

Экстракт ягод клюквы в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных

(обзор и собственное исследование)

В.И. Медведь, Е.В. Исламова, М.Е. Кирильчук

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных остаются серьезной проблемой современного акушерства. Особенно важным вопросом является лечение. Все более значительное место в лечении ИМП занимают растительные препараты. В статье проведен обзор литературы по применению плодов (ягод) клюквы для профилактики и лечения этой патологии. Представлены собственные исследования по использованию препарата Лекран® 500, содержащего суточную дозу экстракта ягод клюквы. Показана высокая эффективность препарата в профилактике и лечении острого цистита, гестационного пиелонефрита и обострений хронической ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, беременность, профилактика, лечение, Лекран® 500.

Инфекции мочевыводящих путей у беременных

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных одна из серьезных проблем практического акушерства [1, 2]. Несмотря на постоянное внимание ученых и практических врачей к данному вопросу, распространенность ИМП растет из года в год и на сегодняшний день занимает одно из ведущих мест среди осложнений беременности [2–6]. Беременных с ИМП выделяют в группу высокого риска по внутриутробному инфицированию, преждевременным родам и перинатальной патологии [7].

Высокая частота ИМП у беременных (10–15%) в значительной степени обусловлена рядом физиологических изменений, которые происходят в организме женщины во время беременности. К наиболее значимым факторам, вызывающим инфицирование мочевого тракта, относятся следующие:

- гипотония и гипокинезия почечных лоханок и мочеточников, дилатация мочеточников вследствие действия повышенного уровня прогестерона на гладкомышечные ткани;
- гипотония и увеличение объема мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи, появление пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- повышение рН мочи, частая глюкозурия;
- механическое сдавливание мочеточников увеличенной маткой и расширенными яичниковыми венами (преимущественно справа) во второй половине гестации;
- ослабление сфинктера мочеиспускательного канала (особенно в конце беременности);
- гемодинамические нарушения в чашечно-лоханочной системе и в мочеточниках (в поздние сроки гестации);
- супрессия иммунологической реактивности, значительное повышение концентрации глюкокортикоидных гормонов;
- постоянное присутствие в наружной трети мочеиспускательного канала микроорганизмов из влагалища и прямой кишки [8–11].

ИМП – обобщающий термин, охватывающий широкий круг заболеваний, при которых имеется микробная колониза-

ция в моче – свыше 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в 1 мл мочи и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в каком-либо отделе мочевого тракта (начиная с мочеиспускательного канала и заканчивая почками). В зависимости от преимущественной локализации инфекционного процесса выделяют уретрит, цистит, пиелонефрит [3, 4, 12, 13].

ИМП по характеру течения подразделяются на острые и хронические, осложненные и неосложненные. К неосложненным относят острый уретрит, цистит, пиелонефрит у женщин при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, а также у пациенток без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненные ИМП возникают на фоне анатомических нарушений и обструкции мочевыводящих путей (камни, стриктуры, опухоли, кисты), функциональных нарушений, таких, как гиперактивный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Наличие в моче значительного числа микроорганизмов при отсутствии клинических симптомов называется бессимптомной бактериурией (ББ). Под ББ понимают наличие микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах средней порции утренней мочи, взятых с интервалом ≥ 24 ч [14].

Возбудителями ИМП наиболее часто является грамотрицательная флора (преимущественно кишечная палочка, протей, клебсиелла, энтерококк), реже грамположительная (стафилококки, выявленные при хронических латентных процессах) [15].

Кишечная палочка (*Escherichia coli*) является причиной развития более 80% всех ИМП и вызывает как бессимптомную, так и манифестную бактериурию [14, 15].

На первом этапе развития ИМП наблюдается периуретральная колонизация и восходящее распространение микроорганизмов по мочеиспускательному каналу, на втором – адгезия бактерий к уроэпителию слизистых оболочек с помощью специфических образований – фимбрий, затем запускается воспалительная иммунная реакция и формирование активного пула медиаторов воспаления. Бактериальная адгезия является основным компонентом в колонизации тканевых поверхностей организма. Адгезия бактерий позволяет им не только противостоять удалению потоком мочи и осуществить колонизацию, но также способствует глубокой инвазии микроорганизмов [16].

Согласно статистическим данным, около 25–35% женщин в возрасте от 20 до 40 лет переносят ИМП в той или иной форме. У беременных бессимптомная бактериурия встречается в 8–10% случаев, острый цистит – от 1% до 7%, пиелонефрит – от 1% до 2,5% [4].

