Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых» (2019) (Перепанова Т. С.)

Цистит — инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке.

Бактериальный цистит относят к неосложненным ИМП у пациентов, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и без структурных изменений в почках или мочевыводящих путях (МВП), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

Рецидивирующий цистит – 2 обострения за 6 мес. или 3 обострения за 1 год.

Анатомические особенности, предрасполагающие восходящему инфицированию мочевого пузыря у женщин:
• короткая и широкая уретра;
• близкое расположение уретры к естественным очагам инфекции;
• гипермобильность дистального отдела уретры.

Палагин И.С. с соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2):134-146
Среди всех возбудителей ИМП *E.coli* встречается в ~ 70% случаев.
Чувствительность изолятов *E.coli*, выделенных от взрослых с внебольничными ИМП к:
•ципрофлоксацину – 60,4%;
•ампициллину – 42,1%;
•нитрофурантоину – 97,9%;
•фосфомицину – 98,4%;
•цефиксиму – 69,8%.
Частота продукции БЛРС – 26,8%, НИМП – 19,2%, ОИМП – 32,9%.

ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ СОБЫТИЙ ПРИ ПОПАДАНИИ *E. COLI* В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

I. Воспалительная реакция слизистой мочевого пузыря с удалением микроорганизмов

Колонизация *E. coli*
↓
Адгезия (фимбрии, сидерофоры, адгезин)
↓
Инвазия, освобождение микробных факторов вирулентности
↓

Активация клеток уротелия
↓
Паттерн-распознающий рецептор (PRR) распознает PAMP (неспецифические, невариабельные структуры микроорганизмов, общие для разных патогенов)
↓
TLR4 рецепторы дают трансмембранный сигнал
↓
Освобождение медиаторов воспаления, иммунитета, дифференцировки клеток Il-1, Il-6, Il-8 и др.
↓
Рекрутирование нейтрофилов
↓
Клиренс бактерий → очищение

Общая длительность процесса 6-8 дней.

II. Рецидивирующая инфекция

Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, and Scott J. Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015 May ; 13(5): 269–284. doi:10.1038/nrmicro3432

Обходя защиту хозяина уропатогенные *E. coli* (UPEC) размножаются в цитоплазме и формируют внутриклеточные бактериальные сообщества (ВБС)
↓
Клетка полностью заполняется и гибнет
↓
В защитном слое слизистой оболочки образуются дефекты
↓
Планктонные формы *E. coli* проникают в переходный слой
↓
Формируются покоящиеся внутриклеточные резервуары (QIR) – очаги для рецидивов инфекции:

- α-гемолизин способствует лизису клеток хозяина, эпителиальной эксфолиации, открывая пути к формированию новых QIR
- цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF-1) → ремоделирование клеток хозяина
- изменение формы (филаменты) → уклонение от нейтрофилов

Наряду с этим происходит экспрессия пиелонефрит-ассоциированных P-пилей, адгезин которых взаимодействует с TLR4, модулируя местный иммунный секреторный ответ, предотвращая опсонизацию и очищение UPEC.

III. Бессимптомное носительство (асимптоматическая бактериурия)

Наличие микробов в моче при отсутствии иммунного ответа. В большинстве случаев лечения не требует.

ДИАГНОСТИКА ЦИСТИТА

Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых», 2019

Симптомы:

• частое болезненное мочеиспускание малыми порциями мочи;
• рези, жжение при мочеиспускании;
• боль над лоном;
• императивные позывы к мочеиспусканию;
• иногда ложные позывы на мочеиспускание;
• примесь крови в моче (особенно в последней порции);
• отсутствие зуда и обильных влагалищных выделений.

Анамнез:

• наличие цистита у матери;
• связь обострения цистита с половым актом, с переохлаждением ног;
• наличие сопутствующих заболеваний (СД);
• необходимо выяснить не было ли каких-либо симптомов со стороны мочеиспускания за 4 недели до обращения.

Шкала симптомов острого цистита ACSS

Применяется для оценки выраженности симптомов, их влияния на качество жизни у женщин с инфекцией нижних МП, а также мониторинга эффективности проводимой терапии в динамике. Пороговое значение 6 баллов при оценке характерных симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования о. цистита

Анализ мочи

При остром неосложненном цистите ОАМ не обладает высокой диагностической ценностью. Диагностически значимы:

• кол-во лейкоцитов - >10/мм^3 при микроскопии осадка мочи,
• ↑ кол-ва бактерий;
• эритроцитурия.

Альтернатива – тест-полоски на нитриты и лейкоцитарную эстеразу.

Рекомендуется всем пациентам при осложненном или рецидивирующем цистите.

Colgan R, Williams M.Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. Am Fam Physician. 2011 Oct 1;84(7):771-6. Review
Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. Future Microbiol. 2017 Mar;12:239-246.

Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28:1–13.

Культуральное исследование (посев) мочи

• При остром неосложненном цистите: подозрение на пиелонефрит, сохранении симптомов или их повторе через 4 недели после окончания лечения, атипичных симптомах, у беременных и мужчин с симптомами инфекции нижних МП.

• При осложненном или рецидивирующем цистите у пациентов с типичными симптомами микробное число 10^3 - 10^4 КОЕ/мл может быть приемлемым, если выделена монокультура. Для посева мочи анализ средней порции утренней мочи необходимо исследовать немедленно, если это невозможно, то мочу необходимо хранить при температуре +2 +8˚.

ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Женщинам с обострениями цистита после полового акта рекомендуется выполнять микробиологическое (культуральное) исследование из влагалища на анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Инструментальные методы диагностики

• Не рекомендуется рутинное проведение расширенного обследования (УЗИ, цистоскопия).
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)
• УЗИ мочевого пузыря и цистоскопия – женщинам с рецидивирующим циститом старше 40 лет с факторами риска МКБ, интерстициального цистита и рака мочевого пузыря.
• При подозрении на восходящую инфекцию (t>38С, боли в поясничной области и/или при пальпации почек) – УЗИ и/или КТ почек.

«Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей-2 изд.исп, и доп/ под общ.ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой.- М.:Литтерра-2012.стр.303-318
Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых» от 2019 года.

• Урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи – пациентам при рецидивах заболевания и отсутствии эффекта от терапии.

Chapple CR. Is a voiding diary really necessary in 2014? Eur Urol. 2014 Aug;66 (2):301-2. doi:10.1016/j.eururo.2014.05.001. Epub 2014 May 15.

Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28:1–13.

ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА

Цели лечения:
• о. цистита – достижение длительного клинического результата;
• рецидивирующего цистита – улучшение качества жизни, профилактика рецидивов, профилактика и лечение осложнений.

Антимикробная терапия

Острый неосложненный цистит

Рекомендуются:
• ЛП 1-го выбора – фосфомицина трометамол 3 г однократно (курс 1 день);
• фуразидина или нитрофурантоина;
• при непереносимости ЛП 1-й линии – цефиксим по 400 мг/сут, 5 дней.

Не рекомендуется:
• назначение АБ группы хинолонов (↑ резистентность, ↑ риск Clostridium difficile-ассоциированного колита, много НЯ);
• ампициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол (↑ резистентность).

Рецидивирующий цистит

Рекомендуется:
• фосфомицина трометамол 3 г 1 раз через 10 дней в течение 3-х мес. для лечения и профилактики обострений.

Противорецидивная терапия

• Вне обострения - инстилляции протектора вязкоэластичного стерильного для слизистой мочевого пузыря, содержащего гиалуроновую кислоту.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

• При частых рецидивах бактериального цистита – иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий E. coli по 1 капс/сут в течение 3-х мес.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Costantini E. et al. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuril®).Urol Int. 2013;91(1):81-8. doi: 10.1159/000345047. Epub 2013 Mar 13.
Ivanov D, Abramov-Sommariva D. et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). Clinical Phytoscience. 2015;1:7. doi:10.1186/s40816-015-0008-x.
Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых» от 2019 года.

Эффективный бактериальный экстракт должен стимулировать иммунную систему хозяина к выработке АТ и цитокинов.

\

Уро-Ваксом®

Оральный иммуномодулятор Уро-Ваксом® - экстракт 18 серотипов уропатогенных *E. coli,* убитых нагреванием. Стимулирует специфический и неспецифический иммунный ответ за счет ↑ количества нейтрофилов, фагоцитоза макрофагов, активации дендритных клеток, стимуляции Т и В лимфоцитов и увеличения содержания иммуноглобулина А (IgA), в том числе, в моче.
Форма выпуска: капсулы по 6 мг, содержащие лиофилизированный бактериальный лизат *E. coli., 30 и 90 капсул в упаковке.*
Механизм действия: запуск стимуляции клеток иммунной системы в зоне Пейеровых бляшек ЖКТ → активация Т- и В-лимфоцитов → их циркуляция по сосудам → продукция защитных секреторных IgA на уровне МВП.

Gilbart J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections – The Place of Immuno-prophylaxis. Eur Urol Rev, 2011; 6 (2):114-9.
1. При приеме Уро-Ваксома® значительно ↑ уровни сывороточных IgA и IgG ко всем 18 антигенам E. coli по сравнению с контрольной группой.
2. IgG и IgA, образовавшиеся во время приема Уро-Ваксома®, проявляли перекрестную активность в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП.
Таким оборазом, Уро-Ваксом® способен стимулировать иммунную систему хозяина посредством активации дендритных клеток, полученных из моноцитов, для продуцирования антител и цитокинов. Это активирует врожденный иммунитет и фагоцитоз в Пейеровых бляшках через патоген-распознающие рецепторы (PPR), далее это вызывает поляризацию Т клеток -хелперов CD4, и продукцию поликлональныхIgG и IgA, и, как было показано, в модели на мышах ведёт к уменьшению гистопатологических симптомов воспаления в мочевом пузыре.

