

Комментарий

Использование D-маннозы для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у женщин

Silvio Altarac¹ и Dino Papeš²

¹Отделение хирургии и урологии, Центральная больница, Забок,

²Отделение детской хирургии и урологии, Клиническая центральная больница, Загреб, Хорватия

Рецидивирующие ИМП, которые определяются как не менее двух эпизодов ИМП в течение 6 месяцев или трех эпизодов ИМП в течение 1 года, представляют большую проблему для пациентов и приводят к высоким затратам для системы здравоохранения. Существует несколько вариантов профилактики рецидивов ИМП, включая профилактику антибиотиками, профилактику метенамином и местное применение эстрогена. Двумя наиболее часто используемыми стратегиями являются длительная профилактика с применением низких доз антибиотиков и посткоитальная профилактика антибиотиками у женщин, у которых ИМП связаны с половым актом. Масштабные обзоры показали, что антибиотикопрофилактика продолжительностью от 6 до 12 месяцев (или дольше) значительно снижает число клинических рецидивов у женщин с рецидивирующими ИМП, однако нет единого мнения о том, когда следует начинать профилактику, как долго она должна продолжаться, какую дозу антибиотиков и в каком режиме следует назначать.

Несколько режимов профилактической антибиотикотерапии могут использоваться с одинаковой эффективностью. Наиболее часто назначаемыми режимами лечения являются триметоприм-сульфаметоксазол (или только триметоприм), нитрофурантоин, цефалексин и фторхинолоны в течение 6 месяцев, при этом дозировка составляет четверть обычной суточной дозы. Недостатками долгосрочной антибиотикопрофилактики являются возможные побочные (хотя и редкие) реакции, стоимость терапии и повышение резистентности бактерий к антибиотикам; поэтому альтернативные профилактические средства, такие как клюквенный сок и пробиотики, изучаются должным образом. Одним из таких веществ является D-манноза, которая обычно присутствует в метаболизме человека и играет важную роль, особенно в гликозилировании некоторых белков. Предполагаемый механизм действия – ингибирование бактериальной адгезии к уротелиальным клеткам. Эксперименты *in vitro* показали, что D-манноза связывает и блокирует адгезин FimH, который расположен на конце фимбрии типа I кишечных бактерий. Во время бактериальной колонизации, FimH связывается с углеводсодержащими гликопротеиновыми рецепторами в эпителии мочевыводящих путей. Ввиду структурного сходства с активным центром уротелиальных гликопротеиновых рецепторов D-манноза действует как конкурентный ингибитор бактериальной адгезии; при достаточной концентрации в моче D-манноза вызывает насыщение адгезинов FimH и препятствует связыванию бактерий с уротелиальными рецепторами. Снижение уровней бактериурии было подтверждено не только в условиях *in vitro*, но и в условиях *in vivo* при моделировании ИМП у животных [1]. Аналогичный механизм антиадгезивного эффекта был предложен для мукопротеина Тамма-Хорсфалла. Маннозосодержащие боковые цепи белка связывают бактерии и облегчают их выведение [2].

Важно отметить, что антиадгезивный эффект маннозы зависит от конфигурации молекулы. Только D-изомер и α -аномер (α -D-манноза) могут связывать и блокировать адгезин FimH. Другие углеводы оказывают незначительное антиадгезионное действие или не оказывают никакого антиадгезионного действия [3].

Порошок D-маннозы в течение некоторого времени применялся для лечения ИМП у лошадей, кошек и собак. Его эффективность не была подтверждена в более крупных исследованиях, но *in vitro* было показано, что местное применение D-маннозы снижает адгезию *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus zooepidemicus* (важные причины бесплодия у кобыл) к клеткам эпителия эндометрия у кобыл [4]. Кроме того, D-манноза широко доступна в качестве пищевой добавки и используется для профилактики ИМП у человека, однако клинические исследования применения D-маннозы не проводились; поэтому в 2012 году, получив одобрение Совета по этике, мы провели клиническое исследование, в котором приняли участие 308 женщин старше 18 лет с острыми ИМП и рецидивами ИМП в анамнезе [5]. Мы не включали пациенток с аномалиями мочевыводящих путей, интерстициальным циститом или диабетом, а также беременных или получающих гормональную терапию/контрацепцию. Основным критерием оценки результатов исследования являлось уменьшение числа случаев подтвержденной микробиологическими методами ИМП.

