

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ И БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

Автор для связи: С. В. Котов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: urokotov@mail.ru, urokotov@yandex.ru

Обзор посвящен применению комбинированного фитоконцентра Цистениум II в профилактике рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей, в том числе у детей и беременных. Изучена этиологическая составляющая инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей и особенности взаимодействия микроорганизмов со слизистой оболочкой мочевого пузыря. Проведен детальный анализ фармакодинамических эффектов составляющих БАД Цистениум II. Рассмотрены особенности терапии острого цистита беременных и детей после 7 лет.

Ключевые слова: острый цистит, проантоцианидины, цистит беременных, фитотерапия цистита, D-манноза

Для цитирования: Котов С.В., Перов Р.А. Комбинированная профилактика рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей у детей и беременных. Урология. 2020;2:00–00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.00-00>

Введение. Инфекция нижних мочевыводящих путей – наиболее частая нозология, встречающаяся в практике уролога. Острый цистит – инфекционно-воспалительный процесс слизистой мочевого пузыря. В 90% случаев воспалительный процесс в мочевом пузыре ассоциирован с уропатогенными штаммами *E. coli* [1]. Также в моче при цистите инфекционной природы могут быть обнаружены *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Proteus*, в редких случаях – друзы (колонии) *Actinomycetales*, вызывающих микотический цистит, *Trichomonas vaginalis* – возбудители трихомонадного цистита, некоторые представители рода *Chlamydia* (*Chlamydia trachomatis*) – возбудители урогенитальных хламидиозов и *Mycoplasma genitalium*. Примерно у 40–50% женщин репродуктивного возраста хотя бы раз в жизни были клинические проявления острого цистита, а риск рецидива заболевания в течение первых 6 мес. составляет 24%, в течение года – около 5% [2].

Воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря характеризуется острым течением и тенденцией к рецидивированию. Клинически острый цистит проявляется учащенным мочеиспусканием, болью внизу живота во время микции, изменением цвета мочи и повышением температуры тела. О рецидивном характере инфекции нижних мочевыводящих путей говорят: когда подобные эпизоды возникают с частотой 2 и более раз в течение 6 мес. либо 3 и более раз в течение года.

Для развития острого цистита недостаточно одного проникновения микроорганизма в мочевой пузырь. К необходимым условиям относятся адгезия значительного количества бактерий к уротелию и последующая их инвазия [3]. Адгезины располагаются на поверхности бактериальной клетки и представлены полисахаридными нитями (фимбриями), прикрепляющимися к соответствующему рецептору. Длина фимбрий варьируется от 0,5 до 20 мкм, т.е. больше самой бактерии, диаметр – от 2 до 11 нм [3]. Основная функция фимбрий – адгезия бактериальной

клетки к эпителиальным поверхностям и участие в формировании биопленок. В свою очередь переходный эпителий мочевого пузыря вырабатывает мукополисахаридную субстанцию, которая располагается на поверхности уротелиальной клетки, формируя защитный слой, препятствующий адгезии бактерий, в моче присутствует субстанция (белок Тамма–Хорсфалла с остатками маннозы), к которой при помощи фимбрий прикрепляются бактерии, обволакиваются и элиминируются при мочеиспускании [3]. Нарушение защитных свойств эпителия мочевого пузыря и самой мочи может наблюдаться при конституциональных особенностях мужчины, нарушении кровообращения в стенке мочевого пузыря и малом тазу, повышенном содержании рецепторов для бактериальной адгезии на поверхности уротелия, травматизации слизистой при инструментальных вмешательствах, снижении общей сопротивляемости организма [4]. В этом случае возникает перуретральная колонизация, микроорганизмы распространяются по мочеиспускательному каналу восходящим путем в мочевой пузырь. После проникновения в нижние отделы мочевыводящего тракта бактерии закрепляются на уротелии за счет фимбрий Р- и I-типа. В ответ на адгезию уропатогенов возникает воспалительная реакция с высвобождением провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β , циклооксигеназы-2, опосредованных простагландинов и интерлейкина-8.

В современных рекомендациях по профилактике и антимикробной терапии инфекции мочевыводящих путей отмечается риск селекции штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратам [4, 5]. Антибиотикорезистентность может формироваться при неконтролируемом назначении и неправильном режиме дозирования, когда препарат назначают на длительный период в субингибирующих дозах. Кроме того, в таких случаях повышается риск формирования биопленок и риск

развития анафилактической реакции на антибактериальный препарат. После прекращения такого лечения более 60% женщин предъявляют жалобы на рецидив инфекции в течение 3–4 мес. [4]. Несмотря на широкий выбор фармакологических средств, вопрос подбора эффективной терапии острого и рецидивирующего цистита сохраняет актуальность.

