



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова,
кафедра урологии

Применение препаратов клюквы у больных с рецидивирующей мочевой инфекцией

К.Б. Колонтарев

Адрес для переписки: Константин Борисович Колонтарев, kb80@yandex.ru

В статье представлен обзор актуальной литературы, посвященной применению препаратов клюквы у пациенток с рецидивирующей мочевой инфекцией, обсуждены вопросы фармакотерапии, фармакодинамики и безопасности указанных препаратов. Кроме того, приведены результаты исследования, проведенного на базе кафедры урологии МГМСУ, по применению препарата клюквы Монурель у пациентов с рецидивирующей мочевой инфекцией. Анализ клинических рандомизированных контролируемых исследований, а также собственные результаты, полученные при применении стандартизированного препарата клюквы Монурель, свидетельствуют об эффективном протективном действии препаратов клюквы в отношении мочевой инфекции (содержание проантоцианидинов не менее 36 мг/сут).

Ключевые слова: рецидивирующая мочевая инфекция, клюква, Монурель

Введение

Мочевая инфекция – одна из самых распространенных бактериальных амбулаторных и госпитальных инфекций. По данным статистики, в США эпизоды мочевой инфекции ежегодно переносят около 11% всех женщин старше 18 лет. 40–50% взрослых женщин имеют как минимум

один эпизод острой мочевой инфекции в жизни. Наиболее часто заболевание встречается в возрастной группе 18–24 года, причем частота возникновения варьирует от 1 до 5 эпизодов в год [1]. В возрастной группе 18–39 лет риск повторного эпизода мочевой инфекции не позднее шести месяцев после завершения первичного

эпизода составляет 24% [2]. Около 5% пациенток после первичного острого эпизода мочевой инфекции переносят неоднократные обострения заболевания в течение следующего года.

Известно, что основным predisposing фактором для рецидива мочевой инфекции у женщин 18–39 лет является повышенная сексуальная активность наряду с эпизодом мочевой инфекции в анамнезе. В группу риска развития мочевой инфекции входят беременные, пожилые пациенты и пациенты с нейрогенным мочевым пузырем [3].

В настоящее время отмечается повсеместный рост резистентности уропатогенов к различным антибактериальным препаратам [4–8]. Основной и важнейшей причиной повышения резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, равно как и развития побочных эффектов в виде нарушения нормального микробиоценоза организма, являются длительные и повторные курсы антибиотикотерапии. Между тем очень часто



пациентам с рецидивирующей мочевой инфекцией назначаются повторные курсы антибактериальной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью. В этой связи в настоящее время особенно остро ощущается потребность альтернативного подхода к профилактической терапии, исключающей применение антибактериальных препаратов. Одним из таких направлений, рекомендуемых Европейской ассоциацией урологов, является применение препаратов, содержащих проантоцианидины клюквы.

Лечебные и профилактические свойства клюквы

Плоды клюквы (*Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium oxycoccus* и *Vaccinium eruthrocarpum*) – растения семейства вересковых – на протяжении длительного времени используются в качестве лечебного средства при наличии проблем с мочеиспусканием. Плоды клюквы, а также препараты на ее основе являются одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Так, в 1997 г. клюква вошла в первую десятку растительных средств, продаваемых в США [9]. Используются как свежие цельные ягоды, так и желатинизированные продукты, соки (как правило, 10–25% в объемном отношении натурального сока), препараты, содержащие экстракт клюквы с различными добавками. Начиная с 1920-х гг. было распространено мнение, что лечебное и профилактическое действие клюквы связано с ацидификацией мочевых путей на фоне ее приема. Данное предположение было опровергнуто в 1959 г. [3]. В 1984 г. была обнаружена способность препаратов клюквы вступать во взаимодействие с адгезированными на эпителиальных клетках колониями микроорганизмов, что потенциально предотвращало развитие мочевой инфекции [3]. В 1989 г. были идентифицированы проантоцианидины группы А (ПАЦ), обладающие ингибирующим потенциалом

в отношении адгезивной способности Р-фимбрий *E. coli* к клеткам уротелия [10]. В том же году был досконально изучен состав клюквы и обнаружены сотни иных составляющих (органические кислоты, флавоноиды и иридоидные гликозиды), потенциальная антиадгезивная способность которых пока не изучена.

