

Безсимптомна бактеріурія та рецидивуючий цистит у жінок: що нового?*

У статті наведено останні дані щодо лікування інфекцій сечових шляхів у жінок. Основні положення, рекомендації взято з матеріалів конгресів Європейської асоціації урологів останніх років.
Ключові слова: інфекції сечових шляхів, безсимптомна бактеріурія, рецидивуючий цистит.

У назві цієї статті неконкретним і неточним є поняття «нове». Нове наскільки? Нове для якого періоду часу? Нове, врешті, для кого?

У XIX ст., та й на початку XX ст., нове в медицині трималося не менше 50 років, а вже за 80-90 років цей термін скоротився вдвітьох. Відповідно, оновлювати клінічні настанови наприкінці XX – на початку XXI ст. необхідно було принаймні щоп'ять років. Але відтоді процес ще прискорився, і вже у минулому ті часи, коли гайдлайни треба було суттєво переглядати щотири роки, а тепер це необхідно робити вже щороку, а то й двічі на рік.

Уявлення про інфекції сечових шляхів (ІСШ), їх клінічне значення та підходи до лікування й профілактики рецидивів обов'язково розглядаються на щорічному конгресі Європейської асоціації урологів (ЄАУ). Не був би виключенням і цьогорічний конгрес в Амстердамі, якби його не скасували через світову пандемію COVID-19. Тож основні положення, рекомендації, про які йтиметься у цій статті, взято з матеріалів конгресів ЄАУ останніх років, у т.ч. 2019 року.

Проблема антибіотикорезистентності

Резистентність до протимікробних препаратів – це глобальна клінічна проблема, особливо у випадку ІСШ чи, дещо ширше, урогенітальних інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги. 2014 року на прохання уряду Великої Британії Джим О'Ніл та його співробітники оприлюднили огляд «Резистентність до протимікробних препаратів: подолання кризи здоров'я та благополуччя нації», у якому, зокрема, було наведено цифру – 10 млн смертей на рік до 2050 року. Саме таку кількість летальних випадків, за розрахунками авторів, мають спричинити мультирезистентні збудники інфекцій. Було навіть пораховано, скільки саме людей загине на різних континентах. Так, із цих 10 млн на азійські країни має припадати 4,73 млн, на країни Африки – 4,15 млн, Латинської Америки – 392 тис., Європи – 390 тис., Північної Америки – 317 тис., Австралії й Океанії – 22 тис. смертей. Звісно, такі шокуючі дані спричинили дуже бурхливу реакцію не лише експертного середовища, а й суспільства в цілому. Зокрема, авторам дорікали, що вони у своїх розрахунках базувалися на статистичних припущеннях, а не на реальних даних світової статистики, проте цілком очевидно, що резистентність до антимікробних засобів найближчим часом буде однією з найпоширеніших причин смертності населення. Саме тому боротьба з антибіотикорезистентністю (АБР) стала пріоритетом діяльності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

2015 року ВООЗ прийняла Глобальний план дій щодо подолання АБР (who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance), в якому названо п'ять стратегічних цілей:

- 1) підвищення обізнаності та розуміння резистентності до антимікробних препаратів;
- 2) поліпшення контролю та досліджень;
- 3) зниження частоти виникнення інфекційних захворювань;
- 4) оптимізація застосування протимікробних препаратів (раціональна антибіотикотерапія);
- 5) забезпечення постійних інвестицій у заходи із протидії АБР.

Цілком відповідає глобальній стратегії ВООЗ зміна останнім часом двох фундаментальних урологічних

парадигм. Зміна першої парадигми базується на наукових мікробіологічних дослідженнях високого методичного рівня, які довели, що вміст сечового міхура здорової людини не є стерильним. Тобто в нормі сеча містить певний спектр різноманітних мікроорганізмів (табл. 1). Відтак, прагнення досягти стерильності сечі у здорових осіб позбавлене не лише медичного, а й фізіологічного сенсу.

Безсимптомна бактеріурія

Друга стійка і багаторічна парадигма полягає в уявленні про патогенність безсимптомної бактеріурії (ББУ). Її зміна пов'язана з результатами клінічних спостережень, згідно з якими у жінок із рецидивуючим циститом лікування ББУ призводило до почастішання епізодів симптомної інфекції (Cai T., 2015). Стало зрозумілим, що лікування (ерадикація) ББУ завдає шкоди хазяїну. Подальші дослідження довели, що ББУ є доброякісним станом, навіть виконує певну позитивну функцію, а саме, з одного боку, захищає сечову систему хазяїна від інфікування агресивною флорою,

суперінфекцією, з іншого – підтримує в активному, напруженому стані місцевий імунітет слизової оболонки сечового міхура. Таким чином, у теперішній час стандартним вважається такий підхід: за наявності ББУ антибактеріальні засоби призначати не слід.