ББ при беременности приобретает особое значение, так как своевременно не диагностированная и не леченная может привести к развитию острого цистита и гестационного пиелонефрита. В связи с этим приказами МЗ Украины рег-

Основные биологически активные компоненты клюквенного сока

Органические кислоты	Флавоноиды	Иридоидные гликозиды	Антоцианидины
Бензойная О-гидроксibenзойная М-гидроксibenзойная Р-гидроксibenзойная 2,3-дигидроксibenзойная Транскоричная Гидроксикоричная Фталевая Ванильная Феруловая Кофейная Горчичная Хинная Яблочная Шикимовая Лимонная	Эпикатехин Катехин Кверцетин Метоксикверцетин Мирицетин Метоксимирицетин Диметоксимирицетин Прунин Флоридин	Монотропеин 6,7-дигидро- монотропеин Кумароил	Пеонидин Цианидин Пеларгонидин Петунидин Проантоцианидины: тример А-типа; димер А-типа; димер В-типа

ламентировано обязательное проведение скрининга беременных на ББ и в случае ее выявления – проведение лечения в любом сроке гестации [17].

Лечение ИМП у беременных требует особого подхода [18]. Основной целью лечения является предотвращение рецидивов инфекции и перехода острых форм заболевания в рецидивирующие и хронические. Традиционный подход в большинстве рекомендаций по профилактике рецидивов заключается в посткоитальном приеме низкодозированных антибактериальных средств, таких, как нитрофурантоин. Длительный их прием, эффективный при первичных курсах, в дальнейшем может приводить к формированию микробной устойчивости. В связи с этим приходится периодически менять лекарственную терапию, комбинировать синтетические противомикробные средства с фитотерапевтическими.

Следует помнить, что некоторые лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного [19]. Так, имеются убедительные доказательства, приведенные в Cochrane Database Syst. Rev (2010), повышения частоты некротического энтероколита у новорожденных при приеме клавулановой кислоты женщиной во время беременности. В связи с этим важное место в терапии и профилактике ИМП начинают занимать растительные уроантисептики. Известно подавляющее действие фитотерапевтических препаратов на персистенцию уропатогенов [20, 21]. Эти препараты не оказывают отрицательного воздействия на плод, обладая выраженным антибактериальным действием, что позволяет уменьшить нагрузку химическими антибактериальными средствами и повысить эффективность антибиотикотерапии ИМП.

Лечебно-профилактическое действие экстракта ягод клюквы

Перспективным дополнительным средством профилактики и лечения ИМП является использование высококачественных растительных препаратов, которые хорошо переносятся беременными, редко вызывают побочные явления, могут длительно применяться без ущерба для матери и плода [21].

В течение последних лет возобновились дискуссии в отношении эффективности использования растительных препаратов на основе ягод клюквы [22].

Плоды ягод клюквы на 88% состоят из воды со сложной смесью органических кислот, витамина С, флавоноидов, проантоцианидинов, катехинов и тритерпеноидов в форме иридоидных гликозидов. В табл. 1 представлены основные биологически активные вещества клюквенного сока [20, 21]. Натуральный клюквенный сок обладает плохими органолептическими

свойствами: он очень кислый (pH<2,5) и горький, даже в сочетании с традиционными подслащивающими средствами. Содержание органических кислот в соке составляет 2,7–3,6%, витамина С – 200 мг/кг свежих ягод. Специфический кислотовязущий вкус сока и ягод обусловлен, однако, не кислотами и витамином С, а иридоидными гликозидами.

Основной компонент, который делает экстракт ягод клюквы эффективным при профилактике ИМП, – проантоцианидины.

Структурной единицей проантоцианидинов клюквы является флавоноид эпикатехин, который образует как одно-связанные димерные проантоцианидины типа В, так и уникальные для вересковых бисвязанные проантоцианидины типа А в виде димеров и тримеров [23].

Входящие в состав экстракта ягод клюквы биологически активные вещества обладают несколькими видами фармакологической активности, позволяющими защитить слизистые оболочки мочеполовой системы от колонизации патогенной микрофлорой:

1. Прямая противомикробная активность. Компоненты экстракта ягод клюквы проявляют бактериостатическое действие в отношении различных видов микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Эффект наблюдается только при условии потребления сухого экстракта ягод клюквы [24, 25]. Бактериостатическое действие сока клюквы в 2–4 раза ниже [26].

2. Ингибирование адгезии микроорганизмов к поверхности эпителия слизистых оболочек мочевого тракта. Экстракт ягод клюквы содержит два типа ингибиторов адгезии бактерий: ингибиторы I- и P-фимбрий микробной клетки. Наиболее чувствительны к ингибирующему эффекту грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* [27, 28]. Под влиянием фиксированных на фимбриях проантоцианидинов фимбрии утрачивают способность к росту [29, 30].