Большое внимание в современной литературе уделяется фитотерапии. Последняя благодаря хорошему профилю безопасности расширяет границы своего применения, в том числе для беременных и детей после 7 лет. В настоящее время наиболее известны три наименования препаратов растительного происхождения, используемых для профилактики и лечения инфекции нижних мочевыводящих путей: проантоцианидины (экстракт клюквы), D-манноза и витамин С.

Клюква (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccus* и *V. eruthrocarpum*) – растение семейства вересковых. Клюкву довольно часто применяют при производстве различных фитопрепаратов. Как правило, клюква в них представлена в виде желатинизированного продукта либо экстракта. Ягода клюквы состоит из воды (на 88%), комплексной смеси органических кислот, аскорбиновой кислоты, флавоноидов, антоцианидинов, катехинов и тритерпеноидов в форме иридоидных гликозидов. Природный клюквенный сок нельзя назвать приятным на вкус, специфический вяжущий вкус обусловлен иридоидными гликозидами. Содержащиеся в клюкве проантоцианидины эффективны для профилактики рецидивов и лечения инфекций нижних мочевыводящих путей [5, 6]. Стоит отметить, что проантоцианидины всех вересковых, особенно клюквы, уникальны и отличаются от таковых, содержащихся в винограде, яблоках, чае и шоколаде. В клюкве содержатся так называемые проантоцианидины типа В, представляющие собой односвязанные димеры. Флавоноид эпикатехин – структурная единица проантоцианидинов клюквы, образует односвязанные димерные проантоцианидины типа В, и бисвязанные проантоцианидины типа А в виде димеров и тримеров. Однако при цистите высокоактивны только проантоцианидины типа А.

Согласно данным литературы, вещества, содержащиеся в клюквенном соке, напрямую влияют на факторы вирулентности микроорганизмов. Так, в 1920-х гг. главенствовала теория, согласно которой основной фармакологический механизм бактериостатического действия клюквенного сока заключается в смещении рН мочи в кислую сторону [6]. Это подтверждалось наличием массы органических кислот в ягодах клюквы (салициловой, хинной и бензойной), которые метаболизируются в почках до гиппуровой кислоты. За счет активной экскреции этих веществ с мочой последняя подкисляется. Однако в последующих работах была доказана несостоятельность данной теории. Во-первых, для значимой ацидификации мочи требуется потреблять огромное количество клюквенного сока, во-вторых, среда нижних мочевыводящих путей сама по себе кислая и не обладает бактериостатическим действием [7].

Наибольшую популярность завоевала теория, в которой положительное влияние экстракта клюквы ассоциируют с антоцианидинами типа А, которые оказывают специфическое antimicrobial действие в отношении уропатогенных бактерий, взаимодействуя с фимбриями бактериальных клеток. Показано, что антоцианидины типа А затрудняют адгезию бактерий к стенкам мочевого пузыря, нарушая синтез фимбрий [7]. Содержащиеся в клюкве проантоциа-

ниды типа А обратимо ингибируют активность Р-фимбрий уропатогенных штаммов посредством маннозоспецифичных лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки. Таким образом вирулентные микроорганизмы теряют способность к адгезии на поверхности уротелия. Наряду с *E. coli* проантоцианидины типа А действуют и на *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. faecalis*. Другие исследования свидетельствуют, что экстракт клюквы воздействует комплексно, снижая адгезивную активность как Р-фимбрий, так и I-фимбрий. Опубликован мета-анализ клинических исследований, в которых изучалось воздействие продуктов клюквы на пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей [8]. Авторы обзора заключили, что клюквенный сок препятствует развитию симптоматической мочевой инфекции (RR=0,66; 95% CI – 0,47–0,92), в том числе и у женщин с рецидивирующей формой заболевания (RR=0,61; 95% CI – 0,40–0,91). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что прием проантоцианидинов в составе экстракта клюквы в течение всего 1 нед. уменьшает степень адгезии типичного уропатогена у здоровых женщин [1]. Двойное слепое рандомизированное исследование для нестандартизированного клюквенного сока подтвердило эффект в отношении шести разных штаммов уропатогенной *E. coli* [2]. По результатам мета-анализа клинических данных применения клюквенного сока, оказалось, что ежедневный прием 200–300 мл сока клюквы достоверно снижает вероятность инфекционных заболеваний мочевыводящей системы (в том числе рецидивов цистита) пациенток молодого и среднего возраста при сроке наблюдения 1 год, однако для детей и пожилых пациенток эффект не доказан [5]. Помимо сока также использовался и концентрат (экстракт) клюквы – оценить его количество сложно из-за отсутствия стандартизации. Эффективные дозировки концентрата в среднем превышали 1000 мг и достигали 7000 мг [6]. В связи с этим желательнее приводить данные об экстракте клюквы не только в виде суммы проантоцианидинов, но и в эквиваленте жидкого сока.

