

Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

Е. В. Ших, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

О. В. Жукова, <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>, zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящих путей являются актуальной проблемой современной медицины в связи со своей широкой распространенностью и социально-экономической значимостью. Каждый год рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей регистрируются более чем у 150 млн человек во всем мире, что по частоте встречаемости уступает только острым респираторным инфекциям. Кроме того, проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве случаев рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречаются среди работоспособного населения. Это может приводить к временной утрате трудоспособности, большому количеству амбулаторных консультаций. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей являются одной из главных причин внутрибольничных инфекций, что приводит к серьезным финансовым затратам. Кроме того, значительно нарушается качество жизни таких пациентов: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию неврозов и психосоматической патологии.

Результаты. В настоящее время лидирующую позицию в терапии рецидивов инфекции мочевыводящих путей занимает антибиотикотерапия, на что четко указывают как национальные, так и европейские клинические рекомендации. В то же время следует отметить, что тактика профилактических мер остается не до конца отработанной и требует дальнейшего изучения и формирования доказательной базы. В связи с развитием антибиотикорезистентности (в том числе из-за нерационального приема антибактериальных препаратов и частых нежелательных реакций) в литературе все больше обсуждается роль неантибактериальных препаратов в сохранении здоровья мочевых путей. По данным клинических рекомендаций, разработанных Европейской ассоциацией урологов, к антимикробным лекарственным средствам для профилактики рецидивов обращаются только в случае, когда применение неантибактериальных средств оказалась неэффективным. В настоящее время в европейские рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей включены такие неантибактериальные средства, как D-манноза и препараты, содержащие клюкву и/или продукты ее переработки. Российские рекомендации указывают на значимую роль фитотерапии в профилактике рецидивов цистита у женщин. Несмотря на то, что многие неантибактериальные средства уже включены в рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей, как европейские, так и национальные, их механизм действия, режим дозирования, длительность приема продолжают активно изучаться.

Заключение. Накопленный в настоящее время клинический опыт применения и данные исследований говорят о большом потенциале таких неантибактериальных средств, как D-манноза, клюква, витамин D, экстракт листьев березы, которые входят в состав биологически активной добавки и могут применяться для сохранения здоровья мочевых путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, рецидивы, неантибактериальные средства, D-манноза, клюква, экстракт листьев березы, витамин D.

Для цитирования: Ших Е. В., Жукова О. В. Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 27-36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections

Evgenia V. Shikh, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Olga V. Zhukova, <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>, zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Background. Urinary tract infections are a pressing problem of modern medicine due to their widespread prevalence and socio-economic significance. Every year, recurrent urinary tract infections occur in more than 150 million people worldwide, which is second only to acute respiratory infections in incidence. In addition, the problem is not only medical, but also socio-economic in nature, since in most cases recurrent urinary tract infections occur among the working population. This can lead to temporary disability and a large number of outpatient consultations. Recurrent urinary tract infections are one of the main causes of hospital-acquired infections, which leads to serious financial expenses. In addition, the quality of life of such patients is significantly impaired: frequent relapses lead to disruption of the psycho-emotional state, the development of neuroses and psychosomatic pathology.

Results. Currently, antibiotic therapy takes the leading position in the treatment of recurrent urinary tract infections, as clearly indicated by both national and European clinical guidelines. At the same time, it should be noted that the tactics of preventive measures remain not fully developed and require further study and the formation of an evidence base. Due to the development of antibiotic resistance, including due to the irrational use of antibacterial drugs, and frequent adverse reactions, the role of non-antibacterial drugs in maintaining the health of the urinary tract is increasingly discussed in the literature. According to clinical guidelines developed by the European Association of Urology, antimicrobial drugs for prevention of relapses is addressed only in cases where the use of non-antibacterial agents has proven ineffective. Currently, European recommendations for the prevention of recurrent urinary tract infections include non-antibacterial agents such as D-mannose; preparations containing cranberries and/or products of its processing. Russian recommendations indicate the significant role of herbal medicine in the prevention of relapses of cystitis in women. Despite the fact that many non-antibacterial agents are already included in recommendations for the prevention of recurrent urinary tract infections, both European and national, their mechanism of action, dosage regimen, and duration of administration continue to be actively studied.

Conclusion. The currently accumulated clinical experience and research data indicate the great potential of such non-antibacterial agents as D-mannose, cranberry, vitamin D, birch leaf extract, which are part of the dietary supplement and can be used to maintain the health of the urinary tract.

Keywords: urinary tract infections, relapses, non-antibacterial agents, D-mannose, cranberry, birch leaf extract, vitamin D.

For citation: Shikh E. V., Zhukova O. V. The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Lechaschi Vrach.* 2024; 1 (27): 27-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest. The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC. The author's views may not reflect those of the company.

Поговорим о рецидивирующих инфекциях мочевых путей (ИМП) как актуальной проблеме медицины (определение, эпидемиология, этиология, патогенез). ИМП – актуальная проблема современной медицины главным образом из-за высокой распространенности и влияния на качество жизни пациентов. Ежегодно рецидивирующие ИМП (рИМП) регистрируются более чем у 150 млн человек во всем мире [1-3], что по частоте встречаемости уступает только острым респираторным инфекциям [4].

Согласно определению, разработанному Европейской ассоциацией урологов (EAU), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей – это «рецидивы неосложненных и/или осложненных ИМП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух за последние шесть меся-

цев». Рецидивирующая инфекция может развиваться как в нижних (цистит), так и в верхних (пиелонефрит) мочевыводящих путях [5].

Женщины обычно более подвержены этому патологическому состоянию, однако после 50 лет риск рИМП возрастает также у мужчин, что ассоциировано с проблемой обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Считается, что половина всех женщин имели хотя бы один эпизод ИМП в течение жизни, причем 20-40% испытывали повторяющиеся эпизоды [6, 7]. В структуре рИМП превалирует хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно сохраняющейся воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря [8].