Следует отметить, что анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *E. coli* [3]. Однако, по данным многочисленных экспериментальных исследований *in vitro*, препараты клюквы препятствовали адгезии бактерий, включая *E. coli*, на различных поверхностях, в том числе и клеточных. Так, препараты клюквы блокировали бактериальное прикрепление к клеткам яичника китайского хомячка, клеткам эпителия полости рта, гидроксипатиту, поверхности, покрытой коллагеном I типа/фибриногеном/сывороткой человека, и искусственно созданным моделям из боросиликатного стекла и поливинилхлорида [3]. При этом в большинстве исследований изучались уропатогенные штаммы *E. coli* с фимбриями I- и Р-типов: было показано, что клюква препятствует адгезии этих бактерий. Адгезия как мочевых изолятов *Proteus spp.* и *P. aeruginosa*, так и изолятов *S. aureus*, *S. typhimurium* и *E. faecalis* на поверхностях также может ингибироваться клюквой. Следует отметить, что в большинстве подобных исследований в качестве поверхностей использовались клетки эпителия мочевыводящих путей человека [3]. Способность препаратов клюквы ингибировать адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* на уротелии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований [3]. В настоящее время стало известно, что основным механизмом данного феномена является способность ПАЦ дозозависимо ингибировать адгезию патогенов

Проантоцианидины группы А способны дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I- и Р-типов, что позволяет ПАЦ селективно угнетать продукцию биопленок на поверхности уротелия.

на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I- и Р-типов [12]. Это приводит к тому, что ПАЦ селективно угнетают продукцию биопленок на поверхности уротелия. Биопленки, продуцируемые патогенами полости рта и уропатогенными штаммами *E. coli*, по-видимому, чувствительны к ПАЦ, в то время как биопленки, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [12]. При этом из всех ПАЦ клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип ПАЦ [7]. Таким образом, механизм профилактического и лечебного действия ПАЦ клюквы при инфекциях мочевых путей может заключаться в следующем [13]:

- ПАЦ ингибируют связывание уропатогенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обратимо);
- ПАЦ, по некоторым данным, способствуют отделению Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется;
- ПАЦ ингибируют I-фимбрию (один из возможных механизмов).

Применение препаратов клюквы при мочевой инфекции

Был проведен целый ряд исследований по изучению фармакокинетики препаратов клюквы, в одном



из которых после приема добровольцами 480 мл клюквенного сока (94,47 мг ПАЦ) максимальная концентрация ПАЦ в плазме крови достигалась через 1–4 часа и составляла 0,56–4,64 нмоль/л [14]. При этом 6 из 12 проантоцианидинов, идентифицированных в клюкве, обнаруживались и в моче. В другой работе после приема добровольцами 200 мл клюквенного сока максимальная концентрация ПАЦ в моче наблюдалась через 3–6 ч после приема сока, в течение первых 12 часов ПАЦ практически полностью выводились с мочой [15]. Однако ферменты биотрансформации и транспортеры ПАЦ неизвестны. Изучена фармакокинетика и некоторых других компонентов клюквы: феноловых кислот, флавоноидов, салициловой кислоты. Так, о флавоноидах клюквы известно, что они могут являться субстратами транспортеров (SGLT1, MRP2, MRP3) и цитохромов P-450 [16].

В 2008 г. был опубликован обзор клинических исследований применения продуктов клюквы у пациентов с мочевой инфекцией [11]. Авторы сделали вывод о том, что клюквенный сок препятствует развитию симптоматической мочевой инфекции (ОШ 0,66; 95% ДИ, 0,47–0,92; 4 исследования), особенно у женщин с рецидивирующей формой заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ, 0,40–0,91; 2 исследования). За период с 2008 по 2012 г. было проведено 13 рандомизированных контролируемых исследо-

ваний по изучению профилактической способности препаратов клюквы в отношении развития мочевой инфекции. Детальный анализ указанных работ был проведен С.Н. Wang и соавт. в 2012 г. [19].

Единственным исследованием с отрицательным результатом является работа С. Barbosa-Cesnik и соавт., в которой не показано какого-либо влияния препаратов клюквы на риск развития рецидивирующей мочевой инфекции среди девочек-подростков [17]. Отрицательный результат может быть обусловлен тем, что авторы использовали клинически значимо более низкое пороговое значение концентрации возбудителя для определения мочевой инфекции – 1000 КОЕ/мл. Данный факт имеет важнейшее значение, поскольку в другом исследовании с привлечением идентичной популяции, выполненном Т. Kontiokari и соавт., пороговое значение концентрации возбудителя для определения наличия мочевой инфекции составляло 10 000 КОЕ/мл. В этом исследовании препараты клюквы оказывали выраженный защитный эффект [18]. Кроме того, в исследовании С. Barbosa-Cesnik и соавт. частота развития мочевой инфекции в контрольной группе была почти вдвое меньше, чем в работе группы авторов во главе с Т. Kontiokari. С. Barbosa-Cesnik и соавт. объясняют данное различие дополнительным приемом аскорбиновой кислоты и повышенным питьевым режимом пациенток группы контроля. Во всех остальных работах была подтверждена способность препаратов клюквы оказывать защитное и профилактическое воздействие на развитие мочевой инфекции независимо от формы препарата (сок, таблетки или капсулы). Анализ исследований указал на большую эффективность сока клюквы по сравнению с таблетками или капсулами. Это может быть связано с тем, что пациентки, принимавшие клюквенный сок, потребляли больше жидкости по сравнению с группой пациенток, которым были

назначены капсулы или таблетки. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение исследования, в котором уровень гидратации пациенток обеих групп будет равным.