D-манноза – моносахарид эндогенного происхождения. Он необходим для N-гликозилирования трети всех белков протеома человека, что в свою очередь поддерживает в функциональном состоянии IgE, IgM, IgD, IgA и IgG. Известно, что нарушение метаболизма D-маннозы связано с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, болезнь Крона и т.д. [9]. Микробиота человека способна усваивать D-маннозу и подвергать ее расщеплению в гликолизе. Гены, кодирующие белок XYZ-пермеазы D-маннозы, имеют многие микроорганизмы. Этот фермент необходим для транспорта D-маннозы внутрь бактерий [10].

Главной биологической функцией D-маннозы является N-гликозилирование белков протеома, которое осуществляется при участии внутриклеточно синтезируемых молекул D-маннозы. Часть экзогенной D-маннозы усваивается микробиотой и организмом, остальная фракция выводится с мочой. Этот факт очень важен для терапии и профилактики инфекционного цистита. Моча, насыщенная D-маннозой, снижает адгезию патогенных штаммов бактерий к уротелию мочевыводящих путей. Важно отметить, что D-манноза намного безопаснее антибиотиков и может применяться пациентками во время беременности [11]. Рецепт D-маннозы – это C-лектин, присутству-

ющий на мембране макрофагов, фибробластов и кератиноцитов. Этот рецептор распознает остатки D-маннозы, N-ацетилглюкозамина на гликанах поверхности патогенных микроорганизмов, что опосредует их фагоцитоз и поддерживает врожденный и приобретенный иммунитет. Моча, насыщенная D-маннозой, блокирует адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке уретерия. Доказано, что у пациенток с инфекцией нижних мочевыводящих путей концентрация D-маннозы невелика – 2,6–108,7 мкг/мл [12]. Таким образом, возникает необходимость в насыщении мочи D-маннозой извне для профилактики и лечения цистита. Прием D-маннозы 1000 мг/сут в комбинации с ацетилцистеином и экстрактом моринды в течение 7 дней оказывает эффект, сопоставимый с таковым при использовании антибактериальных препаратов (прулифлоксацин 500 мг/сут) с целью профилактики цистита после инвазивных вмешательств [13]. Прием D-маннозы 1000 мг/сут в комбинации с экстрактом гибискуса и пробиотиком в течение 14 дней после инвазивного вмешательства достоверно уменьшал вероятность бактериальных осложнений, в том числе острого цистита [14]. Оценка эффекта монотерапии антибактериальными препаратами и приема антибиотиков вместе с препаратом D-маннозы 500 мг/сут в комбинации с ацетилцистеином и экстрактом моринды в течение 2 мес. показала, что в группе с D-маннозой заболеваемость и тяжесть циститов были ниже, чем в группе сравнения [15]. Прием комбинации экстракта клюквы, 500 мг маннозы и растительной смеси *Noxamicina* регулярно в течение первых 10 дней каждого месяца уменьшает вероятность заболеваний мочеполовой системы женщин в пременопаузальном периоде и во время менопаузы [16]. Так, среди 33 женщин в менопаузе с клинической картиной острого цистита после 30 дней приема комбинации препаратов биохимические маркеры воспаления определялись у 20 пациенток, после 60 дней – только у 14 [17]. В исследовании V. Kranjčec et al. [18] пациентки, страдавшие хроническим рецидивирующим циститом, были разделены на 3 группы: первая в течение 6 мес. получала 2 г/сут D-маннозы, вторая – уросептик фурантоин, в третьей группе лечения не проводилось. В течение полугода рецидив цистита был зафиксирован у 15% как в первой, так и во второй группах. В группе без лечения – у 60%. Таким образом, D-манноза оказывает стойкий клинически значимый эффект в профилактике рецидивирующего цистита [18].

