

Оцінювання профілактичного потенціалу препарату Канефрон® Н у лікуванні рецидивного циститу у жінок репродуктивного віку

О.В. Шуляк, М.Є. Сабадаш

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті наведені дані відкритого моноцентрового проспективного дослідження, яке проводили на базі ДУ «Інститут урології НАМН України».

У даному дослідженні взяли участь 60 пацієнок із рецидивним циститом у фазі загострення, спричиненим кишковою паличкою, які були поділені на 2 групи – контрольну та основну. Основна група, крім антибактеріального препарату, вживала фітопрепарат Канефрон® Н протягом 3 міс після основного курсу лікування. Результати свідчать, що застосування Канефрону Н зменшує кількість позитивних бактеріологічних посівів сечі через 12 міс після закінчення застосування антибактеріального препарату до 6,67% в основній групі відносно 23,3% в контрольній групі, та зменшує кількість рецидивів хронічного циститу після 12 міс спостереження – 16,67% та 36,67% ($p < 0,05$) в основній та контрольній групі відповідно, не спричиняючи жодних побічних реакцій.

Ключові слова: хронічний і рецидивний цистит, Канефрон® Н, лікування.

Цистит це інфекційно-запальний процес в стінці сечового міхура, який локалізується переважно в слизовій оболонці [18]. Як правило, вважається, що це запалення пов'язане з інфекцією нижніх сечовидільних шляхів (ІНСШ), в якій імунологічні передумови залишаються невідомими [11]. До 24 років третина жінок має епізод ІНСШ, який потребує призначення антибактеріального препарату [22]. Цистит є захворюванням, яке спричиняє дискомфорт, але він ніколи не призводить до смерті чи до незворотних змін сечового міхура і у більшості випадків його загострення відбуваються без видимих на те причин [19, 22].

Протягом життя близько половини жінок хворіють на цистит та більша частина з них переживають лише одне чи два загострення. ІНСШ доволі рідко бувають у чоловіків з нормальною анатомією сечовивідних шляхів [3]. У співвідношенні: жінки середнього віку – чоловіки – це складає 30:1 [7]. Типовими симптомами при циститі є дискомфорт та часті позиви на сечовипускання. Пацієнти також можуть відчувати біль у нижній частині живота, кров у сечі та імперативні позиви на сечовипускання. Сеча може бути каламутною і мати неприємний запах.

Одним з факторів, який спричиняє запальний процес у жінок, є короткий і широкий сечівник, зовнішній отвір якого знаходиться в безпосередній близькості від джерела бактерій, які є у відхіднику та у вагіні.

Збудником, який спричиняє 85% позалікарняних та 50% внутрішньолікарняних інфекцій сечовивідних шляхів, є *Escherichia coli* [13]. Найбільш поширеним методом лікування хронічних інфекцій сечового міхура є антибіотикотерапія. Якщо симптоми слабковиражені антибактеріальні препарати можна призначати після посіву сечі. У зв'язку з неухильним зростанням резистентності до антибіотиків триває дискусія про можливість відмови від використання препаратів цього

класу у певних категорій хворих і заміни їх рослинними засобами з антимікробною дією. Великі надії покладають на стандартизовані фітопрепарати, які довели свою ефективність як у лікуванні гострого неускладненого циститу, так і з метою попередження рецидивів. В останньому випадку цінність рослинних засобів найбільша, оскільки такі хворі потребують довготривалої терапії, а використання профілактичних доз антибіотиків / уроантисептиків призводить до швидкого розвитку бактеріальної резистентності та інших негативних наслідків. На цей час одним з найбільш вивчених препаратів рослинного походження для профілактичного лікування рецидивних та хронічних інфекцій сечових шляхів (ІСШ) є Канефрон® Н (Біонорика, СЕ, Німеччина). Комбінація стандартизованих компонентів лікарських рослин: трави золототисячника, кореня любистка і листя розмарину в його складі забезпечує комплексний вплив на інфекційно-запальний процес у сечових шляхах. Він полягає як в бактерицидному/бактеріостатичному впливу рослинних компонентів на широкий спектр уропатогенів, так і на фактори патогенності бактерій: пригнічення бактеріальної адгезії до уротелію, покращання уродинаміки та пригнічення запальної реакції [1, 2, 4]. Також має значення його протизапальна дія [8–10], здатність покращувати уродинаміку за рахунок легкої сечогінної дії [12, 15, 16] та спазмолітичної активності [20–21]. Фітопрепарат Канефрон® Н має велику доказову базу, яка підтверджує його високу ефективність у профілактиці рецидивів хронічної / рецидивної інфекційно-запальної патології сечового тракту [24–26]. У той самий час, дослідження впливу Канефрону Н на частоту рецидивів хронічного циститу (ХЦ) протягом достатньо тривалого часу (рік спостереження) – не проводили. Підтвердження цього позитивного впливу може сприяти покращанню тактики лікування таких хворих за допомогою використання Канефрону Н.