После начального лечения острой ИМП антибиотиками (ципрофлоксацин по 500 мг два раза в день в течение 1 недели) пациентки были случайным образом распределены в три равные группы. Первая группа получала в качестве профилактики 2 г порошка D-маннозы ежедневно в течение 6 месяцев, вторая группа получала в качестве профилактики 50 мг нитрофурантоина один раз в день, а третья группа не получала профилактического лечения. В течение 6-месячного периода исследования у 98 пациенток (32%) отмечались рецидивы ИМП. Частота рецидивов ИМП была значимо выше в группе, которая не получала профилактического лечения (60%), по сравнению с группами, получавшими D-маннозу (15%) и нитрофурантоин (20%); в двух последних группах результаты существенно не отличались. Риск возникновения рецидивов ИМП был значительно выше в группе без профилактики, по сравнению с группами, получавшими активное профилактическое лечение (относительный риск 0,24 и 0,34). Также мы обнаружили, что у пациентов, получавших D-маннозу, был отмечен значительно более низкий риск побочных эффектов по сравнению с пациентками в группе нитрофурантоина, хотя нитрофурантоин в целом хорошо переносился. У пациенток, которые принимали D-маннозу, эпизоды диареи были единственным побочным эффектом и отмечались у 8% пациенток, но они не требовали прекращения профилактического лечения. Степень соблюдения пациентками режима лечения (оценивалось на основании регистрации приема профилактического препарата в самостоятельно заполняемой пациентками анкете) была очень высокой, при этом различия между пациентками, принимающими нитрофурантоин или D-маннозу, отсутствовали.

Результаты этого исследования показывают, что D-манноза может быть эффективным профилактическим средством в выбранной популяции; тем не менее, для подтверждения результатов нашего исследования, безусловно, потребуются дополнительные исследования, особенно, принимая во внимание предшествующий опыт использования препаратов клюквы в профилактике ИМП. Как и в случае D-маннозы, во многих исследованиях *in vitro* было доказано, что клюква ингибирует бактериальную адгезию к уротелиальным клеткам, но в клинической практике были получены другие результаты. Польза препаратов клюквы при профилактике рецидивов ИМП не была должным образом установлена, хотя они все еще широко используются и назначаются пациентам. В последнем обзоре Кокрейновской базы данных был сделан вывод о том, что препараты клюквы в настоящее время не могут быть рекомендованы для профилактики

рецидивов ИМП [6], не смотря на то, что было проведено множество исследований хорошего качества, которые четко показали их эффективность у отдельных пациентов. Возможная причина такого заключения и противоречивых результатов клинических исследований заключается в том, что во многих из них использовались различные препараты клюквы (порошок, сок, капсулы) без четко определённой активности, дозировки и содержания активного вещества, что является известной проблемой для натуральных пищевых добавок. Чтобы избежать таких проблем с D-маннозой, в дальнейшем необходимо провести фармакокинетические исследования для определения точной дозы и оптимального режима для D-маннозы. Мы считаем, что D-манноза может быть полезным средством для предотвращения рецидивов ИМП, но для подтверждения нашей точки зрения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Конфликты интересов

Не заявлены.

Список использованной литературы

- 1 Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983; 11: 97-102
- 2 Bates JM, Raffi HM, Prasad K et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65: 791-7
- 3 Bouckaert J, Berglund J, Schembri M et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2005; 55: 441-55
- 4 King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium *in vitro*. *Am J Vet Res* 2000; 61: 446-9
- 5 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* 2013; [Epub ahead of print]
- 6 Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD001321

Корреспонденцию направлять: Silvio Altarac, Отделение хирургии и урологии, Центральная больница, 49210, Забок, Хорватия.

Электронная почта: silvio.altarac@vip.hr