Витамин С (аскорбиновая кислота) – гидрофильный антиоксидант, участвует в нескольких ферментативных процессах (в том числе и в синтезе коллагена), не имеет побочных эффектов и противопоказаний к приему. В своем исследовании Ochoa-Brust et al. показали, что прием 100 мг/сут аскорбиновой кислоты беременными женщинами более чем в 2 раза снижает частоту инфекций мочевыводящей системы (12 против 29%) [10]. Кроме того, в ретроспективных исследованиях показано, что повышенное потребление витамина С с пищей сопровождается достоверным улучшением показателей шкалы LUTS при заболеваниях нижних мочевыводящих путей [10, 11].

На сегодняшний день среди всего многообразия фитопрепаратов с доказанным эффектом в отношении инфекции мочевыводящих путей выгодно выделяется биологическая активная добавка (БАД) Цистениум II компании Аквион. Это единственный в своем роде комплекс, в состав которого входят все три взаимодополняемых компонента: витамин С – 60 мг (эффективная дозировка – 100 мг/сут), D-манноза –

450 мг (эффективная дозировка от 500 мг/сут), экстракт клюквы – 36 мг (эффективная дозировка – 72 мг/сут) [3]. Экстракт клюквы, используемый в препарате, содержит наибольшее количество высокоактивных проантоцианидинов А. Они, обладая противомикробными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, эффективно воздействуют на уропатогены. Проантоцианидинов типа В практически нет в Цистениуме II. Неоспоримым плюсом добавки является комбинация нескольких компонентов (манноза и проантоцианидины типа А), которые синергично действуют на один и тот же фактор патогенности, адгезию бактериальных клеток и позволяют увеличивать эффективность, не превышая суточную дозу по одному компоненту. При приеме двух таблеток Цистениума II в сутки достигается хорошая рабочая дозировка маннозы. Анализ проведенных исследований дает возможность предположить, что Цистениум II будет оказывать протективное и лечебное действие у пациенток с острым циститом, в том числе и с рецидивирующей его формой. Ключевым моментом является то, что компоненты БАД «с двух сторон» атакуют одну и ту же мишень на поверхности патогенных бактерий [4, 13]. Кроме этого эти компоненты значительно снижают вероятность заболевания инфекционным циститом [6, 10, 11, 13–16] и риск развития рецидива при хроническом инфекционном цистите [17]. Снижается тяжесть воспаления при остром инфекционном цистите [17]. При профилактическом приеме снижаются длительность и тяжесть приступов рекуррентного инфекционного цистита [18]. Единственным возможным нежелательным явлением могут стать диспепсические расстройства; аллергические реакции встречаются только у больных, имеющих в анамнезе пищевую аллергию на клюкву. Следует отметить, что Цистениум II способен усиливать эффект варфарина за счет содержания проантоцианидинов, что необходимо учитывать при назначении. Данная БАД не эффективна при лечении интерстициального цистита (способен вызывать усиление болевого синдрома), а также при инфекционном цистите, не ассоциированном с энтеробактериями. Эффект Цистениума II проявляется только в течение курса приема, что обуславливает необходимость курсового приема.

Таким образом, БАД Цистениум II служит хорошей альтернативой как средство профилактики и лечения острого неосложненного инфекционного цистита, а также может быть рекомендована лицам с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Компоненты Цистениума II значительно снижают активность воспаления при остром инфекционном процессе, уменьшают длительность и тяжесть острого периода при рецидивирующей форме. Профиль безопасности позволяет применять добавку детям после 7 лет и беременным на любом сроке гестации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Tempera G., Corsello S., Genovese C. et al.* 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.
2. *Di Martino P., Agniel R., David K., Templer C., Gaillard J.L., Denys P., Botto.* Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol.* 2006;24(1):21–27.
3. *Howell A.B., Botto H., Combescure C., Blanc-Potard A.B., Gausa L., Matsumoto T., Tenke P., Soto A., Lavigne J.P.* Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94.

ДЛЯ ЗАЩИТЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ



CYSTENIUM ЦИСТЕНИУМ II

Уникальная комбинация D-маннозы, проопоксицианидинов клюквы и витамина С



При включении в комплексную терапию рецидивирующего цистита компоненты Цистениума II:

-  снижают вероятность развития рецидивов,¹⁻³
-  повышают эффективность антибактериальной терапии цистита.⁴

 АКВИОН

8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
cystenium.ru



СГР № RU.77.99.11.003.R.003791.10.19 от 16.10.2019 г. Реклама.

