

Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Л.С. Трейвиш³, <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru

Е.В. Телина³, urology-avicenna@mail.ru

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

Резюме

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) регистрируются у 150–250 млн человек в год по всему миру. Ежегодные прямые и косвенные затраты на ИМП для всех пациентов оцениваются в размере от 2,4 до 3,5 млрд долл. США. Наиболее частой причиной ИМП является уропатогенная *Escherichia coli*, которая способна колонизировать уротелий, персистировать в эпителиальных клетках и образовывать покоящиеся биопленки. Этот бактериальный резервуар может быть как источником устойчивости бактерий, так и причиной рецидивов ИМП. Кроме того, рецидивирующие ИМП могут быть вызваны транслокацией других бактерий из желудочно-кишечного тракта или повторными инфекциями из внешних источников. Менопауза и беременность рассматриваются как осложняющие факторы ИМП. Среди немедикаментозных методов профилактики рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе в руководстве Европейской ассоциации урологов упоминается пероральная вакцина OM-89 и D-манноза. Обоснование использования D-маннозы для профилактики ИМП основано на ее конкурентном ингибировании прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа, экспрессируемых на бактериях. Экзогенная D-манноза абсорбируется, но не метаболизируется организмом человека и выводится в неизмененном виде с мочой. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали способность маннозоподобных молекул уменьшать бактериальную нагрузку в мочевыводящих путях в 2 раза и более после 4 внутримочевых инстилляций. Клинические исследования также продемонстрировали высокую эффективность шестимесячного перорального курса D-маннозы в профилактике ИМП.

Ключевые слова: менопауза, урогенитальный синдром, цистит, хронический цистит, D-манноза, урогенитальные инфекции

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Телина Е.В. Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;16(14):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish³, <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina³, urology-avicenna@mail.ru

¹ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia

Abstract

Worldwide, urinary tract infections (UTIs) are reported in 150–250 million people per year. Annual direct and indirect costs of UTIs for overall patients are estimated to be from \$2.4 billion to \$3.5 billion. Uropathogenic *Escherichia coli* is the most common cause of UTIs. These bacteria have the ability to colonize urothelium, persist in epithelial cells, and form quiescent biofilms. This bacterial reservoir may provide a source for bacterial persistence and UTIs recurrence. Besides, recurrent UTIs may be caused by the translocation of other bacteria which originate from the gastrointestinal tract or reinfections due to external sources. Menopause and pregnancy are considered as complicating factors that predispose to UTIs. Oral vaccine OM-89 and D-mannose are specified in the European Urological Association guidelines among non-pharmacological methods for the prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women. The rationale to the use of D-mannose in UTI prophylaxis is based on its competitive inhibition of bacterial adherence to urothelial cells due to binding of type 1 fimbriae expressed on the bacteria. Exogenous D-mannose is absorbed, but not metabolized by the human body and it is excreted intact in urine. *In vivo* and *in vitro* studies showed the ability of mannose-like molecules to provide a 2-fold reduction of bacterial load in the urinary tract after 4 intravesical instillations. Clinical studies also demonstrated a high efficacy of the six months course of oral mannose in the prevention of UTIs.

Keywords: menopause, urogenital syndrome, cystitis, chronic cystitis, D-mannose, urogenital infections

For citation: Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Telina E.V. Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мир непрерывно меняется. Когда Теодор Эшерих впервые описал кишечную палочку, которая впоследствии была названа его именем, она была относительно безобидным микроорганизмом, легко вымываемым из мочевых путей током мочи. В ходе эволюции у *Escherichia coli* (*E. coli*) закрепился ряд полезных (с точки зрения бактерии) признаков: у палочки появились фимбрии, которыми она может плотно сцепляться с уротелием, тем самым образуя биопленку. Также *E. coli* приобрела возможность внутриклеточной персистенции, и, конечно, произошла селекция резистентных штаммов – вплоть до «супербактерии». Об этом предупреждал первооткрыватель антибиотиков Александр Флеминг. Но возможности антибиотиков были столь впечатляющи, что трудно было удержаться и врачам, и населению от их широкого (зачастую неоправданно широкого) применения. Именно антибиотикам и химиопрепаратам мы обязаны обузданию эпидемии туберкулеза [1, 2], не вакцине, как в случае с оспой или полиомиелитом, а именно противотуберкулезной терапии.