Следует отметить, что инфекции нижних отделов мочевыводящих путей

встречаются и в детском возрасте. Частота их встречаемости варьирует в зависимости от возраста, пола и расы. У детей точную локализацию инфекции не всегда легко установить, поэтому на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики, особенно у детей раннего возраста, используется диагноз «ИМП без установленной локализации» [9, 10]. Распространенность ИМП в детской популяции составляет 18 случаев на 1000 детей, и у девочек старше одного года встречается в десятки раз чаще, чем у мальчиков [10].

Таким образом, можно сделать вывод, что в целом рИМП более часто встречаются у женщин, но проблема также актуальна для мужчин и детей.

Проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический характер, поскольку в большинстве

случаев рИМП встречаются среди работоспособного населения, могут приводить к временной утрате трудоспособности, большому количеству амбулаторных консультаций, являются основной причиной внутрибольничных инфекций и, как следствие, приводят к серьезным финансовым затратам. Следствием инфекций мочевыводящих путей может быть значительное нарушение качества жизни: частые рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния, развитию неврозов и психосоматической патологии [8, 11].

Говоря об рИМП у постменопаузальных женщин, следует отметить такие факторы риска, как наличие ИМП перед наступлением менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит на фоне эстрогенодефицита, катетеризация и функциональные нарушения мочевого пузыря, наличие остаточной мочи, низкий уровень секреторного IgA в моче, нахождение в специализированных медицинских учреждениях и интернатах. Кроме того, необходимо помнить, что у женщин старшего возраста присутствуют изменения нормальной микрофлоры влагалища, главным образом за счет снижения уровня лактобактерий и увеличения доли кишечной палочки по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, что является дополнительным фактором риска рецидива ИМП.

У пациенток репродуктивного возраста среди факторов риска рецидива ИМП на первое место выходят половые контакты, использование спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции, частая смена полового партнера, наследственность, ИМП в анамнезе. Данные факторы риска усиливают колонизацию вагинальной и периуретральной области уропатогенами [1, 3, 5, 12].

По данным литературы большая часть рецидивов ИМП происходит в результате реинфицирования. Однако в ряде случаев процесс связан с персистенцией микроорганизмов на уротелии (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ, ИВС) или присутствием очагов инфекции (камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфицирование почки) [13]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распростране-

ния фекальной флоры из перианальной к мочеполовой области, где микроорганизмы распространяются восходящим путем через мочеиспускательный канал. При этом почти в 70% случаев *Escherichia coli* оказывается возбудителем ИМП. *E. coli* обладает множеством факторов вирулентности, способностью к адгезии к эпителиальным клеткам хозяина, что играет значимую роль в возникновении и развитии инфекционного процесса [1, 3, 14]. Второе место по частоте встречаемости занимает *Proteus mirabilis*, к более редким возбудителям относятся *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и другие члены семейства *Enterobacteriaceae* [14].

В патогенезе рИМП обращает на себя внимание тот факт, что патогенные бактерии при благоприятных условиях способны продуцировать большое количество биопленок, которые могут являться причиной рецидива ИМП. Биопленками называют полимикробные структурированные сообщества, состоящие на 15% из бактерий и/или грибов и на 85% из самопродуцируемой мукополисахаридной полимерной матрицы. Биопленки могут располагаться как внутри клеток уротелия, так и на их поверхности. Пленки способны прикрепляться к инертным структурам, таким как мочевой катетер. Уропатогены, находящиеся в глубоких слоях биопленок, зачастую обладают устойчивостью к антибиотикам и иммунным механизмам защиты хозяина. Кроме того, внутриклеточная локализация биопленок не позволяет лекарственным препаратам в должной мере подобраться к бактериальным клеткам и уничтожить их, что создает определенные сложности при терапии рИМП [6].

Учитывая широкую распространенность и актуальность проблемы рИМП, в том числе и социально-экономическую, остро стоит вопрос не только о своевременном лечении, но и о профилактике данных инфекций.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Согласно рекомендациям ЕАУ и российским клиническим рекомендациям, важная роль в профилактике рИМП отводится изменению образа жизни и мерам личной гигиены: своевремен-

ное опорожнение мочевого пузыря, гигиенические процедуры после акта дефекации с использованием движений в направлении спереди назад, ношение хлопкового белья, частая смена прокладок во время менструации, отказ от ежедневных прокладок, избегание переохлаждений, адекватное лечение сахарного диабета, исключение частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов, устранение очаговой инфекции и др.

Кроме того, в Европейские рекомендации по профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей включены такие неантибактериальные средства, как D-манноза, средства, содержащие клюкву и/или продукты ее переработки. По данным российских клинических рекомендаций, пациентам с рецидивирующим (хроническим) циститом клюквенный сок или морс также могут рекомендоваться для профилактики рецидивов цистита.

По данным рекомендаций, разработанных ЕАУ, антимикробной терапии отводится важная роль в профилактике рецидивов ИМП, но только в том случае, когда применение неантибактериальных средств оказалось неэффективным.

Выбор антимикробного препарата должен быть основан на локальном профиле резистентности. Следует отметить, что в настоящее время широкое и неадекватное применение антибактериальных препаратов является главной причиной возникновения резистентных штаммов уропатогенов.

Более того, именно с бесконтрольным применением антибиотиков связывают частое возникновение нежелательных явлений (НЯ) и образование биопленок [5, 15]. Поэтому перспективным направлением в профилактике рецидивов ИМП в настоящее время считается применение неантибактериальных средств. Данный подход к терапии позволит избежать развития антибиотикорезистентности и, как следствие, повысить эффективность терапии, снизить частоту рецидивов ИМП и улучшить качество жизни пациентов. Основная задача, стоящая перед врачом, сталкивающимся с рИМП, — максимально увеличить безрецидивный период. Достичь этого можно воздействием на ключевые этапы патогенеза, такие как препятствие проникновению

уропатогенов, нарушение их адгезии и размножения, стимуляция иммунно-го ответа макроорганизма.