Эксперты Кокрановской базы данных в 2004 г. провели мета-анализ на основании 7 рандомизированных клинических исследований и выявили, что прием сока клюквы снижает частоту ИМП в течение 12 мес на 39% (ОР – 0,61; 95% ДИ – 0,40–0,91; p<0,05) [31].

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат Лекран® 500 (эксклюзивный представитель ООО «УА «ПРО-ФАРМА»). Действующий компонент Лекрана® 500 – стандартизированный экстракт ягод клюквы, одна капсула которого содержит суточную дозу 500 мг, что соответствует 36 мг проантоцианидинов. Препарат Лекран® 500 не содержит ингредиентов, токсичных для плода, не вызывает побочных реакций.

Собственное клиническое исследование

В отделении внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины проведено изучение эффективности комплексной терапии ИМП, включающей, помимо антибактериального препарата, растительный уроантисептик Лекран® 500. Антибактериальную терапию назначали в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи или эмпирически (в случае острых состояний). Лекран® 500 назначали в дозе 1 капсула в сутки перед сном после последнего мочеиспускания. В исследовании приняли участие 76 беременных. Из них – 54 были первобеременными, 22 – повторнобеременными. 28 (36,8%) пациенток страдали гестационным пиелонефритом, у 33 (43,5%) беременных отмечалось обострение хронического пиелонефрита и 15 (19,7%) женщин наблюдались с острым циститом. Из 76 женщин с ИМП у подавляющего большинства пациенток (63 – 82,8%) гестационный пиелонефрит, острый цистит и обострение хронического пиелонефрита произошло во II триместре беременности. Только у 5 из 15 беременных с острым циститом развитие заболевания наблюдалось в I триместре гестации и у 8 пациенток с гестационным пиелонефритом и обострением хронического пиелонефрита манифестация болезни произошла в III триместре беременности. Все беременные были поделены на 2 группы. 1-ю группу составили 40 беременных, получавших комплексную терапию (антибиотик + Лекран® 500). Во 2-ю группу вошли 36 женщин с ИМП, которые получили стандартную антибактериальную терапию. Из 40 беременных с диагностированной ИМП у 15 женщин показанием к назначению комплексного лечения явился гестационный пиелонефрит, у 16 – обострение хронического пиелонефрита и у 9 беременных – острый цистит.

Из 36 беременных, получавших антибактериальную монотерапию, у 13 отмечался гестационный пиелонефрит, у 17 – обострение хронического пиелонефрита и у 6 женщин – острый цистит. Беременные 1-й группы после получения комплексной терапии в течение 10–14 дней продолжали еще 15 дней прием растительного уроантисептика Лекран® 500. Затем, с целью профилактики ИМП прием препарата Лекран® 500 повторялся в III триместре в течение 30 дней.

В процессе лечения учитывали клинико-лабораторные показатели – болевой синдром, дизурические явления, повышение температуры тела, лейкоцитурию, бактериурию, наличие солей в моче. Анализы мочи контролировали 1 раз в неделю.

Для оценки эффективности комплексного лечения сопоставили клинико-лабораторные показатели у беременных, получавших только стандартную антибактериальную терапию (табл. 2–4).

При сравнении клинико-лабораторных показателей течения **гестационного пиелонефрита** у женщин 1-й и 2-й групп после курса проведенного лечения отмечалось улучшение состояния в обеих группах. Однако, в 1-й группе наблюдалась остаточная лейкоцитурия у 1 (6,7%) беременной и наличие солей в осадке мочи у 1 (11%). Во 2-й группе лейкоцитурия сохранялась у 5 (33,3%) женщин, бактериурия – у 1 (7,6%) и соли в осадке мочи наблюдались у 4 (30,0%) беременных. Следует отметить, что у пациенток, получавших комплексную терапию (антибиотик + Лекран® 500), уже к концу вторых суток лечения наблюдалось улучшение состояния, а у беременных 2-й группы – только на 4-е сутки.

