2 нед. Контрольную группу составили 23 беременные с аналогичными ИМП, у которых ограничились антибактериальной терапией. Эрадикация уropатогенов через 14 дней была достигнута у 77,3% пациенток с циститом, у 70% пациенток с ББ и 61% пациенток группы контроля. В целом терапевтическая эффективность у беременных с циститом составила 81,9 и 90% – у беременных с ББ, в то время как в контроле – всего 56,5% [35]. Изучали течение ББ у 144 беременных: 72 получали амоксициллин + клавуланат и 72 – цефиксим. Каждая группа была разделена на две подгруппы (по 36 чел.): в подгруппах IA и IIA ограничились антибактериальной терапией, а в подгруппах IB и IIB беременным дополнительно назначили проантоцианиды клюквы типа А (экстракт плодов клюквы) в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой (витамин С). Оказалось, что наилучшие результаты наблюдались у женщин, получавших цефиксим с проантоцианидами типа А в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой [36].

Применение БАД Цистениум II в комплексном лечении острого и обострения хронического пиелонефрита у детей позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии, снизить частоту перехода острого пиелонефрита в хроническое заболевание [37].

Проведя обзор литературы, С.В. Котов и Р.А. Перов [38] подчеркивают, что БАД Цистениум II служит хорошей альтернативой в качестве лечения острого неосложненного

цистита, а также может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ИМП. Авторы отметили, что компоненты Цистениума II снижают активность воспаления при острых ИМП и уменьшают длительность и тяжесть рецидивов. Профиль безопасности позволяет применять БАД Цистениум II у детей, начиная с 7 лет, и беременным на любом сроке гестации.

Необходимо стремиться к полной нормализации анализов мочи и прекращению жалоб у пациенток, завершивших комплексную терапию по поводу острого (обострения хронического) цистита; упорное течение заболевания может не только свидетельствовать о мультирезистентности патогенной микрофлоры, но и быть признаком урогенитального туберкулеза, скрывающегося под маской ИМП [39, 40].

В настоящем исследовании мы анализировали типичные группы пациентов, выявленный уропатоген у большинства из них также был типичным: рост *E. coli* был получен в 58% случаев. Логично было ожидать отличных результатов по завершении стандартной антибактериальной терапии, и по формальным признакам эффективность была высока. Однако субъективно пациентки не были полностью удовлетворены, качество жизни составило после лечения в среднем $3,86 \pm 0,41$ балла в ГС и $3,74 \pm 0,22$ балла – в ОГ.

Присутствовала умеренная лейкоцитурия, в половине случаев – бактериурия в титре преимущественно 10^2 КОЕ/мл. Имеющиеся остаточные явления побудили нас провести двухнедельный курс комплексным БАД, включающим ПАЦ типа А, D-маннозу и витамин С.

Назначение двухнедельного курса препарата Цистениум II позволило статистически значимо улучшить качество жизни пациенток ОГ согласно оценке баллов качества жизни по шкале ACSS (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная терапия по поводу рецидива хронического (рецидивирующего) цистита, как правило, не приводит к полному излечению, сохраняются те или иные остаточные явления, которые нельзя расценить как проявления активного заболевания, но они беспокоят пациентку. Проведение вторым этапом двухнедельного курса патогенетического лечения комплексом, содержащим проантоцианидины *V. macrocarpon* типа А, витамина С и D-маннозу, позволяет повысить эффективность лечения.



Поступила / Received 29.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

- González de Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2019;67(8):2166–2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>.
- Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun*. 2010;78(2):568–585. <https://doi.org/10.1128/IAI.01000-09>.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):e22–e121. <https://doi.org/10.1093/cid/cit278>.
- Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661–668. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).
- Zhao S, Liu H, Gu L. American cranberries and health benefits – an evolving story of 25 years. *J Sci Food Agric*. 2020;100(14):5111–5116. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8882>.
- Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urol J*. 2016;13(2):2640–2649. <https://doi.org/10.22037/uj.v13i2.3190>.
- De Almeida Alvarenga L, Borges NA, Moreira LSG, Resende Teixeira KT, Carraro-Eduardo JC, Dai L et al. Cranberries – potential benefits in patients with chronic kidney disease. *Food Funct*. 2019;10(6):3103–3112. <https://doi.org/10.1039/c9fo00375d>.
- Перепанова ТС, Сняжкова ЛА, Локшин КЛ. Цистит у женщин: клинические рекомендации. М.; 2021. 35 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2.
- Коган МИ, Набока ЮЛ, Ибишев ХС, Гудима ИА. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология*. 2014;(5):48–52. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/archive/article/30323>.
- Kogan MI, Naboka YuL, Ibishev KS, Gudima IA. Unsterile urine in health human – new paradigm in medicine. *Urologia*. 2014;(5):48–52. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/archive/article/30323>.
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015;12(2):81–90. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>.
- Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012>.
- Alam Parvez S, Rahman D. Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli*. In: Behzadi P (ed.). *Microbiology of Urinary Tract Infections – Microbial Agents and Predisposing Factors*. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79557>.
- Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704–712. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.777>.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523. <https://doi.org/10.3390/molecules25153523>.
- Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016;5(2):36. <https://doi.org/10.3390/pathogens5020036>.
- Jagannathan V, Viswanathan P. Proanthocyanidins – will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection? *J Basic Microbiol*. 2018;58(7):567–578. <https://doi.org/10.1002/jbm.201800131>.
- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*. 2000;63(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1021/np000128u>.
- 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. *J Urol*. 2007;177(6):2357–2360. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.114>.
- Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol*. 2006;24(1):21–27. <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0045-z>.
- Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):732–737. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700038>.
- Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA*. 2002;287(23):3082–3083. <https://doi.org/10.1001/jama.287.23.3082>.
- Bononi M, Tateo F. Stabilization of cranberry anthocyanins in nutraceutical capsules. *Int J Food Sci Nutr*. 2007;58(2):142–149. <https://doi.org/10.1080/09637480601154061>.