Уперше вивчено профілактичний потенціал препарату Канефрон® Н у жінок репродуктивного віку з ХЦ з рецидивним перебігом, спричиненим *Escherichia coli*, у яких немає факторів, що ускладнюють перебіг захворювання.

Мета дослідження: покращання тактики лікування і профілактики рецидивів ХЦ, спричинених *Escherichia coli* у жінок репродуктивного віку. З цієї метою нами було сформульовано запитання дослідження: чи сприяє лікування препаратом Канефрон® Н зменшенню частоти рецидивів ХЦ протягом року спостереження?

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 60 жінок репродуктивного віку від 18 до 45 років з діагнозом: «рецидивний цистит у фазі загострення» (з частотою рецидивів до 2 разів за 6 міс або 3 разів на рік), спричинений кишковою паличкою, які були обстежені та проліковані у ДУ «Інститут урології НАМН України».

Під час госпіталізації виконували такі методи обстеження: – загальноклінічні аналізи крові та сечі;

Шкала оцінки важкості симптомів ІНСШ

Бали	Оцінка основних симптомів*
0	Відсутні
1	Слабкі (не впливають на щоденну діяльність або сон)
2	Помірні (незначний вплив на щоденну діяльність або сон)
3	Сильні (значний вплив на щоденну діяльність або сон)
4	Дуже сильні (неможливо здійснювати щоденну діяльність або сон)

Примітки: *Основні симптоми: дизурія, полакіурія (частота), ургентність.

Таблиця 2

Ефективність лікування

Групи	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30			
	Термін обстеження	Симптоми	На момент госпіталізації	Після 7-денного курсу лікування	На момент госпіталізації	Після 7-денного курсу лікування
		Біль в ділянці сечового міхура	17 (56,67%)	2 (6,67%)	15 (50%)	3 (10%)
		Печіння та відчуття поколювання при сечовипусканні	30 (100%)	4 (13,3%)	30 (100%)	6 (20%)
		Імперативні позиви на сечовипускання	25 (83,3%)	1 (3,33%)	26 (86,67%)	3 (10%)
		Часте і невеликими порціями сечовипускання	30 (100%)	4 (13,3%)	30 (100%)	6 (20%)

– бактеріологічний посів сечі на флору та чутливість до антибактеріальних препаратів;

- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР);
- ультразвукове обстеження сечового міхура та нирок;
- оцінка за шкалою важкості симптомів ІНСШ.

Критеріями виключення були:

- відсутність згоди на проведення дослідження;
- вади розвитку сечовидільної системи;
- наявність внутрішньоклітинних збудників, які передаються статевим шляхом, та інших збудників окрім кишкової палички;

– індивідуальна непереносимість компонентів препарату Канефрон® Н;

– наявність каменів, які порушують уродинаміку, коралоподібний уролітіаз;

– I або II типи цукрового діабету;

– гематурія, хронічна ниркова недостатність та інші патології сечовидільної системи, які є суттєвими факторами рецидивування;

– > 9 та < 3 балів за шкалою важкості симптомів ІНСШ.

Сечу на бактеріальний посів отримували за допомогою катетера Нелатон 6 Fg, клінічно значущими показниками бактеріурії вважали >10⁴ КУО уропатогену/мл в сечі.

Залежно від обраної тактики терапії всі пацієнти були розподілені на основі випадкової вибірки на основну (n=30) та контрольну (n=30) групи.