Из неантибактериальных методов для профилактики рецидивов ИМП клинические рекомендации EAU предлагают:

- гормональную профилактику, заключающуюся в применении эстрогенов в виде кремов и свечей у женщин в постменопаузе;
- иммуноактивную профилактику, в результате которой активируется врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма;
- профилактику пробиотиками (*Lactobacillus* spp.), действие которой основано на микробном антагонизме;
- эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для восстановления гликозаминогликанового слоя [5, 16, 17];
- профилактику путем применения неантибактериальных препаратов — D-манноза, комплексы с клюквой и/или продуктами ее переработки. Также в профилактике рИМП применяют фитопрепараты и витамин D.

D-манноза — моносахаридный изомер глюкозы, участвующий в гликозилировании некоторых белков. Данный инертный моносахарид способен ингибировать адгезию бактерий к клеткам уротелия мочевого пузыря. Механизм действия D-маннозы связан с особенностями ее строения.

Известно, что адгезия *E. coli* к клеткам уротелия осуществляется благодаря наличию у них определенных структур, которые называются пили, или фимбрии. На кончиках фимбрий 1-го порядка имеются молекулы адгезии FimH, благодаря которым, собственно, и осуществляется адгезия бактериальных агентов с последующей колонизацией и интернализацией бактерий в клетки уротелия с образованием внутриклеточных бактериальных сообществ [1, 6, 18, 19].

В достаточной концентрации D-манноза способна ингибировать связывание белка адгезии FimH с клетками слизистой мочевыводящих путей через механизм конкурентного ингибирования, основанный на структурном сходстве между D-маннозой и уротелиальными маннозилированными рецепторами, экспонируемыми эпителием мочевыводящих путей. D-манноза быстро всасывается и выводится мочевыводящими путями, где она насыщает бактериальный FimH, тем самым предотвращая его связывание с рецепторами клеток уротелия [1-3, 6, 7].

В настоящее время накоплена обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения D-маннозы с целью профилактики рИМП. По данным S. M. Lenger с соавт., D-манноза хорошо переносится и практически не вызывает побочных эффектов [20]. Установлено, что высокие кон-

центрации D-маннозы не влияют на рост бактерий и активность различных антибиотиков. К данному соединению не развивается бактериальная резистентность [1].

D. Porru с соавт. показали, что D-манноза по сравнению с антибактериальным препаратом более эффективна в качестве соединения, способствующего продлению межрецидивного периода. В этом исследовании принимали участие пациентки с острой симптоматикой ИМП и тремя или более рецидивами ИМП в течение последних 12 месяцев. Пациентки были случайным образом распределены в группы. Первая группа в качестве фармакотерапии получала триметоприм/сульфаметоксазол; вторая — D-маннозу перорально — по 1 г 3 раза в день, каждые 8 часов в течение 2 недель, а затем по 1 г 2 раза в день в течение 22 недель. По результатам исследования среднее время до рецидива ИМП составляло 52,7 дня при терапии триметопримом/сульфаметаксозолом и 200 дней при пероральном приеме D-маннозы, то есть безрецидивный период увеличился практически в 4 раза ($p < 0,0001$) [21].

В исследовании G. Del Popolo с соавт. 78 пациентов с рецидивом хронического цистита, вызванного кишечной палочкой, получили первоначальный 5-дневный курс, состоявший из перорального приема комбинации

Таблица. Динамика клинических симптомов, связанных с ИМП, и продолжительность безрецидивного периода на фоне применения D-маннозы [23] / Dynamics of clinical symptoms associated with UTIs and the duration of the relapse-free period during the use of D-mannose [23]

Динамика клинических симптомов, связанных с ИМП, через 15 дней приема D-маннозы			
Симптомы	До приема (среднее ± стандартное отклонение)	Через 15 дней от начала приема (среднее ± стандартное отклонение)	p
Дизурия	1,60 ± 1,00	0,31 ± 0,47	0,0001
Частое мочеиспускание	2,16 ± 1,52	0,60 ± 0,63	0,0001
Недержание мочи	1,73 ± 0,92	0,23 ± 0,43	0,0001
Тенезмы	1,16 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Боль в надлобковой области	1,47 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Боль в спине	0,89 ± 1,18	0,57 ± 0,85	0,152
Гематурия	0,34 ± 0,90	0,10 ± 0,45	0,121
Никтурия	1,68 ± 1,35	0,55 ± 0,64	0,008
Рецидивы ИМП у пациентов, получающих профилактику D-маннозой (n = 22), по сравнению с пациентами без профилактической поддержки (n = 21) в течение 6 месяцев			
Рецидивы острого цистита на фоне профилактики, количество (%)	1 (4,5%)	7 (33,3%)	0,05
Среднее время от начала профилактической терапии до появления симптомов цистита, дни (среднее ± стандартное отклонение)	43 ± 4,1	28 ± 5,4	0,0001

1000 мг D-маннозы плюс 200 мг сухого экстракта ивы (салицин) три раза в день в качестве неотложной помощи, с последующим 7-дневным приемом 700 мг D-маннозы в комбинации с 50 мг (1×10^9 КОЕ) *Lactobacillus acidophilus* (La-14) дважды в день в качестве поддерживающей терапии, которую повторяли каждые 15 дней в течение следующих двух месяцев. Симптомы пациентов оценивались с помощью 3-дневного дневника мочеиспускания и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Выявлено, что комбинированная терапия рецидивирующего цистита, вызванного кишечной палочкой, с использованием D-маннозы, салицина и *L. acidophilus* привела к значительному снижению частоты мочеиспусканий и количества эпизодов недержания мочи. Данные эффекты сохранялись в течение месяца после прекращения терапии [22].