¹ Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on Urological infections. European Urological Association Guidelines on CD-ROM. – 2010.

² Genovesi C., Davinelli S., Mangano K. et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. J Chemother. 2018 Apr;30(2):107–114.

³ Ochoa-Brust G.J., Fernandez A.R., Villanueva-Ruiz G.J. et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2007. – № 86. – P.783–787.

⁴ Marchiori D., Zanello P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivals. In Vivo. 2017 Sep-Oct;31(5):931–936.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

COMBINED PROPHYLAXIS OF RECURRENT
LOWER URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN
AND PREGNANT WOMEN

S.V. Kotov, R.A. Perov

Department of Urology and Andrology of Medical Faculty
of N.I. Pirogov RNRMU of the Ministry of Healthcare of the
Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: S.V. Kotov – MD, Head of the Department of
Urology and Andrology of Medical Faculty of N.I. Pirogov RNRMU of
the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
e-mail: urokotov@mail.ru, urokotov@yandex.ru

The use of the combined herbal preparation Cystenium II for the
prevention of recurrent lower urinary tract infections, including those in
children and pregnant women, is described in the review. The etiological
component of infectious and inflammatory diseases of the lower urinary
tract and specific features of the interaction of microorganisms with
bladder mucosa were studied. A detailed analysis of pharmacodynamic
effects of Cystenium's II components is provided. The specific features of
the treatment of acute cystitis in pregnant women and children older than
7 years are presented.

Key words: *acute cystitis, proanthocyanidins, cystitis in pregnant women,
phytotherapy for cystitis, D-mannose*

For citation: Kotov S.V., Perov R.A. Combined prophylaxis of recurrent
lower urinary tract infections in children and pregnant women. *Urologia.*
2020;2:00–00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urologia.2020.2.00-00>

Информация об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail:
urokotov@mail.ru, urokotov@yandex.ru

Перов Р.А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: dr.perov@rambler.ru,
dr.perov@gmail.com

Author information:

Kotov S.V. – MD, Head of the Department of Urology and Andrology of
Medical Faculty of N.I. Pirogov RNRMU of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: urokotov@mail.ru,
urokotov@yandex.ru

Perov R.A. – Ph.D., assistant at the Department of Urology and
Andrology of Medical Faculty of N.I. Pirogov RNRMU of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail:
dr.perov@rambler.ru, dr.perov@gmail.com

- Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–2291.
- Guay D.R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775–807.
- Cranberry and urinary tract infections: slightly fewer episodes in young women, but watch out for interactions. *Prescrire Int*. 2006;15(84):145–146.
- Ng T.B., Ling J.M., Wang Z.T. et al. Examination of coumarins, flavonoids and polysaccharopeptide for antibacterial activity. *Gen. Pharmacol*. 1996;27(7):1237–1240.
- Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001321.
- Head K.A. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev*. 2008;13(3):227–244.
- Ochoa-Brust G.J., Fernandez A.R., Villanueva-Ruiz G.J. et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:783–787.
- Maserejian N.N., Giovannucci E.L., McVary K.T., McKinlay J.B. Dietary, but not supplemental, intakes of carotenoids and vitamin C are associated with decreased odds of lower urinary tract symptoms in men. *J Nutr*. 2011;141(2):267–273.
- Curto T.M., Giovannucci E.L., McKinlay J.B., Maserejian N.N. Associations between Vitamin C Intake and Severity of Lower Urinary Tract Symptoms by Supplemental or Dietary Intake. *BJU Int*. 2014 Jan 28.
- Palleschi G., Carbone A., Zanella P.P. et al. Prospective study to compare antibiotic versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl*. 2017;89(1):45–50.
- Milandri R., Maltagliati M., Bocchialini T. et al. Effectiveness of D-mannose, Hibiscus sabdariffa and Lactobacillus plantarum therapy in prevention of infectious events following urodynamic study. *Urologia*. 2018;12:39.
- Marchiori D., Zanella P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivals. *In Vivo*. 2017;31(5):931–936.
- DE Leo V., Cappelli V., Massaro M.G. et al. [Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women]. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):336–341.
- Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms Lactobacillus plantarum LP01 and Lactobacillus paracasei LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48.
- 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.

Поступила 01.02.20

Принята в печать 04.03.20

Received 01.02.20

Accepted 04.03.20

Источник финансирования: Не указан
Financing source: Not specified