В основній групі проводили антибактеріальну терапію, яку визначали згідно з посівом сечі (фторхінолони), і яка тривала протягом 7 днів + загальні рекомендації щодо профілактики циститу (пиття значної кількості рідини, уникання переохоложень і ін.) + Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на день протягом 3 міс.

У контрольній групі пацієнти отримували антибактеріальну терапію, яку визначали згідно з посівом сечі і тривала протягом 7 днів + загальні рекомендації щодо профілактики циститу.

Скаргами при зверненні до лікаря були: біль у ділянці сечового міхура, печіння і відчуття поколювання при сечовипусканні, імперативні позиви на сечовипускання, часте і невеликими порціями сечовипускання.

З метою контрольних обстежень пацієнти поверталися до клініки через 7 днів, 3, 6 та 12 міс після лікування, а у випадку клініки рецидиву зверталися відразу. Критеріями рецидивів ХЦ були відновлення симптоматики ІНСШ з позитивним бактеріологічним посівом сечі.

Для оцінювання достовірності отриманих результатів було проведено статистичне оброблення матеріалу з використанням критерію Стьюдента на комп'ютері. Рівнем безпомилкового судження було прийнято рівень 95%, що відповідає вимогам, які пред'явлені до статистичних досліджень біологічних систем. Результати вважали достовірними при p<0,05, недостовірними – при p>0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати свідчать: у пацієнок, які застосовували препарат Канефрон® Н, швидше була ліквідована клінічна симптоматика, яка в основній та контрольній групах не відрізнялася на момент госпіталізації; після проведення 7-денного курсу лікування біль у ділянці сечового міхура в основній групі з меншою інтенсивністю спостерігалася у 2 (6,67%) пацієнок, в контрольній – у 3 (10%) пацієнок, печіння та відчуття поколювання при сечовипусканні в основній групі виявлено у 4 (13,3%) пацієнок, в контрольній групі – у 6 (20%) пацієнок (13,3% проти 20% відповідно, p>0,05), імперативні позиви на сечовипускання в основній групі у 1 (3,33%) пацієнтки, в контрольній у 3 (10%) пацієнок (табл. 2).

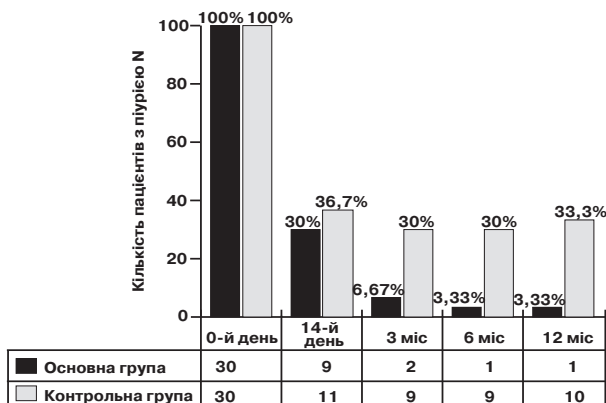
Інтенсивність симптоматики згідно зі шкалою в 0-й день не відрізнялася у двох групах, проте спостерігалася більш виражена позитивна тенденція в основній групі – на 7-й день лікування антибактеріальним препаратом, зокрема імперативні позиви на сечовипускання спостерігалися у 3,33% в основній групі, 10% – в контрольній групі, p<0,05.

Піурія в 0-й день спостерігалася у всіх пацієнок двох груп. Через 7 днів після лікування: в основній групі піурія залишилась у 9 (30%) пацієнок, тоді як у контрольній групі – у 11 пацієнок (36,7%), p>0,05; через 3 міс: в основній групі у 2 пацієнок (6,67%), в контрольній – у 9 пацієнок (30%), p<0,05; через 6 міс: в основній групі – в 1 пацієнтки (3,33%), в контрольній групі – у 9 пацієнок (30%), p<0,05; через

Динамика частоты выявления клинично значущего титру *E. coli* протягом року

Вид збудника >10 ⁴ КУО	Кількість пацієнок в основній групі					Кількість пацієнок в контрольній групі				
	0-й день	7-й день*	3 міс*	6 міс*	12 міс*	0-й день	7-й день*	3 міс*	6 міс*	12 міс*
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
Escherichia coli	30/100	3/10	1/3,33	2/6,67	2/6,67	30/100	5/16,7	2/6,67	3/10	7/23,3

* – Термін після проведення основного курсу лікування.



