

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

Научная статья



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

И.С. Шорманов<sup>1</sup>, А.С. Соловьев<sup>1</sup>, И.А. Чирков<sup>1</sup>, Д.Н. Щедров<sup>2</sup>, С.С. Красняк<sup>3</sup>, И.А. Шадеркин<sup>4</sup><sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия;<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия;<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

## Как цитировать:

Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Шадеркин И.А. Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин // Урологические ведомости. 2022. Т. 12. № 1. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

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

Research Article

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

Igor S. Shormanov<sup>1</sup>, Andrey S. Solovyov<sup>1</sup>, Ivan A. Chirkov<sup>1</sup>, Dmitry N. Shchedrov<sup>2</sup>,  
Stepan S. Krasnyak<sup>3</sup>, Igor A. Shaderkin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>2</sup> Regional Pediatric Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia;

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

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

## To cite this article:

Shormanov IS, Solovyov AS, Chirkov IA, Shchedrov DN, Krasnyak SS, Shaderkin IA. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(1):13-20. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved84084>

Received: 21.12.2021

Accepted: 20.03.2022

Published: 30.03.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

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

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

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

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

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

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

**Table 2.** The results of bacteriological examination of urine of patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

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

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

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

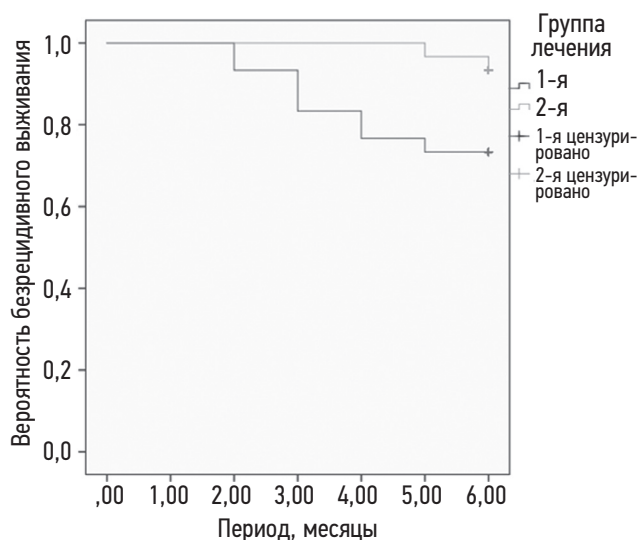
\* Различия значений показателей до лечения и через 1 мес. от начала лечения статистически значимы.

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

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

## ОБСУЖДЕНИЕ

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



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

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

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



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

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

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

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

## ВЫВОДЫ

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

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REFERENCES

1. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, et al. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection*. 2007;35:150. DOI: 10.1007/s15010-007-6180-2

2. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: Analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91

3. Borisov VV. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 1. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):52–59. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved7352-59

4. Apolikhina IA, Teterina TA. Diagnostika i lechenie tsistita u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6S):26–29. (In Russ.)

5. Rafalsky VV, Moiseeva EM. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Vestnik Urologii*. 2018;6(2):30–37. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37

6. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesion. *Mol Microbiol*. 2005;55(2):441–455. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x

7. King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium *in vitro*. *Am J Vet Res*. 2000;61(4):446–449. DOI: 10.2460/ajvr.2000.61.446

8. Krasnyak SS. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology*. 2020;(1):136–143. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143

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

10. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol*. 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332

11. Domenici L, Monti M, Bracchi C, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–2925.
12. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):732–737. DOI: 10.1002/mnfr.200700038
13. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(12):1117–1120.
14. Chang WC, Hsu FL. Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 1989;38(3):181–188. DOI: 10.1016/0952-3278(89)90070-7
15. Quintus J, Kovar K-A, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med*. 2005;71(2):147–152. DOI: 10.1055/s-2005-837782
16. Geetha RV, Roy A, Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections. *Int J Drug Dev Res*. 2011;3(3):85–100.
17. Rotblatt M. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. *Ann Intern Med*. 2013;133(6):487. DOI: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00031
18. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1–265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
19. Committee on herbal medicinal products (HMPC). *Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*. European Medicines Agency, 2012. P. 1–34.
20. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, et al. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uva-ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution

- in healthy humans. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(8):920–927. DOI: 10.1177/009127002401102740
21. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech*. 1995;14(1):47–55. DOI: 10.20506/rst.14.1.829
22. Voloboi NL, Butakova LYu, Smirnov IV. Study of antimicrobial arbutin and hydroquinone in certain gram – flora of representatives. *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. 2013;(1):179–182. (In Russ.) DOI: 10.14258/jcprm.1301179
23. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310(13):1395–1396. DOI: 10.1001/jama.2013.277509
24. Cranberry (*Vaccinium macrocarpi* fructus). *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. NY: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), Thieme New York, 2009. P. 255–269.
25. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2016;12(5):3657–3668.
26. Beecher GR. Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. *Pharm Biol*. 2004;42(1):2–20. DOI: 10.3109/13880200490893474
27. Platonov VV, Hadarcev AA, Belyaeva EA. Sweet sawberry (*comarum palustre* L.) In medical practice (literature review). *Clinical Medicine and Pharmacology*. 2019;5(4):66–70. (In Russ.) DOI: 10.12737/2409-3750-2020-5-4-66-70
28. Blazsó G, Gábor M, Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie*. 1997;52(5):380–382.
29. Vadekeetil A, Alexandar V, Chhibber S, Harjai K. Adjuvant effect of cranberry proanthocyanidin active fraction on antivirulent property of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2016;90:98–103. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.024

## ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

## AUTHORS' INFO

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

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

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

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

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

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

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author