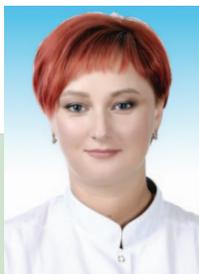


Острый и рецидивирующий цистит: современные клинические рекомендации EAU и ROU в практике врача-уролога



А.В. Царева
Врач-уролог, к.м.н., руководитель урологической группы
Международного медицинского центра «МультиКлиник» (г. Томск)

Анна Викторовна Царева, врач-уролог, к.м.н., руководитель урологической группы Международного медицинского центра «МультиКлиник» г. Томск рассказала программе

«Час с ведущим урологом» о современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекций мочевых путей (ИМП).

Мировая и отечественная статистика ИМП

ИМП — наиболее распространенная группа урологических заболеваний. Порядка 40–50 % женщин сталкиваются хотя бы с одним эпизодом в течение жизни, а треть переносят первый эпизод острого цистита до 24 лет. Особенностью данной группы заболеваний является высокая чувствительность клинических симптомов. Интенсивность болевого симптома, выраженность дизурии крайне дезадаптирует пациенток в социально-бытовой и сексуальной жизни.

В масштабах государства проблема инфекций органов мочевыделительной системы важна в клиничко-экономическом аспекте – в частности из-за ИМП в США происходит более 7 млн визитов к врачам ежегодно, включая 2 млн визитов только по поводу цистита. Порядка 15% всех антибиотиков выписывается именно по поводу ИМП. В Европе затраты на лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, оцениваются в €1,5 млрд ежегодно, а в США — более чем в \$5,2 млрд [1, 2].

В настоящее время все ИМП принято делить на осложненные и неосложненные. Критериями разделения являются особенности иммунного статуса пациентки, наличие у нее хронических очагов инфекции, дренажей и инородных тел в органах мочевыделительной системы, сопутствующих заболеваний.

Около 60% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом [3, 4]. Заболеваемость острым циститом в России составляет 26–36 млн случаев в год — это 0,5–0,7 эпизода на одну женщину ежегодно. В течение жизни женщины наиболее вероятно развитие ИМП в активный репродуктивный период и перименопаузе. Рецидивирующим циститом страдают порядка 10% женщин.

В настоящее время главными диагностическими критериями инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы являются клинические проявления – дизурия для нижних мочевых путей, гипертермия и боль в поясничной области для верхних мочевых путей. Данные клинические состояния требуют дифференцирования от бессимптомной бактериурии, которая согласно рекомендациям IDSA 2019 г, определяется как присутствие в средней порции мочи, собранной двукратно через 24 часа для женщин и однократно для мужчин, 1 или более видов бактерий по данным бактериологического исследования мочи в количестве более 105 КОЕ/мл вне зависимости от уровня лейкоцитурии при отсутствии признаков и/или клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы.

Диагностические опции ИМП

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, в процессе клинической диагностики острого цистита оцениваются следующие симптомы [5]:

- рези и жжение при мочеиспускании;
- частые болезненные мочеиспускания малыми порциями;
- ноктурия;
- императивные и ложные позывы к мочеиспусканию;
- боль в надлонной области;
- мутная, с неприятным запахом моча;
- гематурия.

Вышеперечисленные симптомы должны непосредственно сопровождать акт мочеиспускания. Появление же зуда, жжения и дискомфорта вне акта мочеиспускания (до или после), наличие у пациентки влагалищных выделений требует проведения дополнительной диагностики патологических процессов влагалища и/или постменопаузального генитоуринарного синдрома.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), диагностика ■

неосложненного цистита у женщин без других факторов риска основана на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания. Облегчить работу врача помогает *опросник симптомов острого цистита ACSS*.

Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать тест-полоски для выявления повышенного уровня лейкоцитарной эстеразы и положительного нитритового теста мочи. Бактериологическое исследование мочи не рекомендуется при остром неосложненном цистите.

В отечественных рекомендациях также указано, что посев мочи рекомендуется при подозрении на острый пиелонефрит, у пациенток с атипичными, персистирующими или рецидивирующими симптомами, при осложненном или рецидивирующем цистите и у беременных. Определена важность бактериологического исследования влагалищного отделяемого для выявления уропатогенов и исключения инфекций, передающихся половым путем.

Современные рекомендации ограничивают широкое применение инструментальных методов диагностики вследствие их малой диагностической ценности при остром и рецидивирующем цистите. Женщинам до 40 лет не рекомендуется рутинное проведение УЗИ почек, мочевого пузыря и/или цистоскопии. Исключение составляют случаи дифференциальной диагностики мочекаменной болезни, обструкции мочевых путей, интерстициального цистита или уротелиального рака. Пациенткам старше 40 лет УЗИ мочевого пузыря рекомендуется для исключения злокачественных новообразований, камней предпузырного или интрамурального отдела мочеоточника, наличия остаточной мочи, при пролапсе тазовых органов и нейрогенных расстройствах мочеиспускания.