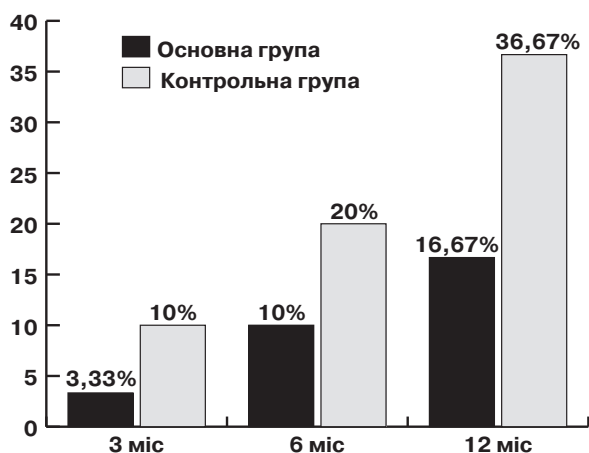
Мал. 1. Кількість пацієнок з піурією

12 міс: в основній групі у 1 пацієнтки (3,33%), в контрольній – у 10 пацієнок (33,3%), $p < 0,05$ (мал. 1).

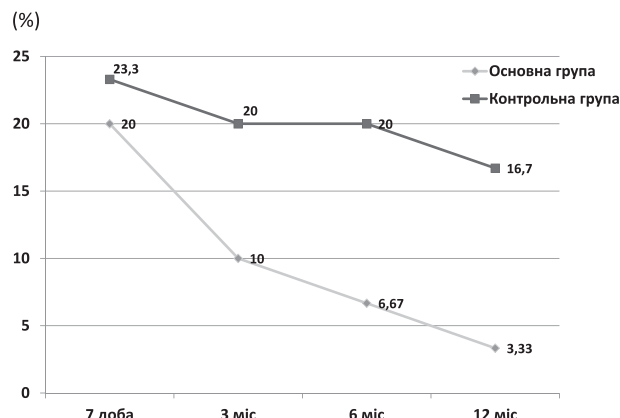
Пацієнтки, у яких висівали збудники в клінічно значущих кількостях згідно з посівом сечі, отримували повторно антибактеріальну терапію (табл. 3).

У пацієнок, які вживали препарат Канефрон® Н, вдалося досягти меншої кількості позитивних бактеріологічних посівів сечі через 3 міс після закінчення застосування антибактеріального препарату, ніж у пацієнок, які вживали антибіотик в монотерапії (3,33% проти 6,67% відповідно, $p < 0,05$). Через 12 міс після лікування *E. coli* була виявлена у 2 пацієнок основної групи та у 7 пацієнок контрольної групи (6,67% проти 23,3% відповідно, $p < 0,05$).

Клінічно незначущий титр $< 10^4$ КУО уропатогену/мл в сечі в основній групі був менш виражений порівняно з контрольною групою, а саме через 7 днів 20% в основній та 23,3% в контрольній



Мал. 3. Частота рецидивів ХЦ у пацієнок в 3 міс, 6 міс та 12 міс період після лікування



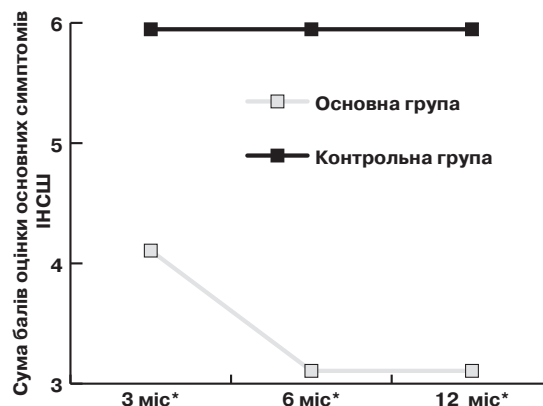
Мал. 2. Динаміка частоти виявлення клінічно незначущого титру *E. coli* в групах протягом року після застосування антибактеріального препарату

групах, $p > 0,05$; через 3 міс 10% в основній групі та 20% в контрольній групі, $p < 0,05$; через 6 міс 6,67% в основній групі та 20% в контрольній групі, $p < 0,054$, та через 12 міс 3,33% та 16,7% в основній та контрольній групах відповідно, $p < 0,05$.