Schulman CC et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. J Urol 1993; 150:917–921
Применение препарата Уро-Ваксом® сокращает необходимость назначения АБ в 2 раза через 6 месяцев лечения и ↑ иммунную защиту организма с целью профилактики рецидивирующего цистита.

Naber KG et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents, 2009; 33(2):111-9.
• Уро-Ваксом® обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с плацебо.
• Позволяет значительно повысить иммунную защиту пациента против рецидивирующей ИМП

Лоран О.Б. и соавт. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей (FLORA). Урология. 2015. № 4. С. 12–18. ро-Ваксом назначался пациенткам с рецидивом ИМП совместно с Цефоралом Солютаб в среднем 8 дней,

в последующем продолжена терапия Уро-Ваксомом в среднем до 95 дней. Через 6 месяцев после проведённого лечения число рецидивов снизилось на 93% по сравнению с исходным уровнем.
•Способствует ↓ количества обострений РИМП на 93%.

Popa G. et al. Rezidivierende Harnwegsinfektionen in der Postmenopause. Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit E. Coli-fraktionen. Munch med Wschr 1996; 138: 713–716.
Уро-Ваксом® ↓ частоту рецидивов ИМП в постменопаузе на 65% по сравнению с 6-месячным периодом до исследования.

Исследование эффективности препарата Уро-Ваксом® у женщин с РИМП (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, 2012-2015 гг.)

В течение 3-х месяцев обследовались и получали лечение 2 группы пациенток с рецидивирующими ИМП:
• 30 пациенткам был назначен Уро-Ваксом® по 1 капс. утром натощак;
• 30 пациенткам – АБ.

Результаты лечения препаратом Уро-Ваксом®:
• До начала лечения среднее число эпизодов обострения было 4,9, после лечения препаратом Уро-Ваксом® – 1,8.
• Положительный бактериологический результат (эрадикация возбудителя или снижение микробного числа в моче) в группе иммунотерапии через 1 и 3 месяца был достигнут в 96,7% и 73,3% случаев соответственно.
• В конце суммарного периода наблюдения в 6 месяцев положительный бактериологический результат сохранялся на том же уровне, что и через 3 месяца после курса Уро-Ваксома® - 73,7%, тогда как в группе АБ-терапии - ↓ до 50%. При этом показатели гуморального иммунитета, изначально значительно сниженные у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей, достигали нормальных значений спустя месяц терапии Уро-Ваксомом и сохранялись в пределах этих значений спустя 6 месяцев после терапии.
• Улучшение иммунного статуса у женщин с рецидивирующими ИМП под влиянием иммунотерапии препаратом Уро-Ваксом® сопровождался стойким снижением бактериурии и частоты рецидивов цистита по сравнению со стандартной АБ-терапией.

Клинические рекомендации МЗ РФ «Цистит бактериальный у взрослых», 2019

Пациенткам с частыми рецидивами бактериального цистита рекомендуется иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий *Escherichia Coli* с наивысшим уровнем доказательности и сильной степенью рекомендаций (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств– 1).

Разбор клинических случаев (Касян В. Н.)

Клинический случай 1

Пациентка 29 лет была направлена к урологу гинекологом.
Жалобы при обращении: дискомфорт и боль при мочеиспускании, частые позывы, частые вагиниты, зуд и сухость во влагалище, боли при половых актах.

Гинекологический анамнез: mensis с 14 лет по 6 дней через 28-30 дней, умеренные, безболезненные; беременностей – 1, родов – 1, без осложнений. Беременность не планирует. УЗИ ОМТ на 7 д.ц.: без патологии.

Анамнез заболевания:
• страдает циститами с 14 лет, периодически лечится фурадонином;
• в 21 год - посткоитальный цистит с последующими ежегодными обострениями и частыми курсами АБТ;
• в течение последних 6-и мес.: после смены полового партнера появились жалобы, которые предъявляет при обращении.

Диагноз: N 76.0 Рецидивирующие вагиниты, рецидивирующий цистит

Лечение:
• лечение о. цистита согласно КР МЗ РФ, противорецидивная терапия; восстановление нормальной флоры влагалища, контрацепция в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ.

Неосложненные ИМП (ARESC 2005-2006 гг.): в 96,2% случаев – моноинфекция, в 76,7% - E. coli.