Несмотря на лучшие результаты от приема сока, имеются данные о нежелательных явлениях на фоне его приема. Так, D.A. Wing и соавт. в своем исследовании сообщили о развитии побочного эффекта от приема значимого объема клюквенного сока у пациенток с сахарным диабетом в виде повышения уровня сахара крови. Более того, в том же исследовании был продемонстрирован еще целый ряд нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациенток, принимавших препарат клюквы в виде сока [20].

Монурель в комплексной терапии рецидивирующей мочевой инфекции

На кафедре урологии МГМСУ в период с 2011 по 2012 г. изучалась эффективность стандартизированного препарата клюквы Монурель (зарегистрирован как БАД), содержащего 36 мг ПАЦ, у пациенток с рецидивирующей формой мочевой инфекции. В данное проспективное исследование были включены пациентки (n = 21) в возрасте 18–24 лет, перенесшие более 2 эпизодов мочевой инфекции за предшествующие 6 месяцев и имеющие на момент включения в исследование симптомы неосложненной инфекции нижних мочевых путей. Бактериологическим пороговым значением являлось наличие положительного результата бактериологического исследования мочи (более 1000 КОЕ/мл).

Всем пациенткам была проведена антибактериальная терапия препаратами, определенными по результатам проведенного бактериологического исследования. Одновременно всем пациенткам был назначен препарат Монурель по схеме: 1 капсула 1 раз в день. По завершении курса антибактериальной терапии и купирова-

В исследовании, проведенном на базе МГМСУ, не было выявлено побочных эффектов на фоне приема стандартизированного препарата клюквы Монурель, что подтверждает результаты других исследований по изучению профиля безопасности препаратов клюквы.



ния симптомов мочевого инфекции прием препарата клюквы был продолжен в течение трех месяцев. Период наблюдения составил 6 месяцев. Контрольный бактериологический анализ мочи проводился в сроки 1, 3 и 6 месяцев наблюдения.

Спустя месяц после начала терапии ни одна из пациенток не отмечала симптомов мочевого инфекции. Результаты бактериологического исследования не выявили значения концентрации возбудителя > 1000 КОЕ/мл ни в одном случае. Аналогичные результаты были получены спустя три месяца наблюдения. Спустя 6 месяцев в двух случаях были выявлены концентрации возбудителя > 1000 КОЕ/мл, однако симптомов мочевого инфекции не было отмечено ни в одном случае. За все время проведения исследования не отмечалось каких-либо побочных эффектов, что свидетельствует о высокой безопасности стандартизированного препарата клюквы Монурель и подтверждает результаты целого ряда проведенных ранее исследований по изучению профиля безопасности препаратов клюквы.

Информация о частоте и структуре побочных эффектов при применении препаратов клюквы была получена в клинических исследованиях, а также из описания отдельных случаев. Так, частота отказа от лечения клюквой у детей колебалась от 5% до 47% и была наибольшей при применении сока (из-за вкуса), наименьшей – при использовании таблеток

(Монурель) [21]. Документально подтвержден один случай иммуноопосредованной тромбоцитопении у 68-летнего мужчины, который употреблял в пищу неизвестное количество клюквенного сока для облегчения симптомов дискомфорта вследствие установленного мочевого катетера за 10 дней до госпитализации [22]. Однако в большинстве случаев препараты хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов.

Что касается возможности приема препаратов клюквы во время беременности, в систематическом обзоре литературы не найдено прямых доказательств их безопасности или вреда для матери или плода [23]. В период лактации безопасность или вред клюквенного сока не изучены, поэтому данные препараты не следует назначать беременным и кормящим женщинам.

Есть данные о возможном влиянии клюквы и ее препаратов на риск развития нефролитиаза. В одном клиническом исследовании продемонстрировано, что клюквенный сок может повышать риск образования уратных камней, но при этом оказывает положительный эффект при лечении апатитного, бруштитного и струвитного нефролитиаза [24]. Еще в одной работе клюквенный сок продемонстрировал антилитогенные свойства в отношении кальциево-оксалатного нефролитиаза [25]. Однако в другом исследовании клюквенный сок повышал риск кальциево-оксалатного

Результаты клинических исследований, а также опыт применения стандартизированного препарата клюквы Монурель позволяют говорить об эффективном профилактическом действии препаратов клюквы в отношении мочевого инфекции (содержание проантоцианидинов не менее 36 мг/сут).