Анализируя клинико-лабораторные показатели у беременных с **обострением хронического пиелонефрита** после курса лечения, выявлено улучшение состояния как в 1-й

Таблица 2

Изменение клинико-лабораторных показателей течения гестационного пиелонефрита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=15)				2-я (n=13)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Болевой синдром	15	100	0	0	13	100	0	0
Повышение температуры тела	15	100	0	0	13	100	0	0
Лейкоцитурия	15	100	1	6,6*	13	100	5	33,3**
Бактериурия	15	100	0	0	13	100	1	7,6**
Наличие солей в осадке	9	60	1	11*	10	76,9	4	30**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; ** – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

Таблица 3

Изменение клинико-лабораторных показателей течения хронического пиелонефрита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=13)				2-я (n=17)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Болевой синдром	13	100	2	15,3*	17	100	10	58,8**
Повышение температуры тела	8	61,5	1	12,5*	11	64,7	3	27,3**
Лейкоцитурия	13	100	7	53,8*	17	100	14	82,3**
Бактериурия	13	100	4	30,7*	17	100	9	52,9**
Наличие солей в осадке	10	76,9	3	30,0*	13	76,5	10	77**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; ** – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

Изменение клинико-лабораторных показателей течения острого цистита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=9)				2-я (n=6)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дизурическое течение	9	100	0	0	6	100	0	0
Повышение температуры тела	4	44,4	0	0	2	33,3	0	0
Лейкоцитурия	9	100	0	0	6	100	1	16,6**
Бактериурия	9	100	0	0	6	100	0	0
Болевой синдром	6	66,6	0	0	6	100	0	0
Наличие солей в осадке	5	55,5	0	0	5	83,3	4	80**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; # – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

группе, так и в группе женщин, получавших только стандартную терапию. При сопоставлении показателей в группах отмечено, что у беременных 1-й группы у 6 (46,2%) исчезла лейкоцитурия, у 9 (69,3%) – бактериурия, у 11 (84,7%) женщин полностью купирован болевой синдром, у 7 (87,5%) нормализовалась температура тела, у 7 (70%) беременных исчезли соли в осадке мочи. Во 2-й группе лейкоцитурия сохранилась у 14 (82,3%) женщин, бактериурия исчезла только у 8 (47,1%), отсутствие болевого синдрома наблюдалось у 7 беременных (41,2%), а наличие солей в осадке мочи отмечалось у 77% пациенток.

При сравнении клинико-лабораторных показателей течения острого цистита у беременных выявлено улучшение состояния в обеих группах. Однако значительное улучшение состояния у женщин 1-й группы наступило на 2-е сутки лечения, тогда, как у беременных 2-й группы только к началу третьих. Причем, у пациенток 1-й группы нормализовались все клинико-лабораторные показатели, у 16,6% беременных 2-й группы отмечалась небольшая лейкоцитурия, у 80% – наличие солей в осадке мочи.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что применение растительного уроантисептика Лекран® 500 в комплексной терапии ИМП у беременных значительно повышает

эффективность лечения. Использование растительного уроантисептика Лекран® 500 положительно влияет на клиническое течение воспалительных процессов при гестационном и хроническом пиелонефрите и остром цистите, существенно усиливает противомикробное действие антибиотиков.

ВЫВОДЫ

1. Применение растительного уроантисептика Лекран® 500 в комплексном лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных повышает эффективность проводимой терапии.

2. Однократность применения препарата Лекран® 500 в сутки повышает комплаенс лечения.

3. Растительный уроантисептик Лекран® 500 можно эффективно использовать в лечении ИМП самостоятельно при непереносимости антибиотиков или в случае резистентности бактерий к имеющимся лекарственным препаратам.

4. Растительный уроантисептик Лекран® 500 эффективен в профилактике ИМП у беременных, перенесших в период гестации ИМП или имеющих факторы риска развития ИМП – аномалии развития мочевыводящих путей, мочеиспускательные диатезы, хронические заболевания мочевой системы.

Екстракт ягід журавлини у профілактиці та лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних (огляд і власне дослідження) V.I. Medved, O.V. Islamova, M.E. Kirilchuk

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у вагітних залишаються серйозною проблемою сучасного акушерства. Особливо важливим питанням є лікування. Все більш значне місце в лікуванні ІСШ посідають рослинні препарати. У статті проведено огляд літератури щодо застосування плодів (ягід) журавлини для профілактики і лікування цієї патології. Представлені власні дослідження з використанням препарату Лекран® 500, що містить добову дозу екстракту ягід журавлини. Показано високу ефективність препарату у профілактиці та лікуванні гострого циститу, гестаційного піелонефриту і загострень хронічної ІСШ.
Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, вагітність, профілактика, лікування, Лекран® 500.

Cranberry extract in the prevention of and treatment of urinary tract infections in pregnant women V.I. Medved, E.V. Islamova, M.E. Kirilchuk

Infections of urinary tract in pregnant is a serious problem of modern obstetrics. Especially important question is the therapy. Nowadays phytotherapy is widely spread. In this paper literature review about usage of cranberry for treatment this pathology is proposed. Our own investigations about usage of Le Cran® 500 what contains dayes dose of cranberry extract are proposed. High efficacy of Le Cran® 500 is shown in prophylaxis and treatment of gestational pyelonephritis and chronic infections of urinary tract.