L. Domenici и соавт. исследовали эффективность применения D-маннозы при острых ИМП и для профилактики рецидивов ИМП. В исследование включались женщины в возрасте от 18 до 65 лет с симптомами острого цистита (дизурия, частые позывы к мочеиспусканию, никтурия, гематурия) или без симптомов с установленным диагнозом ИМП (10^3 и более колониеобразующих единиц *E. coli* в 1 мл средней порции мочи). 1,5 г D-маннозы вводили два раза в день в течение 3 суток, а затем один раз в день в течение 10 суток. Для контроля динамики симптомов использовался валидированный опросник UTISA (Urinary Tract Infection Symptoms Assessment – Оценка симптомов инфекции мочевыводящих путей), оценка проводилась через 15 дней после начала применения D-маннозы. Далее пациенты были распределены на группы, одна из которых в течение 6 месяцев получала профилактически средство, содержащее 1,5 г D-маннозы, а вторая находилась под наблюдением без применения каких-либо препаратов. Средние баллы, зафиксированные по опроснику через 15 дней приема, показали существенную положительную динамику симптомов, связанных с ИМП. Что касается боли в спине и гематурии, то статистически достоверных изменений по данным UTISA не выявлено ($p = 0,152$ и $0,121$ соответственно; табл.).

В группе пациенток, продолживших применение D-маннозы в течение 6 месяцев, выявили снижение частоты рецидивов ИМП по сравнению с группой не получавших профилактическую поддержку: 1 (4,5%) и 7 (33,3%) соответственно [23]. Среднее время до начала рецидива в группе D-маннозы составило $43 \pm 4,1$ дня, в контрольной группе – $28 \pm 5,4$ дня (табл.).

Во многих зарубежных клинических исследованиях для профилактики рецидивов ИМП доказана эффективность дозировки D-маннозы 2000 мг (2 г) [24, 25].

В исследовании В. Кранјсес с соавт. 308 женщин с рецидивом ИМП в анамнезе были случайным образом распределены на три группы. Первая группа ($n = 103$) получала профилактику порошком D-маннозы – 2 г в 200 мл воды ежедневно в течение 6 месяцев, вторая группа ($n = 103$) – нитрофурантоином в дозе 50 мг ежедневно, третья группа ($n = 102$) не получала профилактической поддержки на протяжении 6 месяцев. По результатам исследования у 98 (31,8%) пациентов был зафиксирован рецидив ИМП: у 15 (14,4%) в группе D-маннозы, у 21 (20,4%) в группе нитрофурантоина и у 62 (60,8%) в группе без профилактики. Таким образом, пациенты в группе D-маннозы и нитрофурантоина продемонстрировали достоверно меньший риск рецидива, по сравнению с группой без профилактической терапии (RR 0,239 и 0,335, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов в группе D-маннозы (2 г) зафиксирован меньший риск побочных эффектов по сравнению с группой нитрофурантоина (RR 0,276, $p < 0,0001$), хотя стоит отметить, что сам по себе нитрофурантоин переносится достаточно хорошо [24].

J. Salinas-Casado с соавт. сравнивали эффективность и безопасность профилактики рецидивов ИМП препаратом, содержащим 2 г D-маннозы, и проантоцианидинами. В исследование были включены 283 женщины с рецидивами ИМП в анамнезе без признаков осложнений. Первая группа (90 пациенток) получала на протяжении 24 недель перорально 2 г D-маннозы и 140 мг проантоцианидинов; вторая группа (94 пациентки) – перорально 240 мг проантоцианидинов. 72 пациентки за время исследования перенесли рецидив ИМП, из них

25 пациенток в группе D-маннозы + проантоцианидины и 47 – в группе проантоцианидинов, причем эта разница была статистически достоверной ($p = 0,002$). Время отсутствия рецидивов в группе D-маннозы + проантоцианидины составило 98,6 дня, в группе приема проантоцианидинов – 84,6 дня [25].

Учитывая данные об эффективности и безопасности, полученные в клинических исследованиях, D-манноза включена в рекомендации EAU-2023 в качестве профилактического неантибактериального средства для предотвращения рецидивов ИМП [5].

В рекомендации EAU-2023 по инфекциям в урологии входят также продукты, содержащие клюкву [5]. Более чем 45-летний период исследований неоднократно подтверждал полезные свойства клюквы и препаратов на ее основе, содержащих проантоцианидины, в предупреждении рИМП.

Установлено, что при приеме экстрактов или сока клюквы адгезивная способность бактерий к клеткам мочевого пузыря, уретры или влагалища блокировалась независимо от штаммовой принадлежности и наличия устойчивости к антибиотикам [27–29]. Основные действующие вещества экстрактов и сока клюквы относятся к группе специфических веществ типа полифенолов, называемых проантоцианидинами [30–33].

Способность продуктов клюквы ингибировать уropatогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в 13 клинических исследованиях [35]. В настоящее время установлено, что основным механизмом данного феномена является способность проантоцианидинов дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий [35], что приводит к селективному подавлению образования биопленок на поверхности уротелия. Биопленки, продуцируемые патогенами полости рта и уropatогенными штаммами *E. coli*, чувствительны к проантоцианидинам, в то время как биопленки, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [36]. Из всех проантоцианидинов клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип проантоцианидинов [34, 37].

Данные Кокрейновского обзора (2023), масштабного систематического обзора и метаанализа 50 клинических исследований (8857 участников), подтвердили целесообразность применения продуктов клюквы для уменьшения риска развития ИМП. Данные обзора демонстрируют эффективность использования препаратов клюквы для уменьшения риска развития ИМП у женщин с рИМП (8 исследований, 1555 участниц: ОР 0,74, 95% ДИ от 0,55 до 0,99; $I^2 = 54\%$), у детей (5 исследований, 504 участника: ОР 0,46, 95% ДИ от 0,32 до 0,68; $I^2 = 21\%$) и у людей, подверженных ИМП после вмешательств (6 исследований, 1434 участника: ОР 0,47, 95% ДИ от 0,37 до 0,61; $I^2 = 0\%$) [38].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности профилактики рецидивов ИМП может стать устранение нарушения обмена витамина D, который в норме синтезируется в кератиноцитах кожи человека, то есть представляет собой эндогенную (естественную) молекулу полифункциональной направленности.