Одним зі спеціальних питань Конгресу ЄАУ-2017 в Лондоні було саме ставлення до ББУ в окремих категоріях пацієнтів. Експерти підтвердили, що лікувати її не слід: у жінок із рецидивуючим циститом, жінок перименопаузального віку, у хворих на цукровий діабет, «спінальних» хворих, у пацієнтів, які отримують хімотерапію, у постійних мешканців будинків літніх людей, у хворих, які застосовують катетеризацію сечового міхура. Отже, навіть у таких осіб, що їх справедливо вважали контингентом високого ризику щодо ІСШ, за сучасними уявленнями, ББУ не підлягає лікуванню. Є тільки два виключення – вагітні жінки і хворі, на яких чекає інвазивне урологічне втручання (наприклад, діагностична пункція передміхурової залози).

Безсимптомна бактеріурія – це наявність бактерій у середній порції сечі в кількості $\geq 10^5$ КУО/мл за повної відсутності клінічних симптомів, з можливою наявністю лейкоцитурії. Вважається, що бактеріологічне дослідження сечі – це золотий стандарт виявлення ББУ. Проте це не єдиний метод. У «Рекомендаціях ВООЗ щодо надання допологової допомоги для формування позитивного досвіду вагітності» (2017) наведено ще дві можливості: забарвлення середньої порції сечі за Грамом із підрахунком кількості бактерій на предметному склі (>1 у полі зору) та використання аптечних експрес-смужок (нітрили+ та лейкоцити+).

За всіма існуючими натепер рекомендаціями, у т.ч. відповідно до нашої національної нормативної бази надання медичної допомоги вагітним, виявлення ББУ слід проводити скринінгово у I триместрі, а в разі виявлення – здійснювати лікування. Останнє передбачає 3-5-денний (ЄАУ) або 7-денний (ВООЗ) курс антибактеріального засобу. Можливим є однократне призначення антибіотика фосфоміцину трометамолу.

Через 7-14 днів після закінчення прийому повторно проводять бактеріологічне дослідження сечі. У разі повторного виявлення ББУ призначають курс антибактеріальної терапії іншим препаратом. У подальшому вагітну спостерігають, не призначаючи більше антибактеріальних засобів, за виключенням випадку гострої симптомної ІСШ – циститу чи пієлонефриту. З приводу ББУ під час вагітності курсове лікування не призначають більше двох разів, антибактеріальні препарати застосовують тільки в амбулаторних умовах. Інші варіанти дій вважаються лікарською помилкою.

Гострий цистит

Гострий цистит у здорових жінок – це хвороба, що не загрожує життю, але суттєво погіршує його якість. Саме такий цистит, за сучасною термінологією, називають неускладненим, що означає, з одного боку, що він розвивається без будь-яких несприятливих фонових чинників (анатомічних чи функціональних порушень сечової системи, тяжких соматичних хвороб), з іншого – що перебіг його не асоціюється з високим ризиком виникнення ускладнень, зокрема уросепсису. Нерідко перший епізод циститу настає відразу після початку статевого життя, а подальші рецидиви також бувають пов'язані зі статевою близькістю, хоча ця закономірність не є 100-відсотковою.



В.І. Медведь

Таблиця 1. Результати розширеного бактеріологічного дослідження сечі здорових людей (Kogan M.I. et al., 2015)

Мікроорганізм	Група I: жінки (n=24)		Група II: чоловіки (n=28)	
	частота виявлення, %	концентрація КУО*/мл	частота виявлення, %	концентрація КУО*/мл
Факультативні аероби				
<i>Coagulase-negative st.</i>	83,3	10 ³	89,3	10 ²
<i>Corynebacterium sp.</i>	75,0	10 ²	78,6	10 ²
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,7	10 ²	10,7	10 ²
<i>S. aureus</i>	16,7	10 ²	10,7	10 ²
<i>Enterococcus sp.</i>	12,5	10 ²	50,0	10 ²
<i>Micrococcus sp.</i>	12,5	10 ²	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	8,3	10 ²	0	0
<i>Candida sp.</i>	33,3	10 ²	0	0
<i>Bacillus sp.</i>	20,8	10 ²	0	0
Некlostридіальні анаероби				
<i>Lactobacillus sp.</i>	83,3	10 ⁴	0	0
<i>Peptococcus sp.</i>	75,0	10 ³	21,4	10 ²
<i>Propionibacterium sp.</i>	58,3	10 ⁴	10,7	10 ²
<i>Eubacterium sp.</i>	41,7	10 ⁵	78,6	10 ³
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	41,7	10 ³	50,0	10 ²
<i>Bacteroides sp.</i>	25,0	10 ⁴	21,4	10 ³
<i>Veillonella sp.</i>	16,7	10 ³	10,7	10 ²
<i>Prevotella sp.</i>	12,5	10 ²	0	0
<i>Actinomyces sp.</i>	8,3	10 ²	0	0
<i>Megasphaera</i>	0	0	21,4	10 ²
<i>Mobiluncus sp.</i>	0	0	10,7	10 ³
<i>Fusobacterium sp.</i>	0	0	10,7	10 ²

Примітки: * – найвища концентрація потрібного тесту; ** КУО – колонієутворювальні одиниці.