Препарат Канефрон® Н сприяє зменшенню бактеріурії у пацієнок основної групи, що відображається на кількості рецидивів ХЦ.

Після тримісячного періоду спостереження рецидиви ХЦ спостерігались у 3,33% та у 10% пацієнок, $p < 0,05$, в основній та контрольній групі відповідно; після 6 міс спостереження рецидиви спостерігались у 9% та 20%, $p < 0,05$, в основній та контрольній групах відповідно; після 12 міс спостереження рецидиви спостерігались у 16,67% та 36,67%, $p < 0,05$, у основній та контрольній групах відповідно (мал. 3).

Побічних ефектів після тримісячного вживання препарату Канефрон® Н у пацієнок не виявлено.



*період після застосування антибактеріальних препаратів у пацієнок, у яких було загострення рецидивного циститу.

Мал. 4. Сума балів оцінки симптомів ІНСШ за трьома основними симптомами у пацієнок, у яких відбулося загострення рецидивного циститу

Пацієнтки, у яких спостерігали загострення рецидивного циститу в 3-місячний період після застосування антибактеріальних препаратів, сума балів в основній групі в середньому склала 4, а в контрольній 6 (50% проти 85,7% відповідно, $p > 0,05$); в 6-місячний період в основній групі в середньому було 3 бали, а в контрольній 6 балів (37,5% проти 85,7% відповідно, $p < 0,05$); в 12-місячний період після лікування сума балів у пацієнток в основній групі була 4, а в контрольній 6 балів (50% проти 85,7% відповідно, $p < 0,05$) (мал. 4).

Наведені на мал. 4 дані свідчать, що загострення рецидивного циститу в основній групі перебігають з меншою інтенсивністю основних симптомів ІНСШ порівняно з контрольною групою.

Європейська асоціація урологів (далі – ЄАУ) у рекомендаціях 2014 року для профілактики рецидивів ІНСШ рекомендує антимікробну профілактику низькими дозами (ципрофлоксацин 125 мг 1 раз на добу, фосфоміцин 3 г кожні 10 днів тощо.) протягом довготривалого часу (3–6 міс), або одноразове вживання після статевого контакту. Проте, через екологічні та інші наслідки не рекомендується регулярне вживання оральних фторхінолонів та цефалоспоринов, крім особливих клінічних випадків. Нещодавні повідомлення державних установ про довготермінове застосування нітрофурантоїну застерігають, що вживання цього препарату призводить до рідкісних, проте важких побічних печінкових ефектів.

Дані свідчать, що антимікробна профілактика рецидивних ІНСШ розглядається в кожному конкретному випадку, а нові ефективні альтернативні заходи будуть високо оцінені.

Не антимікробна профілактика включає імунопрофілактику препаратом ОМ-89, який може бути рекомендований для імунопрофілактики у пацієнток з рецидивними ІНСШ [6, 17], але його ефективність у інших групах хворих залишається невстановленою.

Попередні обмежені дослідження засвідчили, що журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) є ефективною для зниження рецидивів ІНСШ у жінок [14, 23]. Та результати одного з останніх масштабних досліджень не підтвердили ефективність журавлини [5]. Мета-аналіз включав 4473 учасника у 24 дослідженнях і виявив, що препарати журавлини не змогли істотно зменшити виникнення ІНСШ у дітей з рецидивними ІНСШ, людей похилого віку, вагітних та жінок з ІНСШ.

Отже, урахувавши дані ЄАУ (2014) щодо профілактики рецидивів ІНСШ, на даний час не існує універсальних препаратів, які ефективно зменшують кількість рецидивів ІНСШ. Тому сьогодні триває пошук препаратів, які б істотно зменшували кількість рецидивів, були безпечними у застосуванні, доступними для пацієнтів, і не спричиняли шкідливого впливу на навколишнє середовище.