В настоящее время в научной литературе сформировалась гормонально-метаболическая концепция витамина D как полифункционального стероидного гормона, который вместе со своим обширным рецепторным аппаратом в клетках практически всех тканей организма человека составляет единую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными и негормональными системами, прежде всего с системой стероидогенеза, глюкозоинсулинового обмена, репродукции и иммунитета [39, 40]. Поскольку гормон D регулирует наибольшее количество генов (около 3000 или примерно 3-5% всего генома), то совершенно понятна его фундаментальная роль в обеспечении процессов жизнедеятельности человека на протяжении всей его жизни. Витамин D, рассматриваемый в настоящее время как D-гормон, коренным образом отличается от классических витаминов, обладает всеми свойствами и характеристиками половых стероидных гормонов, в том числе и в отношении эффектов на нижние мочевые пути, что в последние годы активно изучается [41, 42].

Витамин D, регулируя уровень экспрессии генов стероидогенеза, оказывает влияние как на стероидогенез,

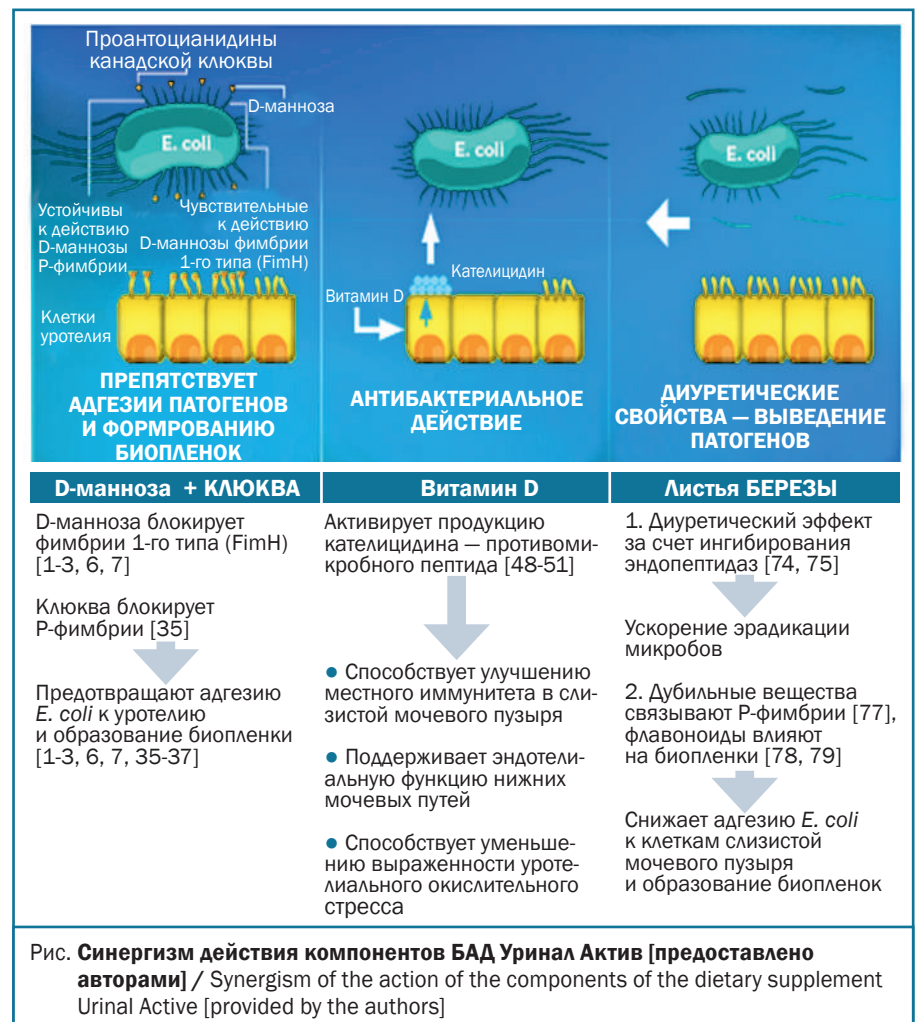
так и на синтез гликозаминогликанов в уротелии [43].

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) являются важнейшим компонентом межклеточного матрикса, выполняют локальные защитные функции. Повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия считается одной из ключевых причин рецидива ИМП [44-46].

Доклинические исследования на лабораторных животных и клинические исследования с участием женщин в постменопаузе подтвердили способность витамина D регулировать белки плотного соединения (окклюдин, клаудин 14) при инфицировании мочевого пузыря кишечной палочкой, что определяет целостность уротелия и способствует предотвращению бактериальной инвазии [47].

Витамин D регулирует активность кателицидина и дефензина- $\beta 2$ — антимикробных тканевых белков уротелия, которые являются ключевыми

активаторами врожденного клеточного иммунитета и регуляторами тканевых цитокиновых воспалительных реакций. Кателицин и дефензин- $\beta 2$ способствуют контролю над воспалением, заживлению ран, регулируют процессы аутофагии и репарации клеток при инфицировании уротелия мочевого пузыря и/или нарушениях в нем цитокинового баланса [48-51]. Эти белки модулируют инфекционно-воспалительные процессы в уротелии и улучшают реэпителизацию, что подтверждает наличие у витамина D выраженных локальных природных противовоспалительных и антибактериальных эффектов в отношении нижних мочевых путей [52]. Дефицит витамина D приводит к снижению бактерицидности слоя мукополисахаридов на поверхности уротелия мочевого пузыря за счет снижения секреции антибактериальных белков. Недостаток витамина D влияет на уровень цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α



(ФНО- α). В меньшей степени витамин D влияет на локальный синтез в тканях интерферона- γ , ИЛ-17 и ИЛ-21 [53–58].