24. 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>.
25. Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):194.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.003>.
26. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol*. 2020;257:112889. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112889>.
27. 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):126–138. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.
28. Кульчаева ЕВ, Трейвиш ЛС, Телина ЕВ. Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;(14):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
29. Kulchavenya EV, Treyvish LS, Telina EV. Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women. *Meditinskiy Sovet*. 2022;(14):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
30. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):527–537. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.008>.
31. Feenstra T, Thøgersen MS, Wieser E, Peschel A, Ball MJ, Brandes R et al. Adhesion of *Escherichia coli* under flow conditions reveals potential novel effects of FimH mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):467–478. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2820-8>.
32. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1–265.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
33. Konesan J, Wang J, Moore KH, Mansfield KJ, Liu L. Cranberry, but not D-mannose and ibuprofen, prevents against uropathogenic *Escherichia coli*-induced cell damage and cell death in MDCK cells. *Front Microbiol*. 2023;14:1319785. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1319785>.
34. Нашивочникова НА, Леанович ВЕ. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. *Урология*. 2020;(5):33–36. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.33-36>.
35. Nashivochnikova NA, Leanovich VE. Experience in the use of herbal preparations for the complex treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in pregnant women. *Urologia*. 2020;(5):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.33-36>.
36. Нашивочникова НА, Крупин ВН. Профилактика рецидивов острого цистита. *РМЖ*. 2017;(8):503–505. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Profilaktika_recidivov_ostrogo_cistita/.
37. Nashivochnikova NA, Krupin VN. Prevention of recurrence of acute cystitis. *RMJ*. 2017;(8):503–505. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Profilaktika_recidivov_ostrogo_cistita/.
38. Нашивочникова НА, Крупин ВН, Леанович ВЕ. Особенности профилактики и лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):119–123. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123>.
39. Nashivochnikova NA, Krupin VN, Leanovich VE. Prevention and treatment of non-complicated infections of the lower urinary tract in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):119–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123>.
40. Кравченко ЕН, Кукулина ЛВ. Бессимптомная бактериурия беременных: оценка эффективности лечения. *Женская клиника*. 2022;(2):43–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rddiui>.
41. Kravchenko EN, Kuklina LV. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of the effectiveness of treatment. *Women's Clinic*. 2022;(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rddiui>.
42. Нашивочникова НА, Леанович ВЕ. Клинико-патогенетические аспекты лечения и профилактики пиелонефрита у детей. *Урология*. 2022;(6):97–104. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.97-104>.
43. Nashivochnikova NA, Leanovich VE. Clinical and pathogenetic aspects of the treatment and prevention of pyelonephritis in children. *Urologia*. 2022;(6):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.97-104>.
44. Котов СВ, Перов РА. Комбинированная профилактика рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей у детей и беременных. *Урология*. 2020;(2):122–126. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.122-126>.
45. Kotov SV, Perov RA. Combined prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections in children and pregnant women. *Urologia*. 2020;(2):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.122-126>.
46. Кульчаева ЕВ. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;85(9):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mwdfll>.
47. Kulchavenya EV. Control of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases Problems*. 2008;85(9):16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mwdfll>.
48. Kulchavenya E, Kholobin D, Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89–94. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Кульчаева

Написание текста – Е.В. Кульчаева

Сбор и обработка материала – Е.В. Брижатюк, Л.С. Трейвиш, С.Ю. Шевченко

Обзор литературы – Д.П. Холтобин

Анализ материала – Е.В. Телина

Редактирование – Е.В. Кульчаева

Contribution of authors:

Study concept and design – Ekaterina V. Kulchavenya

Text development – Ekaterina V. Kulchavenya

Collection and processing of material – Elena V. Brizhatyuk, Lyubov S. Treyvish, Sergey Yu. Shevchenko

Literature review – Denis P. Kholobin

Material analysis – Elena V. Telina

Editing – Ekaterina V. Kulchavenya

Информация об авторах:

Кульчаева Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>; urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; заведующий урологическим отделением, руководитель клиники урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>; urology-avicenna@mail.ru

Брижатюк Елена Владимировна, к.м.н., врач-уролог, Центр семейной медицины «Алмита»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1, оф. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Шевченко Сергей Юрьевич, к.м.н., заместитель главного врача, Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4; врач-уролог высшей категории, Центры семейной медицины «Здравица»; 630008, Россия, Новосибирск, ул. Шевченко, д. 31а; <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>; shevchenko_s@list.ru

Трейвиш Любовь Степановна, к.м.н., заведующий акушерско-гинекологическим отделом, врач – акушер-гинеколог, детский гинеколог, гинеколог-эндокринолог, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>; ms.lubov_tr@mail.ru

Телина Елена Владимировна, главный врач, генеральный директор, врач – акушер-гинеколог, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>; urotub@yandex.ru

Denis P. Kholtochin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology with a Course of Additional Professional Training, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Head of the Urology Department, Head of the Urology Clinic, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>; urology-avicenna@mail.ru

Elena V. Brizhatyuk, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Family Medicine Center "Almita"; 12/1, Office 6, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia; Urologist of the Highest Category, Family Medicine Centers "Zdravitsa"; 31A, Shevchenko St., Novosibirsk, 630008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>; shevchenko_s@list.ru

Lyubov S. Treyvish, Cand. Sci. (Med.), Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Obstetrician-Gynecologist, Pediatric Gynecologist, Gynecologist-Endocrinologist, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>; ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina, Chief Physician, General Director, Obstetrician-Gynecologist, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; urology-avicenna@mail.ru