Key words: urinary tract infection, pregnancy, prophylaxis, treatment, Le Cran® 500.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-61-67

Исламова Елена Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-63

Кирилчук Мила Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое акушерство с неотложными состояниями /Лихачев В.К. //Руководство для врачей. – Москва, 2010. – С. 539–545.
2. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных /В.И. Медведь. – К.: Авицена. – 2004. – С. 107–129.
3. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных /В.Ф. Нагорная //Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10). – С. 30–42.
4. Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології /С.М. Геряк, Н.В. Петренко //Огляд III Всеукраїнської науково-практичної конференції //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 7 (71). – С. 10–26.
5. Вартанова А.О. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом /А.О. Вартанова, А.П. Кирущенко, А.А. Довлатян. – 2006. – № 2. – С. 8–11.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада. – 2011.
7. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: «ГЭОТАР»-Медиа. – 2009. – С. 32–37.
8. Медведь В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии /В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 5–11.
9. Ребров Б.А. Заболевание мочевой системы при беременности (диагностика и лечение). – Методические рекомендации. – Луч ГМУ. – 2010. – 32 с.
10. Урологія /Вазіанов С.О. [та інш.]// Львів: Світ, 2003. – 304 с.
11. Сабиров Д.М. Лечение беременных с заболеваниями мочевыводящих путей /Д.М. Сабиров, Г.Ш. Артиходжась, Ф.А. Гафурова //Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 84–86.
12. Татарчук Т.Ф. К вопросу лечения острого цистита у женщин с хроническими заболеваниями малого таза /Татарчук Т.Ф., Исламова А.О.//Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 64–69.
13. Никитенко И.Н. Роль анаэробной условнопатогенной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний мочеполового тракта /И.Н. Никитенко //Дерматология та венерология. – 2002. – № 3 (17). – С. 19–23.
14. Перепалова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов /Т.С. Перепалова //Medical Nature. Природная медицина. – 2010. – № 4. – С. 11–16.
15. Іванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибактеріальна терапія /Д.Д. Іванов //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 10 (63). – С. 33–42.
16. Рождественский Д.А. Клиническая фармакология проантоцианизинов клюквы: современный взгляд на терапию инфекции мочевых путей /Д.А. Рождественский, В.А. Бохий //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 12. – С. 22–27.
17. Приказ МЗ України № 234 от 10.05.2007. Приказ МЗ України № 906 от 27.12.2006 г.
18. Медведь В.И. Особенности фармакотерапии в период беременности /В.И. Медведь //Therapia. – 2006. – № 9. – С. 33–39.
19. Астахова А.В. Беременность и лекарства /А.В. Астахова, В.К. Лепалин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 12–28.
20. Cranberry and prevention of urinary tract infections in children / V. Fanos, A. Atzei, M. Zaffanello et al. // J. Chemother. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 21–24.
21. Howell A.K. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections // Mol. Nutr. Food Res. – 2007. – Vol. 57. – P. 732–737.
22. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – No.1. Article ID CD0013211.
23. Ferrara P., Romaniello L., Vitelli O., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children // Scand. J. Urol. a. Nephrol. – 2009. – Vol. 43, no. 5. – P. 369–372.
24. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial /K. Valentova, D. Stejskal, P. Bednar et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55. – P. 3217–3224.
25. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells / K. Gupta, M.Y. Chou, A. Howell et al. // J.Urol. – 2007. – Vol. 177. – P. 2357–2360.
26. Cavanagh H.M.A., Hipwell M., Wilkinson J.M. // J. Med. Food. – 2003. – Vol. 6. – P. 57–61.
27. Howell A.K., Botto H., Combescure C., et al. 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 Infections Diseases. – 2010. – № 10. – P. 94–100.
28. Salo J., Uhari M., Helminen M., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, no. 3. – P. 340–346.
29. Inhibition of uropathogenic Escherichia coli by cranberry juice: a new antiadherence assay / A. Turner, S.-N. Chen, M.K. Joike et al. // J. Agric. Food Chem. – 2005. – Vol. 53. – P. 8940–8947.
30. Cranberry changes the physicochemical surface properties of E. coli and adhesion with uroepithelial cells / Y. Liu, A.M. Gallardo-Moreno, P.A. Pinzon-Arango et al. // Coll. Surf. B: Biointerfaces. – 2008. – Vol. 65. – P. 35–42.
31. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – N 2. – CD001321.
32. McHarg T., Rodgers A., Charlton K. // B. J. U. Int. – 2003. – Vol. 92. – P. 765–768.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015