Открытие рецепторов к витамину D во многих клетках иммунной системы (активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) являются доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [59, 60]. Витамин D представляет собой природный иммуномодулятор, который за счет снижения активности приобретенного и усиления активности врожденного иммунитета формирует адекватный иммунный ответ на инфекционное и вирусное вторжение, а локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа, носит выраженный защитный характер [61, 62].

В научной литературе опубликованы результаты исследований, подтверждающих, что витамин D способен предотвращать развитие эндотелиальной дисфункции тазовых и мочепузырных артерий, которая способствует развитию ишемии и фиброза уротелия и детрузора и нарушает функцию мочевого пузыря, в том числе его природную резистентность к микробным агентам [63].

В ряде клинических исследований продемонстрировано, что дефицит витамина D неблагоприятно влияет на течение ИМП и частоту рецидивов [64, 65], а также ассоциирован с повышением риска ИМП не только у взрослых, но и у детей [66, 67].

Устранение дефицита витамина D является одним из наиболее важных направлений повышения эффективности профилактики ИМП [68–70].

В настоящее время накоплено достаточно данных о применении комплексов, содержащих лекарственное растительное сырье, для лечения и профилактики ИМП.

Традиционно применяющийся при инфекции мочевых путей экстракт березы повислой (*Betula pendula*) обладает диуретическим, противомикробным и противовоспалительным эффектами, применяется в качестве мочегон-

ного средства, а также для выведения кристаллов мочевой кислоты из почек [71–73]. Мягкий диуретический эффект обусловлен ингибированием эндопептидаз [74, 75].

Опубликованные результаты исследований демонстрируют, что экстракт березы способствует снижению адгезии *E. coli* к клеткам слизистой мочевого пузыря [76].

В исследовании N. Rafsanjany с соавт. показано, что экстракт из листьев березы обладает антиадгезивным эффектом, препятствует связыванию уропатогенного штамма *E. coli* (UPEC) с клетками T24 на поверхности мочевого пузыря [76].

Установлено, что экстракты березы подавляют гемагглютинацию эритроцитов, вызванную уропатогенным штаммом *E. coli*, что свидетельствует о дисфункции фимбрий Р. Дубильные вещества, содержащиеся в экстракте листьев березы, действуют путем связывания с фимбриями кишечной палочки и тем самым предотвращают их прикрепление к ткани хозяина. Экстракт листьев березы значительно снижает или ингибирует образование биопленок, формируемых кишечной палочкой, что подтверждено экспериментальными исследованиями [77].

Учеными высказано предположение, что активность растительных экстрактов обусловлена наличием флавоноидов. Кверцетин, кемпферол, нарингенин и апигенин уменьшают синтез биопленок, поскольку они могут подавлять активность аутоиндуктора-2, который отвечает за межклеточную связь [78]. J. H. Lee и соавт. [79] продемонстрировали, что флоретин, входящий в состав флавоноидов, подавляет гены-импортеры аутоиндуктора-2 *E. coli* O157:H7 в клетках биопленки. Результаты, полученные D. Wojnicz и соавт., позволяют предположить, что антибиопленочный эффект растительных экстрактов может быть обусловлен модификациями поверхностных структур бактерий, ответственных за связывание с занятой поверхностью. Экстракт березы влияет на поверхностную гидрофобность аутоагрегирующего штамма *E. coli*, достоверно снижает подвижность *E. coli* ($p < 0,05$) [77].

Таким образом, учитывая противовоспалительный, антиадгезивный эффекты, антибиопленочную актив-

ность, можно сделать вывод о целесообразности применения экстракта листьев березы с целью профилактики рецидивов ИМП. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальная, социально и экономически значимая проблема, связанная с рИМП, несомненно, требует внимания и дальнейшего изучения. Учитывая тенденцию к возрастанию значимости неантибактериальных методов в профилактике рИМП, в том числе в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью микроорганизмов, следует проводить дополнительные экспериментальные и клинические исследования в данном направлении. Однако уже сейчас накоплены большой опыт и доказательная база применения с целью профилактики таких неантибактериальных средств, как D-манноза, клюква, витамин D, экстракт листьев березы, которые входят в состав БАД Уринал Актив.

Синергизм действия активных компонентов, входящих в состав БАД, представлен на рис.: D-манноза, клюква, экстракт листьев березы путем влияния на бактериальные фимбрии снижают адгезию и образование биопленок *E. coli*. Витамин D главным образом способствует улучшению местного иммунитета слизистой мочевого пузыря вследствие активации продукции кателицидина. Экстракт листьев березы за счет мочегонного действия ускоряет эрадикацию микроорганизмов из мочевыводящих путей. Комплексное действие компонентов БАД позволяет использовать его для поддержания функции мочевого пузыря.

Биологически активная добавка производится в комфортной форме выпуска и представляет собой приготовленный при растворении содержимого саше в стакане воды напиток, который можно употреблять и в холодном, и в горячем виде. Жидкая форма, в которой применяется БАД Уринал Актив, является предпочтительной, так как она естественным путем повышает суточное потребление жидкости, что является важным фактором здоровья мочевыделительной системы. Также следует отметить, что Уринал Актив подходит как для моноприменения, так и для