Современный подход к лечению рецидивирующего цистита - Уро-Ваксом®

(лиофилизированный лизат 18 штаммов бактерий *E. coli*)

Инструкция

Показания: комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической ИМП, особенно циститов, независимо от природы микроорганизма, в сочетании с АБ или другими противомикробными средствами у взрослых и детей в возрасте 4 лет и старше.

Применение:
• лечение рецидивов ИМП (дополнительное средство при проведении противомикробной терапии) по 1 капсуле ежедневно утром натощак до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней (max срок лечения – 3 месяца);
• профилактика рецидивов хронической ИМП: по 1 капс. ежедневно утром натощак в течение 3-х месяцев.

Уро-Ваксом® при беременности

Инструкция: Большие клинические исследования на беременных женщинах не проводились. Существует пилотное клиническое исследование у беременных женщин с острой инфекцией мочевыделительной системы (n = 62; второй и третий триместр беременности), которое демонстрирует, что данный препарат хорошо переносился пациентками, и что все новорожденные были здоровыми и имели нормальные показатели по шкале Апгар.

Исследования на животных не выявили отрицательного воздействия на течение беременности, развитие эмбриона, плода, роды и/или постнатальное развитие. Если Уро-Ваксом® назначен в первый триместр беременности, лечащий врач должен самостоятельно оценить соотношение польза/риск.
В отношении кормления грудью специальные исследования не проводились и сведений по данному вопросу до настоящего времени не имеется.

The vaginal microbiota and urinary tract Stapliton Microbiol Spectrum. 2016;4(6):UTI-0025–2016
Микробиота влагалища – динамический и, нередко, критический патогенетический фактор. Ее изменения и потеря нормальной защитной роли Lactobacillus spp. ↑ риск ИМП.
Альтерация нормоценоза может быть результатом дефицита эстрогенов, АМТ, применения контрацептивов и самих эпизодов ИМП.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 38 лет

Жалобы: частые обострения цистита после полового акта.
Анамнез заболевания: 5 обострений в год, лечилась АБ, симптомы купировались быстро. Использует КОК.
Обследование:
- *осмотр: гипоспадия уретры - ?*
- *бак. посев мочи с микроскопией – 10^8 КОЕ/мл;*
- *ОАМ: лейкоциты 35 в п/з, лейкоцитарная эстераза +++;*
- *мазок из влагалища: лейкоциты 50 в п/з, смешанная флора;*
- *УЗИ: взвесь в мочевом пузыре, Qmax 23 мл/с, объем выделенной мочи – 255 мл, остаточной – 0 мл.*

К факторам, влияющим на вагинальную флору, относятся также и:
- чрезмерное использование антисептических средств;
- бесконтрольный прием АБ;
- вагинальная концентрация эстрогенов.

Brooks JP. Et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. Contraception. 2017 Apr;95(4):405-413.
У пациенток, получающих КОК, частота бактериального вагиноза ниже, чем при применении барьерных методов, ВМС, мини-пилей и т.д.

Hannan TJ, Hooton TM, Hultgren SJ. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? Sci Transl Med. 2013 Jun 19;5(190):190fs23.
- Эстрогены индуцируют экспрессию антимикробных пептидов, т. о. усиливая антимикробные свойства уротелия и ограничивая размножение бактерий.
- Эстрогены способствуют экспрессии и перераспределению белков внутриклеточного взаимодействия, укрепляют эпителиальную целостность и предотвращают излишнюю потерю поверхностных клеток при инфекции.

Профилактика рецидивов ИМП у женщин

Jorge Milhem Haddad et al. Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection—2018. International Urogynecology Journal https://doi.org/10.1007/s00192-019-04079-5.
• Профилактика рецидивов ИМП у пациенток в постменопаузе: Уро-Ваксом® + локальные эстрогены.
• Профилактика рецидивов бессимптомных ИМП у пациенток в постменопаузе: Уро-Ваксом® + локальные эстрогены в течение 6 месяцев.
• Профилактика рецидивов бессимптомных ИМП у пациенток в пременопаузе: Уро-Ваксом® в течение 6 месяцев.

Заключение

1. Лечение цистита проводится в соответствии с клиническими протоколами и адекватным выбором профилактических мероприятий (Уро-Ваксом®).
2. Восстановление нормальной вагинальной микробиоты – ключевая задача для снижения рецидивов вагинитов/вагинозов, соответственно, ИМП.
3. Неадекватная коррекция вагинитов/вагинозов может сопровождаться симптомами локального эстрогенодефицита даже у молодых женщин.
4. Для пациенток с частыми рецидивами ИМП и вагинозов выбор метода контрацепции может стать основой для повторных эпизодов ИМП. Прием КОК способствует снижению частоты ИМП.