Изменились и люди. У Льва Толстого в «Войне и мире» мы читаем: «В гостиную вошла струха 38 лет». Александр Пушкин о 35-летней Прасковье Лариной, матери Ольги и Татьяны, писал: «А кстати, Ларина проста, но очень милая старушка». Старухе процентщице из романа Федора Достоевского было 42 года. Сегодня первые роды в таком возрасте воспринимаются как нечто само собой разумеющееся.

Еще одни приметы времени – избыточная масса тела и метаболические нарушения у большей части населения. Если раньше человек непременно голодал (по крайней мере, периодически) или по причине нищеты, или из-за аскезы, или во время поста, то сейчас ожирение приобретает характер эпидемии.

Итак, из вышеуказанного можно сделать следующие выводы:

1. Человек живет дольше, дольше остается молодым, хочет поддерживать высокое качество жизни и в глубокой старости.
2. В течение долгой жизни у человека накапливаются заболевания и метаболические нарушения.
3. Микроорганизмы тоже живут дольше и добиваются этого закреплением полезных признаков: способностью к адгезии, персистенцией и резистентностью к антибактериальным препаратам.

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ НА МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

В любой период зрелой жизни женщина хочет быть здоровой и привлекательной. Но природа неумолима, и с прекращением репродуктивной функции наступают

изменения физиологии и функций многих клеток. Мы рассмотрим мочеполовую систему, а точнее – мочевой пузырь и влагалище, имеющие единую онто-филогенетическую природу и зависимость от эстрогенов [3–5]. Что происходит с мочевым пузырем в менопаузу? Уротелий становится более подвержен адгезии микроорганизмов, истончается глюкозаминогликановая выстилка, защищающая слизистую оболочку мочевого пузыря. Уретра становится более широкой, ее наружное отверстие опускается. Все это создает предпосылки к колонизации мочевого пузыря бактериальной флорой и при неблагоприятных условиях может привести к развитию цистита. Следует отметить, что сам факт бактериурии у женщин в менопаузе ни в коей мере не является показанием к назначению антибиотиков [6].

Именно в силу описанных выше изменений менопауза считается осложняющим фактором при цистите. Если у женщин в репродуктивном возрасте к факторам риска развития цистита относят сексуальную активность, использование спермицидов и смену сексуальных партнеров [6, 7], то у более взрослых женщин ведущими факторами в патогенезе цистита являются эстрогеновая недостаточность и, как следствие, атрофия слизистой влагалища, опущение его стенок, цистоцеле.

Как поступать в случае появления у женщины в менопаузе жалоб на учащенное болезненное мочеиспускание и обнаружения в моче повышенного числа лейкоцитов, эритроцитов, бактериурии? Прежде всего следует провести влагалищное исследование. Если будет выявлена вульвовагинальная атрофия, необходимо принять все меры к ее устранению или уменьшению ее выраженности. На согласительной комиссии было принято решение называть вульвовагинальную атрофию генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС), в основном по этическим соображениям [8]. Это довольно распространенная, но замалчиваемая проблема. Миллионы женщин в постменопаузе страдают от симптомов, вызванных атрофией вульвы, влагалища и мочевыводящих путей вследствие дефицита эстрогена, и не обращаются за необходимым лечением. Мочеполовой синдром менопаузы поражает от 27 до 84% женщин в постменопаузе и может значительно ухудшить здоровье, сексуальную функцию и качество жизни [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 21-й пациентки, которые обратились в МЦ «Авиценна» (г. Новосибирск) в период с февраля по июнь 2021 г. с жалобами на дискомфорт, зуд, жжение в области вульвы и влагалища. У каждой пятой пациентки