Неускладнений цистит проявляється переважно місцевою симптоматикою: часті імперативні позиви до сечовипускання; болючість, відчуття печіння, інколи утруднення під час сечовипускання; біль над лоном. В аналізі сечі – лейкоцитурія та бактеріурія. При цьому загальних проявів інтоксикації, високої температури, запальних змін периферичної крові, порушень ниркової уродинаміки немає. Отже, місцева проблема – місцеві прояви. Але це – проблема, вона негативно впливає на життя жінки, її треба вирішувати.

Настанова ЄАУ-2019 містить такі рекомендації щодо лікування неускладненого циститу (табл. 2). Хочемо звернути увагу, що позиції 5 і 7 є абсолютно недоступними для українських лікарів через те, що ані півмецилінам, ані триметоприм як монокомпонентні препарати у нас не зареєстровані. Нітрофурантоїн в Україні зареєстрований, він цілком доступний, але це не є макрокристалічний варіант цього засобу, а саме такий рекомендовано європейськими експертами (позиції 2-4). Застосування стандартної комбінації триметоприму із сульфаметоксазолом обмежує досить висока розповсюдженість резистентності серед актуальних штамів уропатогенів. В Україні фактичні дані щодо резистентності збудників ІСШ до триметоприму/сульфаметоксазолу відсутні, тож лікарю складно приймати рішення про призначення препарату в гострій клінічній ситуації, коли треба швидко досягти клінічного результату. До того ж українські лікарі традиційно уникають призначення сульфаниламідів під час вагітності, причому не тільки у І триместрі.

Отже, вибір украї обмежений, проте певні можливості в нас є. Серед уроантисептиків сьогодні в Україні найчастіше використовується інший представник нітрофуранів – ніфуратель (Макмірор). Його переваги над іншими похідними нітрофурану полягають у наступному:

- дуже низька токсичність і, відповідно, добра переносимість;

Таблиця 2. Режими антимікробної терапії за неускладненого циститу (ЄАУ, 2019)				
№	Антимікробний препарат	Спосіб застосування	Тривалість, дні	Коментарі
Перша лінія				
1	Фосфоміцину триметамол	3 г однократно	1	–
2	Нітрофурантоїн макрокристалічний	50-100 мг 4 рази/день	5	–
3	Нітрофурантоїн моногідрат/макрокристалічний	100 мг 2 рази/день	5	–
4	Нітрофурантоїн макрокристалічний пролонгованого вивільнення	100 мг 2 рази/день	5	–
5	Півмецилінам	200 мг 3 рази/день	3-5	–
Альтернативна терапія				
6	Цефалоспори́ни (наприклад, цефадоксил)	500 мг 2 рази/день	3	Або інші аналогічні препарати
Якщо регіонарна (локальна) резистентність <i>E. coli</i> <20%				
7	Триметоприм	200 мг 2 рази/день	5	Виключаючи І триместр
8	Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/день	3	Виключаючи І триместр

- відсутність пригнічувального впливу на нормальну кишкову й вагінальну флору, тобто здатність не порушувати, а й навіть відновлювати нормальний біоценоз;

- практично повна на сьогодні відсутність резистентності.

Крім протимікробної активності ніфуратель має антипротозойний та антимікотичний ефекти, і це робить препарат високоефективним при поєднаних урогенітальних інфекціях. Його з успіхом застосовують як при першому епізоді гострого циститу

(тривалість зазвичай 5 днів), так і при рецидивуючому циститі (7 днів), а також для профілактики рецидивів циститу та загострень пієлонефриту (посткоїтально або шовечора перед сном упродовж 3-6 міс). Щодо можливості застосування ніфурателю під час вагітності, то він належить до категорії С за класифікацією FDA, так само як нітрофурантоїн. Тобто його можна призначати у випадках, коли ймовірна користь напевно перевищує потенційний ризик.

Варто також зазначити, що європейські експерти-урологи категорично наполягають на тому, що у разі неускладненого циститу не можна призначати фторхінолони та амінопеніциліни, слід максимально утримуватися від призначення цефалоспори́нів. Порушення цих рекомендацій призводить до невідправданого зростання й без того катастрофічної АБР уропатогенів.

Настанова ЄАУ містить також рекомендації з альтернативних немедикаментозних методів попередження рецидивів ІСШ. Вони передбачають тривалу імуніоактивну терапію, питний режим зі значним водним навантаженням, корекцію рН сечі, застосування сучасних рослинних лікарських засобів з особливими уроантисептичними властивостями.

Отже, неускладнені ІСШ у жінок залишаються досить частою проблемою, що впливає на якість життя. Попри нульову летальність і відсутність необоротних змін сечової системи, із приводу цих хвороб лікарі найчастіше призначають антибіотики. Викладені вище принципи лікування ББУ та гострого циститу спрямовані на стримування росту антибіотикорезистентності.

Література

1. Naber K. UTI – quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections // Clin. Phytoscience. – 2019. – N 5. – P. 40-48.
2. EAU Guidelines 2019//<http://www.urowed.org/guidelines>.
3. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. – Geneva: WHO, 2017. – 174 p. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>)