комбинированного приема (например, с антибиотиками). Рациональный состав БАД Уринал Актив, синергизм действия активных компонентов с широкой доказательной базой способствуют направленности данного комплекса на поддержание здоровья мочевых путей и функции мочевого выделительной системы. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Scribano D., Sarshar M., Prezioso C., et al. D-Mannose treatment neither affects uropathogenic *Escherichia coli* properties nor induces stable FimH modifications. *Molecules*. 2020; 25 (2): 316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>.
2. Terlizzi M. E., Gribaudo G., Maffei M. E. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1566. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
3. Kalas V., Hibbing M. E., Maddirala A. R., et al. Structure-based discovery of glycomimetic FimH ligands as inhibitors of bacterial adhesion during urinary tract infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115: E2819-E2828. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720140115>.
4. Карпов Е. И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. *Терапия*. 2017; 3 (13): 89-95. [Karpov E. I. Urinary tract infections in outpatient practice. *Terepiya*. 2017; 3 (13): 89-95. (In Russ.)] <https://journals.eco-vector.com/2412-4036/article/view/277678>.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
6. Palleschi G., Carbone A., Zanello P. P., et al. Prospective study to compare antibiotic versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morindacitrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2017; 89 (1): 45-50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.45>.
7. Kyriakides R., Jones P., Somani B. K. Role of D-mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: evidence from a systemic review of the literature. *Eur. Urol. Focus*. 2021; 7 (5): 1166-1169. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.004>.
8. Гаджиева З. К., Казилев Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2016; 3 (Приложение 3): 65-76. [Gadzhieva Z. K., Kazilov Yu. B. Features of the approach to the prevention of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya*. 2016; 3 (Appendix 3): 65-76. (In Russ.)]
9. Маковецкая Г. А., Мазур Л. И., Балашова Е. А., Базранова Ю. Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (6): 99-103. [Makovetskaya G. A., Mazur L. I., Balashova E. A., Bazranova Yu. Yu. Infection of the lower urinary tract in children: clinical practice. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 99-103. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-99-103>.
10. Клинические рекомендации — Инфекция мочевыводящих путей у детей — 2021-2022-2023 (10.11.2021). [Clinical recommendations — Urinary tract infection in children — 2021-2022-2023 (11/10/2021). (In Russ.)]
11. Ниткин Д. М. Профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2021; 11 (2): 237-244. [Nitkin D. M. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2021; 11 (2): 237-244. (In Russ.)] https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.40804855-656e2859-7e1f1887-74722d776562/ <https://doi.org/10.1136/dtb.2013.6.0187>.
12. Sihra N., Goodman A., Zakri R., et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15 (12): 750-776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>.
13. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17 (4): 259-68. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00350-2](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00350-2).
14. McLellan L. K., Hunstad D. A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol. Med.* 2016; 22: 946-957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
15. Anger J., Lee U., Ackerman A. L., et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019; 202 (2): 282-289. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000296>.
16. Naber K. G., Алиджанов Ж. Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей. *Урология*. 2014; 6: 5-13. [Naber K. G., Alidzhanov Zh. F. Are there alternative methods of antibacterial therapy and prevention of uncomplicated urinary tract infections. *Urologiya*. 2014; 6: 5-13. (In Russ.)] https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.d615021a-656e2974-62dd5f1c-74722d776562/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799720/.
17. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur. Urol.* 2017 Jul 25. pii: S0302-2838(17)30602-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.014>.
18. Hu X., Shi Y. N., Zhang P., et al. D-Mannose: properties, production, and applications: an overview. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2016; 15 (4): 773-785. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
19. Sauer M. M., Jakob R. P., Eras J., et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin FimH. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10738. <https://doi.org/10.1038/ncomms10738>.
20. Lenger S. M., Bradley M. S., Thomas D. A., Bertolet M. H., Lowder J. L., Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; S0002-9378(20)30604-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
21. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61373-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61373-1).
22. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: a pilot study on a new natural option for treatment. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2018; 90 (2): 101. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
23. 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. PMID: 27424995.
24. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014; 32 (1): 79-84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
25. Salinas-Casado J., Mendez-Rubio S., Esteban-Fuertes M., Gomez-Rodriguez A., Virseda-Chamorro M., Lujan-Galan M., et al. Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections. *Arch. Esp. Urol.* 2018; 71 (2): 169-177. PMID: 29521263.
26. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Цистит у женщин», 2021 г.

27. Valentova K., Stejskal D., Bednar P., Vostalova J., Cíhalík C., Vecerova R., Koukalova D., Kolar M., Reichenbach R., Sknouril L., Ulrichova J., Simanek V. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (8): 3217-3224. <https://doi.org/10.1021/jf0636014>.
28. Jass J., Reid G. Effect of cranberry drink on bacterial adhesion in vitro and vaginal microbiota in healthy females. *Can J Urol.* 2009; 16 (6): 4901-4907. PMID: 20003665.
29. Tempera G., Corsello S., Genovese C., Caruso F. E., Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23 (2): 611-618. <https://doi.org/10.1177/039463201002300223>.
30. Perez-Lopez F. R., Haya J., Chedraui P. Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35 (4): 630-639. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01026.x>.
31. Excel G., Georgeault S., Inisan C., Bernard M. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *J Med Food.* 2012; 15 (2): 126-134. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0312>.
32. Liu Y., Gallardo-Moreno A. M., Pinzon-Arango P. A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T. A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008; 65 (1): 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.02.012>.
33. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009; 69 (7): 775-807. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00002>.
34. Howell A. B., Reed J. D., Krueger C. G., Winterbottom R., Cunningham D.G., Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66 (18): 2281-2291. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
35. Foo L. Y., Lu Y., Howell A. B., Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry.* 2000; 54: 173-181. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(99\)00573-7](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(99)00573-7).
36. Howell A. B., Reed J. D., Krueger C. G., et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66: 2281-2291. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
37. Gilbert James. *European Urological Review.* 2011; 6 (2): 114-119.
38. Williams G., Hahn D., Stephens J. H., Craig J. C., Hodson E. M. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 4. Art. No.: CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001321.pub6>.
39. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 4. P. 794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>.
40. Marino R., Micra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 7. P. 1460. <https://doi.org/10.3390/nu11071460>.
41. Aydogmus H., Demirdal U. S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 228. P. 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.009>.
42. Serin S. O., Pehlivan O., Isiklar A., et al. The relationship between vitamin D level and lower urinary tract symptoms in women. *SisliEtfalHastan. Tip Bul.* 2020. Vol. 54. № 4. P. 405-410. <https://doi.org/10.14744/semb.2020.01709>.
43. Ide H., Miyamoto H. The role of steroid hormone receptors in urothelial tumorigenesis. *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 8. P. 2155. DOI: 10.3390/cancers12082155.
44. Bishop B. L., Duncan M. J., Song J., et al. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 625-630. <https://doi.org/10.1038/nm1572>.
45. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007. Vol. 96. № 3. P. 192-195. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.025>.
46. Constantinides C., Manousakas T., Nikoipoulos P., et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid. *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1262-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04850.x>.
47. Mohanty S., Kamolovit W., Hertting O., Brauner A. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during *E. coli* urinary tract infection. *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 380. № 3. P. 669-673. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.
48. Hertting O., Hold Å., Luthje P., et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. 15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.
49. Wang T. T., Nestel F. P., Bourdeau V., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>.
50. Gombart A. F., Borregaard N., Koeffler H. P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Faseb. J.* 2005. Vol. 19. № 9. P. 1067-1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>.
51. Ramos N. L., Sekikubo M., Kironde F., et al. The Impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. № 5. P. 482. e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.010>.
52. Chung C., Silwal P., Kim I., et al. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw.* 2020. Vol. 20. № 2. P. 12. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
53. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 379-389. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x>.
54. Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 24. P. 15258-15263. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.24.15258>.
55. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 11. P. 1665-1672. <https://doi.org/10.1172/jci17545>.
56. Weber G., Heilborn J. D., Chamorro Jimenez C. I., et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. № 5. P. 1080-1082. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202x.2005.23687.x>.
57. Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y. D., et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D₃ regulation of T cells. *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 4. P. 3011-3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
58. Benigni F., Baroni E., Zecevic M., et al. Oral treatment with a vitamin D₃ analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 617-624. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.05971.x>.