Цистоскопия с биопсией назначается при макрогематурии, подозрении на новообразования или туберкулез мочевого пузыря, а также в исследовательских целях.

Урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи выполняется при нарушении мочеиспускания, особенно на фоне отсутствия эффекта от проводимого лечения, впрочем, Анна Викторовна отметила, что при рецидивирующем цистите рекомендовала бы ее всем пациенткам независимо от возраста.

В ФКР 2020 г. четко сформулированы показания к госпитализации при остром цистите. При выявлении макрогематурии, в случае тяжелого состояния пациентки, особенно с декомпенсированным сахарным диабетом, иммунодефицитом любой этиологии, выраженной недостаточностью кровообращения и так далее; при осложненном цистите, на фоне неадекватно функционирующего цистостомического

дренажа и при неэффективности лечения, невозможности проведения адекватной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.

Терапия выбора ИМП

Целями лечения острого цистита, согласно рекомендациям Европейской группы по лечению инфекций мочевой системы ESIU, является быстрое устранение клинических симптомов заболевания и достижение длительного безрецидивного периода. Отмечается необходимость максимальной рационализации антибактериальной терапии острого и рецидивирующего цистита с целью сдерживания антибиотикорезистентности.

Следить за параметрами антибиотикорезистентности помогают результаты масштабных исследований, в частности ДАРМИС-2018 [6]. Наблюдается рост резистентности микроорганизмов, среди которых *E. Coli* и *K. pneumoniae*. Также серьезным фактором выступает суперинфекция *S. difficile*.

На сегодня выделяется целый ряд проблемных антибиотиков, в числе которых фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения, аминопенициллины. Из рекомендаций ЕАУ по лечению острого цистита с 2019 года фторхинолоны удалены.

Согласно требованиям всех современных рекомендаций по лечению неосложненной ИМП установленный диагноз «острый цистит» требует назначения эмпирической антибактериальной терапии преимущественно короткими курсами. Анна Викторовна подчеркнула при этом, что для назначения антибиотика при подозрении на неосложненную ИМП, в соответствии с рекомендациями ВОЗ по сдерживанию антибактериальной устойчивости, необходима тщательная клиническая диагностика и лабораторно подтвержденная лейкоцитурия. В отечественных клинических рекомендациях в качестве терапии выбора при остром цистите указаны фосфомицин 3 г внутрь / фуразидин 100 мг 3 раза в день 5 дней / нитрофурантоин 50 мг 4 раза в день 7 дней.

Фосфомицин — антибиотик широкого спектра действия, производное фосфоновой кислоты. Механизм его действия бактерицидный, активен преимущественно в отношении грамотрицательных возбудителей. Не связывается с белками плазмы и не метаболизируется, до 95% активного вещества выводится с мочой в неизменном виде. Это делает фосфомицин «идеальным» антибиотиком, применяемым при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря. Фосфомицин известен с конца ■

1960-х годов, однако приобретенная резистентность к нему граммотрицательных микроорганизмов, особенно *E. coli*, встречается и сегодня редко. К тому же он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами. Среди встречающихся побочных эффектов диарея, тошнота и абдоминальные боли, однако выявляются они относительно редко. Применение комбинации фосфомицина 3 г и лактулозы 1,5 г – препарата «Экофомурал» показывает лучшую терапевтическую переносимость и препятствует развитию антибиотик-ассоциированной диареи.

Федеральное агентство по контролю за медикаментами, косметическими средствами и пищевыми продуктами США (FDA) включило фосфомицина трометамол в категорию В, поэтому при необходимости препарат можно назначать беременным.

В последнее время предлагаются разные варианты неантибактериального лечения неосложненных ИМП. Сравнивалась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и антибактериальная терапия. Проводимое сравнительное исследование ибупрофена и ципрофлоксацина показало сопоставимую клиническую эффективность к 4 дню лечения [7]. Интересно, что вторичное лечение антибиотиками понадобилось 36 пациенткам из группы ибупрофена и 33 из группы ципрофлоксацина, т.е. этот показатель в однородных группах существенно не отличался.

Различные исследования подтверждают клиническую эффективность применения препаратов растительного происхождения для лечения неосложненной ИМП. Проведенное в 2018 г. двойное-слепое контролируемое, рандомизированное многоцентровое международное клиническое исследование третьей фазы CanUTI-7 отметило в результате высокую клиническую эффективность монотерапии острого цистита комбинированным препаратом, содержащего корень любистока, листья розмарина и траву золототысячника. Развитие острого пиелонефрита зафиксировано в 1,5% случаев.