была вульводиния. Средний возраст пациенток составил 61,1 год, средний срок менопаузы – 14,0 лет. Две трети пациенток имели избыточный вес, средний индекс массы тела больных составил 27,3 (колебания от 19,0 до 44,7). В лечении преобладала местная заместительная гормональная терапия. Среди мер терапевтического воздействия присутствовали также ультразвуковая кавитационная терапия, плазмолифтинг влагалища, акупунктура мэлсмон, лубриканты, фитоэстрогены, что в комплексе значительно улучшило состояние слизистой влагалища. Однако детальное обследование выявило также у 85,7% женщин изменения в анализах мочи, бактериурию. Детальный опрос показал, что у всех пациенток были те или иные нарушения мочеиспускания, которые они рассматривали как «возрастные», и не обращались по этому поводу к врачу.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТОУРИНАРНЫМ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Женщинам с ГУМС необходимо выполнить общий анализ мочи и посев ее на микрофлору с определением чувствительности выявленных патогенов к антибиотикам. Если для больных хроническим циститом женщин в возрасте до 40 лет этого может быть достаточно, то женщины старше 40 лет в случае рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей подлежат углубленному обследованию. Напомним, что рецидивирующей ИМП считают неосложненную или осложненную инфекцию с частотой обострений не менее 3 раз в год или 2 раз за последние 6 мес., а менопауза рассматривается как осложняющий фактор [6, 10]. Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря позволит выявить ретенцию и наличие остаточной мочи.

Наличие дизурии, бактериурии и пиурии является безусловным показанием к назначению антибактериальных препаратов (фосфомицин, фуразидин, в качестве альтернативы возможно назначение цефиксима) [6], нестероидных противовоспалительных средств кратким курсом, фитотерапии. По мере восстановления мочеиспускания с целью профилактики рецидива назначают ОМ-89 на 3 мес. и/или D-маннозу по 2–3 г в сутки сроком на 6 мес. Одновременно проводятся системная или локальная заместительная гормональная терапия, и другие методы воздействия на слизистую влагалища.

Согласно Руководству Европейской ассоциации урологов, изданному в 2021 г., рекомендуется начинать профилактику рецидивов ИМП с беседы с пациенткой [6]. Больной нужно рекомендовать изменить некоторые поведенческие и личные гигиенические меры (мочиться после полового сношения, подмываться после дефекации, направляя струю душа спереди назад, ограничить ношение окклюзионного белья и т. д.). Согласно этому руководству, при частых рецидивах допускается длительное применение нитрофуранов (только после коитуса в случае посткоитального цистита). Однако по возможности следует предпочесть методы неантибактериальной

профилактики. Среди этих методов в Руководстве перечислены пероральная вакцина ОМ-89 и D-манноза. По поводу пробиотиков (*Lactobacillus spp.*) и экстракта клюквы получены противоречивые данные.

ИМП регистрируются ежегодно у 150–250 млн человек в мире [11]. Ежегодные прямые и косвенные затраты на ИМП для всех пациентов оцениваются в размере от 2,4 до 3,5 млрд долл. США [12–14]. ИМП влияют на производительность труда пациентов, личные и семейные обязанности, качество жизни и сексуальное благополучие [14–16].

Наиболее частой причиной ИМП является уropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), которая способна колонизировать уротелий, вторгаться в эпителиальные клетки и образовывать покоящиеся биопленки [17]. Этот бактериальный резервуар может быть как источником устойчивости бактерий, так и рецидивов ИМП [18]. Кроме того, рецидивирующие ИМП могут быть вызваны транслокацией других бактерий из желудочно-кишечного тракта [19] или повторными инфекциями из внешних источников (например, сексуальная активность и катетеризация) [20], т. е. в патогенезе рецидивирующей ИМП возможны как реинфекция, так и суперинфекция.

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЦИСТИТОМ

Стандартной практикой лечения ИМП и профилактики ее рецидивов является антибактериальная терапия, в т. ч. самостоятельная, без назначения врача. Принимая во внимание неумолимый рост устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире, Европейская комиссия приложила огромные усилия для сокращения ненадлежащего и бесплатного использования антибиотиков пациентами¹. В этом контексте необходимы альтернативные подходы, которые могут снизить потребление антибиотиков, противодействуя возникновению резистентности микрофлоры [21].