59. Aranow C. J. Vitamin D and the immune system. *Investig. Med.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 881-886. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31821b8755>.
60. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. P. 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.
61. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum.* 2007. Vol. 66. № 9. P. 1137-1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>.
62. Martens P. J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A. C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1248. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>.
63. Kim M., Yeul Yu. H., Ju H., et al. Induction of detrusor underactivity by extensive vascular endothelial damages of iliac arteries in a rat model and its pathophysiology in the genetic levels. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 16328. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52811-4>.
64. Kaur H., Bala R., Nagpal M. J. Role of vitamin D in urogenital health of geriatric participants. *Midlife Health.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 28-35. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_84_16.
65. Ali S. B., Perdawood D., Abdulrahman R., et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 2942-2947. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008>.
66. Yang J., Chen G., Wang D., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. № 27. P. 4137. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004137>.
67. Mahmoudzadeh H., Nikibakhsh A. A., Pashapour S., Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low serum vitamin D status and urinary tract infection in children: a case-control study. *Paediatr. Int. Child Health.* 2020. Vol. 40. № 3. P. 181-185. <https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1771244>.
68. Тюзиков И. А., Коновалов Д. В., Братчиков О. И. Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей — есть ли патогенетические связи. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (17): 22-30. [Tyuzikov I. A., Kononov D. V., Bratchikov O. I. Vitamin D deficiency and lower urinary tract infections — are there pathogenetic connections. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021; 17 (17): 22-30. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-17-22-30.
69. Harting O., Home A., Luthje P., Brauner H., Dyrdak R., et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE.* 2010; 5 (12): e15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.
70. Mohanty S., Kamolvi W., Hertting O., et al. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during E. coli urinary tract infection. *Cell Tissue Res.* 2020; 380: 669-673. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.
71. Raudonė L., Raudonis R., Janulis V., Viškelis P. Quality evaluation of different preparations of dry extracts of birch (*Betula pendula* Roth) leaves. *Nat Prod Res.* 2014; 28 (19): 1645-1648. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.925893>.
72. Gründemann C., Gruber C. W., Hertrampf A., Zehl M., Kopp B., Huber R. An aqueous birch leaf extract of *Betula pendula* inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes. *J Ethnopharmacol.* 2011; 136 (3): 444-451. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.05.018>.
73. Das S. Natural therapeutics for urinary tract infections—a review. *Futur J Pharm Sci.* 2020; 6 (1): 64. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00086-2>.
74. Schilcher H., Rau H. Nachweis der aquare-tischen Wirkung von Birkenblättern- und Goldrutenkautauszügen im Tierversuch. *Urologe B.* 1988; 28: 274-280.
75. Major H. Untersuchungen zur Wirkungsweise von Birkenblättern (*Betulaefolium*) und phenolischer Verbindungen, unter besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung von Metalloproteasen. Humboldt University, Berlin, Germany, 2002.
76. Rafsanjany N., Lechtenberg M., Petereit F., Hensel A. Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: in vitro studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli*. *J Ethnopharmacol.* 2013; 145 (2): 591-597. DOI: 10.1016/j.jep.2012.11.035. Epub 2012 Dec 2. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.035>.
77. Wojnicz D., Kucharska A. Z., Sokół-Łętowska A., Kicia M., Tichaczek-Goska D. Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. *Urol Res.* 2012; 40 (6): 683-697. DOI: 10.1007/s00240-012-0499-6. Epub 2012 Aug 23. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6>.
78. Vikram A., Jayaprakasha G. K., Jesudhasan P. R., Pillai S. D., Patil B. S. Suppression of bacterial cell-cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. *J Appl Microbiol.* 2010; 109: 515-52737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04677.x>.
79. Lee J. H., Regmi S. C., Kim J. A., Cho M. H., Yun H., Lee C. S., Lee J. Apple flavonoid phloretin inhibits *Escherichia coli* O157:H7 biofilm formation and ameliorates colon inflammation in rats. *Infect Immun.* 2011; 79: 4819-4827. <https://doi.org/10.1128/iai.05580-11>.

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; chih@mail.ru

Жукова Ольга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Olga V. Zhukova, Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Поступила/Received 10.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 18.12.2023

Принята в печать/Accepted 20.12.2023