В качестве опции для обезболивания при дизурии, вызванной острым циститом, может приниматься уроанальгетик феназопиридин. В сочетании с антибиотиком он показывает снижение частоты мочеиспускания на 89% и уменьшение боли при мочеиспускании на 91%.

Доктор отметила, что в отечественных рекомендациях «Цистит бактериальный у взрослых» в качестве домашних средств облегчения симптомов цистита упоминаются грелки и сидячие ванны — меры, которые она, как специалист, считает неприемлемыми.

Анна Викторовна отметила, что представленные возможности относительно эффективного лечения пациенток с неосложненной ИМП требуют более масштабных исследований. В настоящее время степень доказательности их эффективности крайне низка, что не позволяет указать данные варианты лечения острого цистита в клинических рекомендациях разного уровня.

Рецидивирующая ИМП

Рецидивирующим считается цистит, при котором наблюдается два или более обострений, подтвержденных клинически и лабораторно, за шесть месяцев или три или более обострений в течение года. После первого эпизода ИМП в течение 6 месяцев у 20–27% женщин возникает рецидив, а в течение первых 8 месяцев — у 40%. В среднем до 10–12% женщин постоянно сталкиваются с рецидивами цистита. На практике, как отметила Анна Викторовна, пациентка в среднем испытывает от 4 до 8 рецидивов в год. Рецидивирующий цистит — самое частое заболевание, определяющее наличие дисфункции тазовых органов у женщин [9].

Выделяется ряд факторов, увеличивающих вероятность возникновения рецидивирующего цистита:

- Анатомические изменения в органах мочевыделительной системы: дистопия наружного отверстия уретры (вагинализация), дивертикулы уретры, инфравезикальная обструкция.
- Хроническая задержка мочеиспускания (пролапс гениталий, нейрогенные дисфункции нижних мочевыводящих путей).
- Активное сексуальное поведение.
- Использование диафрагм и спермицидов.
- Видовое или концентрационное изменение нормальной микрофлоры: частые курсы антибиотикотерапии, постменопаузальная альтерация вагинальной флоры.
- Беременность.
- Отягощенный семейный анамнез по ИМП.

Рецидив или реинфекция?

Важно разделять рецидив и реинфекцию. В первом случае эпизод остро инфекционно-воспалительного процесса вызывается тем же самым микроорганизмом ■

несмотря на проведенную антибактериальную терапию менее чем через две недели. Реинфекция может быть вызвана и другим уропатогеном. Для рецидивов характерны персистенция и снижение иммунного ответа макроорганизма на фоне факторов вирулентности микроорганизма. Реинфекция вызвана предыдущими изолированными бактериями после отрицательного бактериального посева мочи, для нее характерен адекватный период времени между инфекциями: более двух недель. В случае рецидива рекомендуется дообследование урологом для выявления факторов осложненной рецидивирующей ИМП. В случае реинфекции — дообследование гинекологом пациентки и урологом ее партнера с целью выявления и изоляции источника инфекции.

Причинами рецидивов со стороны макроорганизма могут выступать анатомические и функциональные нарушения уретры и уретелия, несостоятельность мукозального иммунитета, а также персистенция возбудителей. Со стороны микроорганизма — резистентность, вирулентность, патогенность, модулирование врожденного иммунного ответа слизистых, а также создание внутриклеточных бактериальных сообществ.

Как известно, микрофлора интроитуса и дистального отдела уретры идентична у 80% больных. В 75–90% случаев половой акт является причиной развития ИМП у сексуально активных женщин. Не менее важную функцию играет и микрофлора кишки как резервуар уропатогенов, но и как защитный фактор от потенциальной возможности вызывать ИМП. Главной задачей врача в случае рецидивирующей ИМП является поиск источника рецидивирования ИМП и модулирующее воздействие на него [10–12].

В здоровом влагалище нет проблем с нарушением микрофлоры, так как оно является самоорганизующейся средой, где активна колонизационная резистентность генитального тракта. Стабильность состава нормальной микрофлоры предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами и/или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов. Лактобактерии конкурентно связываются с эпителиальными клетками слизистой оболочки влагалища, препятствуя адгезии бактерий и грибов [13]. К сожалению, у пациенток с рецидивирующей ИМП в результате многократно проводимой не всегда рациональной антибиотикотерапии уровень лактобактерий зачастую резко снижен.