и уратного нефролитиаза, но снижал риск развития бруштитного нефролитиаза [26]. Существуют данные клинического исследования, в котором также было выявлено, что концентрат клюквы может повышать риск образования оксалатных камней [27]. Результаты представленных выше исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препаратов клюквы, что позволяет говорить о возможности их широкого применения для профилактики мочевого инфекции.

Заключение

Анализ проведенных клинических рандомизированных контролируемых исследований, а также собственный опыт применения стандартизированного препарата клюквы Монурель позволяет говорить об эффективном профилактическом действии препаратов клюквы в отношении мочевого инфекции (содержание проантоцианидинов не менее 36 мг/сут). ☺

Литература

1. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 227–241.
2. Foxman B., Gillespie B., Koopman J. et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women // *Am. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 151. № 12. P. 1194–1205.
3. Guay D.R. Cranberry and urinary tract infections // *Drugs.* 2009. Vol. 69. № 7. P. 775–807.
4. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.
5. Moreira E.D. Jr., De Siqueira I.C., Alcantara A.P. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains causing community-acquired urinary tract infections among insured and uninsured populations in a large urban center // *J. Chemother.* 2006. Vol. 18. № 3. P. 255–260.
6. Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American urinary tract infection Collaborative Alliance (NAUTICA) // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005. Vol. 26. № 5. P. 380–388.



7. Alos J.I., Serrano M.G., Gomez-Garces J.L. et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data // Clin. Microbiol. Infect. 2005. Vol. 11. № 3. P. 199–203.
8. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. № 8. P. 2540–2545.
9. Miller J.L., Krieger J.N. Urinary tract infections: cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century // Urol. Clin. North Am. 2002. Vol. 29. № 3. P. 695–699.
10. Howell A.B., Vorsa N., Der Marderosian A. et al. Inhibition of the adherence of P-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 15. P. 1085–1086.
11. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 1. CD001321.
12. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B. et al. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli in vitro // Phytochemistry. 2000. Vol. 54. № 2. P. 173–181.
13. Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells // J. Urol. 2007. Vol. 177. № 6. P. 2357–2360.
14. Milbury P.E., Vita J.A., Blumberg J.B. Anthocyanins are bioavailable in humans following an acute dose of cranberry juice // J. Nutr. 2010. Vol. 140. № 6. P. 1099–1104.
15. Ohnishi R., Ito H., Kasajima N. et al. Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. Vol. 70. № 7. P. 1681–1687.
16. Ruel G., Couillard C. Evidence of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries // Mol. Nutr. Food Res. 2007. Vol. 51. № 6. P. 692–701.
17. Barbosa-Cesnik C., Brown M.B., Buxton M. et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. № 1. P. 23–30.
18. Kontiokari T., Sundqvist K., Nuutinen M. et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7302. P. 1571.
19. Wang C.H., Fang C.C., Chen N.C. et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2012. Vol. 172. № 13. P. 988–996.
20. Wing D.A., Rumney P.J., Preslicka C.W. et al. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study // J. Urol. 2008. Vol. 180. № 4. P. 1367–1372.
21. Valentova K., Stejskal D., Bednar P. et al. 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. Vol. 55. № 8. P. 3217–3224.
22. Crews W.D., Harrison D.W., Griffin M.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the neuropsychologic efficacy of cranberry juice in a sample of cognitively intact older adults: pilot study finding // J. Altern. Complement. Med. 2005. Vol. 11. № 2. P. 305–309.
23. Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of cranberry (Vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation // Can. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 15. № 1. P. 80–86.
24. Kessler T., Jansen B., Hesse A. Effect of black currant-, cranberry-, and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation // Eur. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 56. № 10. P. 1020–1023.
25. McHarg T., Rodgers A., Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation // BJU Int. 2003. Vol. 92. № 7. P. 765–768.
26. Gettman M.T., Ogan K., Brinkley L.J. et al. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors // J. Urol. 2005. Vol. 174. № 2. P. 590–594.
27. Terris M.K., Issa M.M., Tacker J.R. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis // Urology. 2001. Vol. 57. № 1. P. 26–29.

Cranberry preparations in patients with recurrent urinary tract infection

K.B. Kolontaryov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Urology

Contact person: Konstantin Borisovich Kolontaryov, kb80@yandex.ru

The author reviews literature data on efficacy, pharmacodynamics and safety of cranberry preparations in patients with recurrent urinary tract infections. Furthermore, the author presents the results of the study of cranberry preparation Monurel in patients with recurrent urinary tract infections; the study have been conducted at the Department of Urology of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Analysis of the results of randomized controlled clinical studies and own experience both support protective effects of cranberry preparations (proanthocyanidin content ≥ 36 mg/daily) in urinary tract infections.

Key words: recurrent urinary tract infection, cranberry, Monurel