Оценка профилактического потенциала препарата Канефрон® N в лечении рецидивирующего цистита у женщин репродуктивного возраста А.В. Шуляк, М.Е. Сабадаш

В статье приведены данные открытого моноцентрового проспективного исследования, которое проводили на базе ГУ «Институт урологии НАМН Украины». В исследовании принимали участие 60 пациенток с рецидивирующим циститом в фазе обострения, вызванным кишечной палочкой, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основная группа, кроме антибактериального препарата, принимала фитопрепарат Канефрон Н в течение 3 мес после основного курса лечения. Результаты свидетельствуют, что применение препарата Канефрон Н уменьшает количество положительных бактериологических посевов мочи через 7 дней после окончания приема антибактериального препарата, и на 20% уменьшает количество рецидивов после 12 мес наблюдения – 16,67% и 36,67%, $p < 0,05$, в основной и контрольной группе соответственно, не вызывая никаких побочных реакций.

Ключевые слова: хронический и рецидивирующий цистит, Канефрон Н, лечение.

Канефрон® Н є найбільш оптимальним рослинним засобом для лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів, оскільки він має стандартизований склад, оптимальний комплекс ефектів, які потрібні для лікування хронічних ІСШ, та багато клінічних досліджень, які підтверджують його ефективність. Усі лікарські рослини, які входять до складу препарату Канефрон® Н, містять речовини, що наділені широким антимікробним спектром дії: важливо зазначити, що різноманітний та широкий спектр рослинних речовин, які володіють антибактеріальною дією, суттєво перешкоджає виникненню бактеріальної резистентності та зумовлюють ефективність Канефрону Н в умовах тривалої профілактичної терапії. Перевагою Канефрону Н є також поєднання протимікробного і проти-запального ефектів, що особливо цінно при хронічних процесах у сечовивідних шляхах. Крім того, виділення органічних фенолкарбонових кислот та їх глюкуронідованих і сульфатованих метаболітів із сечею призводить до зміни її кислотності, що протидіє росту бактерій. Крім наведених властивостей, елімінації бактерій із сечових шляхів сприяють такі чинники: біофлавоноїди гальмують бактеріальну гіалуронідазу і обмежують поширення бактерій в тканинах; діуретичний ефект перешкоджає адгезії мікроорганізмів.

Отже, препарат Канефрон® Н забезпечує комплексний вплив на основні ланки патогенезу хронічних ІСШ. Пролонговане вживання Канефрону Н забезпечує стійкий протирецидивний ефект. Аналіз результатів дослідження свідчить, що вживання препарату Канефрон® Н пацієнтами із рецидивним циститом одночасно із антибактеріальним препаратом та подальшим тримісячним вживанням забезпечує швидше зменшення інтенсивності симптомів та подальше зменшення кількості рецидивів ХЦ.

ВИСНОВКИ

1. Вживання Канефрону Н сприяє зменшенню кількості позитивних бактеріологічних посівів сечі ($>10^4$ КУО уропатогену/мл в сечі) через 12 міс після закінчення застосування антибактеріального препарату, ніж у пацієнток, які вживали антибіотик в монотерапії (6,67% проти 23,3% відповідно, $p < 0,05$).

2. Вживання препарату Канефрон® Н сприяє зменшенню рівня піурії в пацієнток основної групи до 3,33% відносно контрольної – 33,3% ($p < 0,05$) та зменшив кількість клінічно незначущого титру *E. coli* ($<10^4$ КУО уропатогену/мл в сечі) до 3,33% в основній групі порівняно з контрольною – 16,7% ($p < 0,05$) через 12 міс спостереження.

3. Вживання препарату Канефрон® Н протягом 3 міс сприяє зменшенню частоти рецидивів хронічного циститу з рецидивним перебігом майже вдвічі протягом року спостереження за пацієнтами в порівнянні з хворими, які виконували загальні дієтичні та гігієнічні заходи профілактики.

Evaluation of potential preventive drug Canephron® N in treatment of recurrent cystitis in women of reproductive age A.V. Shulyak, N.E. Sabadash

In the article the data open, mono center, prospective study, conducted at the Institute of Urology control NAMS Ukraine which participated 60 patients with recurrent cystitis in exacerbation caused by *Escherichia coli*, which were divided into groups and comparing the basic. The main group besides antibacterial drug took Phitopreparation Canephron® N for 3 months after basic treatment. The results show that taking Canephron® N reduces the number of positive bacteriological urine 7 days after receiving a / b, and 20% reduces the number of recurrences after 12 months of follow – 16,67% and 36,67% $p < 0,05$ in and control group, respectively, without causing any adverse reactions.