Для выявления типа и источника бактериурии у пациенток с рецидивирующими ИМП проводятся:

- Двукратное бактериологическое исследование мочи.
- Бактериологическое исследования соскобов из цервикального канала, преддверия влагалища и уретры. Исследование видовой и количественной структуры влагалищной микрофлоры (бактериологическое исследование отделяемого влагалища, Фемофлор 17).
- Бактериологическое исследование кишечной микробиоты пациентки
- Обследование партнера на предмет наличия значимой бактериоспермии – исследование видовой и количественной структуры микрофлоры секрета простаты/эякулята (бактериологическое исследование, Андрофлор).

Лечение ИМП: методы дозволенного

Обострения рецидивирующего цистита, согласно отечественным клиническим рекомендациям, лечатся по следующей схеме: фосфомицина трометамол 3 г однократно каждые 10 дней в течение трех месяцев или фуразидина калиевая соль в сочетании с магния карбонатом основным по 100 мг 2 раза в день 7 дней, в зависимости от результатов бактериологического анализа мочи и чувствительности к антибиотикам. В свою очередь, Американская урологическая ассоциация отмечает, что срок антибактериальной терапии не должен превышать 7 дней и в некоторых случаях возможна рекомендация самостоятельной инициации антибиотикотерапии пациенткой.

Анна Викторовна подчеркнула, что лечения острого эпизода цистита обычно недостаточно и должна приниматься во внимание вероятность развития рецидивов.

Для неспецифической профилактики рецидивов ИМП клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов предписывают употребление большого количества жидкости (более 1,5л в сутки), принудительное мочеиспускание сразу после полового акта, отказ от использования спермицидов и диафрагм в качестве методов контрацепции, определенные ежедневные гигиенические мероприятия.

Женщинам в постменопаузальном периоде рекомендуется местная заместительная гормональная терапия. Высокая противорецидивная эффективность доказана для иммуноактивной профилактики ИМП (ОМ-89). Также в список рекомендаций включены D-манноза, пробиотики, препараты клюквы, упоминаются эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислотой, Данные опции в настоящий момент активно изучаются, накапливается клинический опыт их использования и вероятно, мы в ближайшее время получим новые данные по эффективности их применения у пациенток с рецидивирующей ИМП. ■

Отмечено, что посткоитальная антибактериальная профилактика рецидивов может использоваться только в случае безуспешности профилактических мер без использования антибиотиков.

Российские клинические рекомендации четко прописывают отказ от постоянного режима антибиотикопрофилактики. Данный вид терапии доказал увеличения риска развития очередного рецидива ИМП за счет усугубления дисбиоза кишечника и влагалища помимо значительного отрицательного вклада в проблему антибиотикорезистентности уропатогенов. В список мер для профилактики рецидивов ФКР включают также терапию бактериофагами.

Наиболее перспективными считаются неантимикробные варианты противорецидивной профилактической тактики при РИМП. Одним из таких направлений является D-манноза – моносахарид, который быстро всасывается и через 30 минут достигает периферических органов, практически не метаболизируются в организме человека, не влияет на углеводный обмен, выводится в неизменном виде с мочой. Экскретируясь в мочу, связывается с адгезинами уропатогенной кишечной палочки и других уропатогенов, препятствуя их адгезии и развитию инфекционно-воспалительного процесса в уретелии [14]. Комбинация двух метабиотиков D-манноза и инулина в высокой суточной дозе 1,5 г, представленные в БАДе «Экоцистин», помимо эффективной блокады адгезии уропатогена достоверно модулирует кишечную микробиоту, увеличивая концентрацию полезных бифидобактерий и неуропатогенных видов *E.coli* [15].

В завершении Анна Викторовна выделила несколько аспектов, которые по-прежнему требует дополнительного прояснения. Это вирусные циститы, хирургические методы коррекции рецидивирующих ИМП (транспозиция наружного отверстия уретры и введение парауретрально объемобразующих препаратов), а также лейкоплакия мочевого пузыря как причина рецидивирующих ИМП. ■

Источники:

1. *EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2002–2007*
2. *Grabe M. et al., EAU Guidelines on Urological Infections, 2015*
3. Лоран О.Б., 1999
4. *Hooton T.M. et al., N Eng J Med, 1997*
5. ФКР «Острый цистит» МЗ РФ, 2020
6. Палагин И.С. и соавт., МАКМАХ, 2019
7. *Bleidorn J. et al., BMC Medicine, 2010*
8. *Wagenlehner F. et al., Urol Int, 2018*
9. *Foxman B. et al., J Clin Epid, 2001*
10. *Sunford, 1975*
11. *Nicolle et al., 1982*
12. *Naber, 2008*
13. *Coudeyras S. et al., Dis Obstet Gynecol, 2008*
14. *Зайцев А.В. и соавт., М., 2017*
15. *Kranjcec B. et al., W J Urol, 2013*