Перспективным терапевтическим подходом является использование антиадгезионных агентов, таких как D-манноза [10, 14, 17, 21, 22]. Термин «манноза» происходит от библейского термина «манна» [23]. Согласно Библии, манна – некая сладкая субстанция, которую израильтяне получали во время передвижения по Синайскому полуострову [22]. D-манноза – природный сахар альдогексоза, отличающийся от глюкозы инверсией одного из 4 хиральных центров молекулы: атома углерода во втором положении. Этот сахар физиологически присутствует в организме человека, участвует в иммунорегуляции [23] и играет другие важные биологические роли, такие как гликозилирование многих белков [24]. Было обнаружено еще одно свойство D-маннозы: она ингибирует бактериальную адгезию к уротелию [25]. Подчеркиваем, что речь идет об экзогенной D-маннозе, т. к. хотя D-манноза представляет собой простой сахар, при введении извне он не метабо-

¹ Communication from the commission to the council and the european parliament. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR). European Commission (2017). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A52017DC0339>.

лизируется в организме человека [25, 26–29]. Фармакокинетические исследования показали, что по крайней мере 90% принятой внутрь D-маннозы эффективно всасывается в верхних отделах кишечника и быстро выводится из кровотока. Период полувыведения в плазме составляет от 30 мин до нескольких часов. Большое количество вещества выводится в неизменном виде с мочой в течение 30–60 мин, остаток выводится в течение следующих 8 ч [25]. За это время не происходит значительного повышения уровня глюкозы в крови, и D-манноза обнаруживается в тканях только в следовых количествах [24, 26–29].

Обоснование использования D-маннозы для профилактики ИМП основано на ее конкурентном ингибировании прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа, экспрессируемых на бактериях [25, 30, 31]. UPEC может адгезироваться и, следовательно, колонизировать уротелий, используя взаимодействие между фимбриями 1-го типа и гликопротеинами, экспрессируемыми эпителиальными клетками [32–35]. Фимбрии 1-го типа обладают сильным сродством к терминальным эпитопам маннозы уроплакина Ia, высокоманнозилированного мембранного белка, который покрывает поверхностные эпителиальные зонтичные клетки мочевыводящих путей [36]. Фимбрии 1-го типа были обнаружены также у других членов семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [14, 37, 38]. Многие из них являются этиологическим фактором рецидивирующих ИМП. Более того, было продемонстрировано, что фимбрии играют ключевую роль и в транслокации *E. coli* через эпителий кишечника [39]. D-манноза может связывать адгезин FimH, который расположен на кончике фимбрии 1-го типа UPEC и является фактором вирулентности бактерии [25, 40]. «Покрывание» участков связывания FimH-адгезина D-маннозой происходит за счет обратимых гидрофобно-гидрофильных взаимодействий (например, водородных связей, сил Ван-дер-Ваальса) без изменения конформации белка [41]. D-манноза может устанавливать до 12 прямых водородных связей с основными и боковыми цепями адгезина FimH [40, 42].

D-манноза не оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект. Это очень положительный момент в свете растущей резистентности бактерий, поскольку применение D-маннозы позволяет избегать селекции устойчивых штаммов уропатогенов. У D-маннозы принципиально иной механизм действия: образование комплекса D-манноза-бактерий способствует вымыванию микроорганизмов во время мочеиспускания, не позволяя им прикрепиться к уротелию и сформировать биопленку, не говоря о персистенции, требующей длительного контакта бактерии с клеткой. Если моча содержит свободную D-маннозу в достаточной концентрации, то адгезин FimH UPEC блокируется, бактерии не могут сцепиться с эпителиальными клетками и вымываются под действием сдвигающих сил из-за потока мочи [43, 44]. Это свойство D-маннозы позволяет рекомендовать ее в качестве неан-

тибактериальных методов профилактики как острых, так и рецидивирующих ИМП [45–51].

Подчеркиваем, что ингибирование адгезии бактерий D-маннозой основано на инертных физических взаимодействиях. Экзогенная D-манноза выводится через мочевыводящие пути в неизменном виде [29, 52], не превращается в гликоген, следовательно, не накапливается в организме [53]. В процессе эволюции *E. coli* выработала особый фактор вирулентности, называемый FimH, в основном ответственный за адгезию бактериальной клетки к уротелию. Свободная D-манноза может связывать фимбрии 1-го типа UPEC, образуя физическую «оболочку», которая не опасна для бактерий, но предотвращает их связывание с уротелием и, следовательно, начало заболевания [54]. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали способность маннозоподобных молекул уменьшать бактериальную нагрузку в мочевыводящих путях в 2 раза и более после 4 внутривезикулярных инстилляций [55].