Key words: chronic and recurrent cystitis, Canephron® N, treatment.

Сведения об авторах

Шуляк Александр Владиславович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (098) 079-49-93

Сабадаш Максим Евгеньевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. Острый цистит у детей. Лечебный и профилактический потенциал фитотерапии // Здоров'я України, 3, 2014.
2. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В. и соавт. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга // Здоров'я України. – 2005. – № 17. – С. 46–47.
3. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
4. Abdul-Ghani AS, El-Lati SG, Sacaan A, et al. Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. *Int J Crude Drug Res* 1987;25:39–43.
5. Barbosa-Cesnik C. Cranberry juice fail stop revert recurrent urinary tract infection: results from a randomised placebo-controlled trial / C. Barbosa-Cesnik, MB. Brown, M. Buxton, et al. // *ClinInfectDis* 2011 Jan;52 (1):23–30.
6. Bauer HW. Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies / HW. Bauer, WW. Rahlfs, PA. Lauener, et al. // *Int J AntimicrobAgents* 2002 Jun;19 (6):451–6.
7. Boscia JA. A symptomatic bacteriuria in the elderly. / JA. Boscia, D. Kaye // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1987;1:893–905.
8. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Centaurii herba (Centaur herb). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag, 2003:70–73.
9. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Rosmarini folium (Rosemary leaves). In: ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, and New York: Thieme-Verlag; 2003: 429–436.
10. Gracza L, Koch H, Löffler E. Isolierung von Rosmarinsäure aus *Symphytum officinale* und ihre antiinflammatorische Wirksamkeit in einem In-vitro-Modell. *Arch Pharm* 1985;318:1090–1095.
11. Greenberg A. History of Genitourinary Disease, 1990.
12. Haloui M, Louedec L, Michel B, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J Ethnopharmacol* 2000;71:465–472.
13. Johnson JR. Virulence factors in urinary tract infection. / JR. Johnson // *ClinMicrobiolRev* 1991;4:80–128.
14. Kontiokari T. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women / T. Kontiokari, K. Sundqvist, M. Nuutinen, et al. // *BMJ* 2001 Jun;322(7302):1571.
15. Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ, et al. Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea*. *Phyto-medicine* 2003;10:344–347.
16. Kumarasamy Y, Nahar L, Sarker SD. Bioactivity of gentiopicoside from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia* 2003;74:151–154.
17. Naber KG. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. / KG. Naber, YH. Cho, T. Matsumoto, et al. // *Int J AntimicrobAgents* 2009 Feb; 33 (2): 111–9.
18. Naboka I.L. Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis / I.L. Naboka, M.I. Kogan, L.I. Vasil'eva, I.A. Gudima, E.A. Miroshnichenko, and K.S. Ibishev // *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii*, no. 1, pp. 8–12, 2011.
20. Nickel J.C. Prevalence and impact of bacteriuria and / or urinary tract infection in interstitial cystitis / painful bladder syndrome / J.C. Nickel, D.A. Shoskes, and K. Irvine-Bird, // *Urology*, vol. 76, no. 4, pp. 799–803, 2010.
21. Rampart M, Beetjens JR, Bult H, et al. Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis; inhibition by rosmarinic acid. *Biochem Pharmacol* 1986;35: 1397–1400.
22. Raz R. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. / R. Raz, WE. Stamm: // *N Engl J Med* 1993;329:753–756
23. Stanford E. There is a low incidence of recurrent bacteriuria in painful bladder syndrome / interstitial cystitis patients followed longitudinally / E. Stanford, C. McMurphy // *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, vol. 18, no. 5, pp. 551–554, 2007.
24. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women / L. Stothers // *Can J Urol* 2002 Jun; 9(3):1558–62.
25. Valentao P, Fernandes E, Carvalho F, et al. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (*Centaurium erythraea*) infusion. A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*). *Phyto-medicine* 2003;10:517–522.
26. Yamahara J, Konoshima I, Sawada I, Fujimura H. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of *Swertia japonica* extracts, swertiamine and gentianine. *Yakugaku Zasshi* 1978;98:1446–1451.
27. Yarnell E. Botanical medicines or the urinary tract. *World J Urol* 2002;20:285–293.

Статья поступила в редакцию 23.09.2015