Американские коллеги провели систематический обзор и метаанализ, который подтвердил, что D-манноза защищает от рецидивирующей ИМП (по сравнению с плацебо) с такой же эффективностью, как и антибиотики. В целом D-манноза хорошо переносится пациентами и имеет минимальные побочные эффекты (в единичных случаях развивалась диарея) [14]. В настоящее время в Великобритании проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование MERIT (D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections) по применению D-маннозы для профилактики обострения хронического цистита с целью получения доказательной базы высокого уровня [56].

В исследование было включено 308 женщин, больных рецидивирующим циститом в стадии обострения, которое было купировано антибактериальной терапией. Затем пациентки были рандомизированы в 3 группы. С целью профилактики рецидива больные 1-й группы получали по 2,0 г D-маннозы ежедневно, 2-й группы – по 50 мг нитрофурантоина ежедневно, а пациентки 3-й группы служили контролем и никакого профилактического лечения не получали. Через 6 мес. оказалось, что в 1-й группе заболевание рецидивировало в 14,6% случаев, а во 2-й – в 20,4%. В 3-й группе более половины (60,8%) женщин отмечали обострение цистита в течение полугода. Исследование показало неоспоримое преимущество профилактического лечения, причем D-манноза оказалась более эффективной, чем нитрофурантоин. Результаты этого исследования позволили Европейскому руководству в 2021 г. включить D-маннозу в перечень рекомендуемых препаратов при лечении рецидивирующего цистита [45]. В ряде других исследований также подтвердилась эффективность D-маннозы при хроническом рецидивирующем цистите [56–58].

В другом исследовании проводился курс лечения по поводу обострения хронического цистита D-маннозой по следующей схеме: пациенты принимали препарат 2 раза в день в течение 3 дней, а затем 1 раз в день

в течение 10 дней. Схема терапии также оказалась высокоэффективной: частота симптомов уменьшилась с высокой степенью достоверности. Продолжение ежедневного приема D-маннозы в течение полугода позволило статистически значимо уменьшить частоту рецидивов ИМП: обострение цистита возникло лишь у 4,5% пациенток, в то время как среди пациенток, отказавшихся от профилактики D-маннозой, заболевание рецидивировало у каждой третьей больной [51].

Также проводилось исследование по оценке эффективности D-маннозы в комплексной терапии у беременных с обострением хронического цистита. В исследовании было включено 40 беременных женщин на сроке до 27 недель. 20 пациенток принимали фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или амоксицилина клавуланат в дозе 875 мг 3 раза в день в течение 5 дней и D-маннозу в интермиттирующем режиме вплоть до родоразрешения, другим 20 больным проводили

монотерапию антибактериальным препаратом. У пациентов, получавших D-маннозу, было зафиксировано шестикратное снижение числа рецидивов по сравнению со 2-й группой [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературы показал высокую эффективность шестимесячного профилактического приема D-маннозы у пациентов с рецидивирующим циститом. Сегодня на рынке существует много биологически активных добавок, содержащих D-маннозу. Также женщинам в постменопаузе с ГУМС наряду с лечением и профилактикой рецидивов ИМП рекомендуется проводить санацию половых путей.



Поступила / Received 12.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / 21.06.2022

Список литературы / References

1. Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внепочечный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(2):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
2. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89–94. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x>.
3. Hardy C.C., Keilich S.R., Harrison A.G., Knight B.E., Baker D.S., Smith P.P. The aging bladder phenotype is not the direct consequence of bladder aging. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(8):2121–2129. <https://doi.org/10.1002/nau.24149>.
4. Hardy C.C., Al-Naggar I.M., Kuo C.-L., Kuchel G.A., Smith P.P. Aging changes in bladder hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels are associated with increasing heterogeneity of adrenergic/mucosal influence on detrusor control in the mouse. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(7):1153–1160. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab070>.
5. Кульчавеня Е.В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 168 с.
Kulchavenya E.V. *Infections and sex: tuberculosis and other infections of the urogenital tract as a cause of sexual dysfunctions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 168 p. (In Russ.)
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Koves S. et al. *EAU guidelines on urological infections*. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands; 2020. 65 p. Available at:

- of urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2020;11:1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509>.
22. Hu X., Shi Y., Zhang P., Miao M., Zhang T., Jiang B. D-Mannose: properties, production, and applications: An overview. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2016;15(4):773–785. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
 23. Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R. et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med.* 2017;23(9):1036–1045. <https://doi.org/10.1038/nm.4375>.
 24. Alton G., Hasilik M., Niehues R., Panneerselvam K., Etchison J.R., Fana F., Freeze H.H. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 1998;8(3):285–295. <https://doi.org/10.1093/glycob/8.3.285>.
 25. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H., Van Gerven N., Slättegård R., Hernalsteens J.-P. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS ONE.* 2008;3(4):e2040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002040>.
 26. Alton G., Kjaergaard S., Etchison J.R., Skovby F., Freeze H.H. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med.* 1997;60(2):127–133. <https://doi.org/10.1006/bmme.1997.2574>.
 27. Durán J.M., Cano M., Peral M.J., Ilundáin A.A. D-mannose transport and metabolism in isolated enterocytes. *Glycobiology.* 2004;14(6):495–500. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwh059>.
 28. Sharma V., Ichikawa M., Freeze H.H. Mannose metabolism: more than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;453(2):220–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.021>.
 29. Wei Z., Huang L., Cui L., Zhu X. Mannose: Good player and assister in pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110420. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110420>.
 30. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):527–537. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.008>.
 31. Schaeffer A.J., Amundsen S.K., Jones J.M. Effect of carbohydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 1980;30(2):531–537. <https://doi.org/10.1128/iai.30.2.531-537.1980>.
 32. Altarac S., Papeš D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.* 2014;113(1):9–10. <https://doi.org/10.1111/bju.12492>.
 33. Zhou G., Mo W.J., Sebbel P., Min G., Neubert T.A., Glockshuber R. et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro fimH binding. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt_22):4095–4103. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.22.4095>.
 34. Cusumano C.K., Pinkner J.S., Han Z., Greene S.E., Ford B.A., Crowley J.R. et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(109):109ra115. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003021>.
 35. Aydin A., Ahmed K., Zaman I., Khan M.S., Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26(6):795–804. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>.
 36. Kalas V., Pinkner J.S., Hannan T.J., Hibbing M.E., Dodson K.W. et al. Evolutionary fine-tuning of conformational ensembles in FimH during host-pathogen interactions. *Sci Adv.* 2017;3(2):e1601944. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601944>.
 37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T., Canonica F., Navarra G., Ernst B. et al. Binding of the bacterial adhesin fimbria to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc.* 2019;141(2):936–944. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b10736>.
 38. Pan Y.T., Xu B., Rice K., Smith S., Jackson R., Elbein A.D. Specificity of the high-mannose recognition site between *Enterobacter cloacae* pili adhesin and HT-29 cell membranes. *Infect Immun.* 1997;65(10):4199–4206. <https://doi.org/10.1128/iai.65.10.4199-4206.1997>.
 39. Jones C.H., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Nicholes A.V., Abraham S.N., Hultgren S.J. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(6):2081–2085. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.6.2081>.
 40. Poole N.M., Green S.I., Rajan A., Vela L.E., Zeng X.-L., Estes M.K., Maresso A.W. Role for FimH in extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion and translocation through the intestinal epithelium. *Infect Immun.* 2017;85(11):e00581–e00587. <https://doi.org/10.1128/IAI.00581-17>.
 41. Mydock-McGrane L.K., Hannan T.J., Janetka J.W. Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(7):711–731. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1331216>.
 42. Ohman L., Magnusson K.E., Stendahl O. Effect of monosaccharides and ethyleneglycol on the interaction between *Escherichia coli* bacteria and Octyl-Sepharose. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B.* 1985;93(2):133–138. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1985.tb02864.x>.
 43. Feenstra T., Thøgersen M.S., Wieser E., Peschel A., Ball M.J., Brandes R. et al. Adhesion of *Escherichia coli* under flow conditions reveals potential novel effects of FimH mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):467–478. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2820-8>.
 44. Ofek I., Goldhar J., Eshdat Y., Sharon N. The importance of mannose specific adhesins (lectins) in infections caused by *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1982;33:61–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6755335/>.
 45. Schwartz D.J., Kalas V., Pinkner J.S., Chen S.L., Spaulding C.N., Dodson K.W., Hultgren S.J. Positively selected FimH residues enhance virulence during urinary tract infection by altering FimH conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(39):15530–15537. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315203110>.
 46. 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. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
 47. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(2):101–103. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
 48. Pugliese D., Acampora A., Porreca A., Schips L., Cindolo L. Effectiveness of a novel oral combination of D-Mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics in the treatment of acute cystitis in women. *Arch Ital Urol Androl.* 2020;92(1):34–38. <https://doi.org/10.4081/aiua.2020.1.34>.
 49. Phé V., Pakzad M., Haslam C., Gonzales G., Curtis C., Porter B. et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurol Urodyn.* 2017;36(7):1770–1775. <https://doi.org/10.1002/nau.23173>.
 50. Parrino B., Schillaci D., Carnevale I., Giovannetti E., Diana P., Cirrincione G., Cascioferro S. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *Eur J Med Chem.* 2019;161:154–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.036>.
 51. Mainini G., Passaro M., Schiattarella A., Franciscis P., Donna M.C.D., Trezza G. Prevention and treatment of cystitis during menopause: efficacy of a nutraceutical containing D-mannose, inulin, cranberry, bearberry, *Olea europaea*, *Orthosiphon* and *Lactobacillus acidophilus*. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(3):130–134. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.99567>.
 52. Domenici L., Monti M., Bracchi C., Giorgini M., Colagiovanni V., Muzii L., Panici P.B. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2920–2925. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424995/>.
 53. Alton G., Hasilik M., Niehues R., Panneerselvam K., Etchison J.R., Fana F., Freeze H.H. Direct manipulation of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 2001;8(3):285–295. <https://doi.org/10.1093/glycob/8.3.285>.
 54. Davis J.A., Freeze H.H. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1528(2–3):116–126. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(01\)00183-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00183-0).
 55. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M., De Genst E., Cools L., Wührer M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol.* 2005;55(2):441–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x>.
 56. Lopez A.I., Kumar A., Planas M.R., Li Y., Nguyen T.V., Cai C. Biofunctionalization of silicone polymers using poly(amidoamine) dendrimers and a mannose derivative for prolonged interference against pathogen colonization. *Biomaterials.* 2011;32(19):4336–4346. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.056>.
 57. Franssen M., Cook J., Robinson J., Williams N., Glogowska M., Yang Y. et al. D-Mannose to prevent Recurrent urinary tract Infections (MERIT): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(1):e037128. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037128>.
 58. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность комбинированной антибактериально-пребиотической терапии в сочетании с D-маннозой у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей. *Урология.* 2019;6(3):38–43. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.6.38-43>.
 59. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Efficacy of combined anti-bacterial-prebiotic therapy in combination with D-mannose in women with uncomplicated lower urinary tract infection. *Urologiya.* 2019;6(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2019.6.38-43>.
 60. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2021;3(3):5–12. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
 61. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya.* 2021;3(3):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
 62. Тетерина Т.А., Ищук М.П., Аполихина И.А. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивирующих циститов у беременных с применением D-маннозы: результаты проспективного рандомизированного клинического исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(9):6–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennyye_podkhody_k_terapii_i_profilaktike_retsidiviruyushchikh_tsistitov_u_beremennykh_s_primene.html.
 63. Тетерина Т.А., Ищук М.П., Аполихина И.А. Modern approaches to the recurrent cystitis treatment and prevention in pregnant women using d-mannose: results of a prospective randomized clinical trial. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(9):6–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremennyye_podkhody_k_terapii_i_profilaktike_retsidiviruyushchikh_tsistitov_u_beremennykh_s_primene.html.

Информация об авторах:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81, лит. А; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urotub@yandex.ru

Трейвиш Любовь Степановна, врач акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; ms.lubov_tr@mail.ru

Телина Елена Владимировна, врач акушер-гинеколог, генеральный директор, Медицинский центр «Авиценна»; 630004, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute; 81, letter A, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Gynecological Department, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina, Obstetrician-Gynecologist, General Director, Medical Center "Avicenna"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630004, Russia; urology-avicenna@mail.ru