

Обновления Руководства по лечению инфекций мочевых путей (EAU, 2018): комментарии конференции, посвященной Дню почки

For cite: Počki. 2018;7(2):112-115. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127609

В Руководстве по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов, выпущенном в 2018 году (EAU, 2018), отмечается, что в документе осуществлен переход к модифицированной методологии GRADE. Для каждой рекомендации руководящих принципов имеется соответствующий онлайн-рейтинг доказательности, который охватывает ряд ключевых элементов, а именно:

- общее качество доказательств, которые существуют для рекомендации;
- величина эффекта (индивидуальные или комбинированные эффекты);
- достоверность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с учебой факторы);
- баланс между желаемыми и нежелательными результатами;
- влияние ценностей и предпочтений пациентов на вмешательство;
- уверенность в значениях и предпочтениях пациентов [1].

Раздел «Инфекции мочевой системы» не претерпел каких-либо существенных изменений и не получил убедительных уточнений. По-прежнему обсуждается тема антибиотикорезистентности в лечении инфекций мочевого тракта как краеугольная в рациональной терапии. Состояние проблемы несколько отличается в странах Западной и Восточной Европы, что обусловлено традициями различных терапевтических подходов. Так, европейские страны широко использовали антибиотики для лечения неосложненных инфекций мочевого тракта, в частности цистита. В восточноевропейских странах отдавали предпочтение уроантисептикам, тем самым резервируя антибиотики широкого спектра, в том числе цефалоспорины и фторхинолоны, для лечения пиелонефрита и простатита. Важно отметить, что эти уроантисептики, в первую очередь фурамаг и Макмирор, производящиеся в Европейском союзе, по непонятным причинам проигнорированы в европейских рекомендациях. Таким образом, проблема низкой эффективности и антибиотикорези-

стентности не стала такой актуальной и для нашей страны.

Интенсивная дискуссия ведется по поводу бессимптомной бактериурии (ББ). Напомним, что ББ — это отсутствие клинических симптомов со стороны мочевыводящих путей при наличии роста бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных образцах средней порции мочи у женщин и в одном образце у мужчин [2]. Наличие сопутствующей лейкоцитуррии допускается либо исключается разными руководствами [3]. С нашей точки зрения, лейкоцитуррия свидетельствует уже о наличии инфекции мочевой системы, т.е. более сложном клиническом состоянии, чем ББ.

Согласно данным Европейской ассоциации урологов (2018), бессимптомная бактериурия — обычное явление и может защитить от симптоматической инфекции мочевых путей. По мнению EAU (2018), лечение ББ должно проводиться только в случаях доказанной пользы для пациента, чтобы избежать риска противомикробной резистентности и устранения штамма ББ, имеющего потенциально защитные свойства. Следует оговориться, что речь идет о ранее леченых инфекциях, в первую очередь антибиотиками. Как было указано выше, в нашей стране для элиминации ББ активно используют уроантисептики. Поэтому общепринятой является тактика отказа от антибактериальной терапии как бесперспективной при 2 ранее неэффективно проведенных курсах. То есть сохранение бактериурии с лейкоцитуррией или без таковой после 2–3 курсов лечения не должно рассматриваться как показание для последующего лечения в течение ближайшего года, и в этом мы едины с рекомендациями EAU (2018).

Распространенность. Выявление ББ проводится в группах риска, в первую очередь у беременных, людей с сахарным диабетом, перенесших ранее инфекцию мочевой системы. Поэтому истинных данных о встречаемости и распространенности ББ нет. По данным Европейской ассоциации урологов (2018) [1], ББ встречается приблизительно у

1–5 % здоровых женщин, у 4–19 % здоровых пожилых женщин, 0,7 % мужчин, у 27 % пациентов с диабетом, 2–10 % беременных женщин и 23–89 % пациентов со спинальными патологиями. ББ не характерна для молодых мужчин, при ее обнаружении следует исключать хронический бактериальный простатит [2]. Поэтому мы считаем ошибочным рассматривать ББ как защитную реакцию для женщин и патологическую для мужчин. Очевидно, что у здоровых представителей обоих полов моча должна быть стерильной. А ограниченные возможности в элиминации ББ у женщин следует относить к трудностям современной фармакотерапии [4].

Спектр бактерий при ББ подобен такому при неосложненных или осложненных инфекциях мочевой системы. По данным NICE, у женщин с бессимптомной бактериурией в 4 раза чаще отмечается переход к симптоматической инфекции мочевых путей, чем у женщин без ББ [5].

Европейская ассоциация урологов [2] предлагает лечить ББ в следующих ситуациях (табл. 1).

Согласно анализу данных EAU (2018) [2], однократная доза антибиотика связана со значительно более низкой частотой побочных эффектов, но с гораздо более высокой частотой низкой массы при рождении. Поэтому стандартное краткосрочное лечение (до 7 дней) следует применять для лечения ББ во время беременности, однако следует подчеркнуть, что общее качество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, невелико.

Аналогичную доказательную базу, очевидно, используют специалисты из Великобритании. NICE заявляет [5], что беременным женщинам следует предлагать рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию путем оценки культуры мочи в средней порции на ранней стадии беременности. Идентификация и лечение бессимптомной бактериурии снижают риск преждевременных родов и низкой массы плода при рождении.

Лечение ББ предусматривает определение чувствительности к уроантисептику (антибиотику) и его назначение в течение 5–7 дней. В нашей практике мы проводим лечение также и в группах риска, перечисленных в табл. 1, для улучшения прогноза и уменьшения трансформации в симптоматическую инфекцию мочевой системы. Если терапия оказалась эффективной, с нашей точки зрения, целесообразны последующее назначение профилактической дозы уроантисептика и/или Канефрона Н и вакцинопрофилактика. Однако независимо от результата лечения группы риска целесообразно вакцинировать. Одной из современных вакцин является уривак, содержащий антигены 5 самых частых возбудителей. Широко используют и препараты клюквы, например уропак-36.

Если не вступать в дискуссию с рекомендациями Европейской ассоциации урологов о целесообразности лечения ББ в группах риска, то единое

мнение есть в тактике ведения ББ у беременных. Безусловно, у беременных необходим скрининг для выявления ББ и ее последующего лечения. С учетом ограниченной возможности использования уроантисептиков одной из целесообразных опций является применение фосфомицина или цефалоспоринов 3-го поколения (Цефикс) [6], а в Италии — Макмирора. Макмирор в стране-производителе разрешен беременным и детям с периода новорожденности, в России — с 2 лет. Поддерживающая терапия при рецидивирующей ББ может быть основана на фитонринговом подходе с использованием Канефрона Н. Он разрешен для применения беременными приказом МЗ Украины № 85 от 17 января 2018 года [7].

Таким образом, следует отметить, что тактика выявления, трактовки и проведения лечебных мероприятий в Евросоюзе и в Украине несколько различается. В Украине широко использовали уроантисептики (Макмирор) и Канефрон Н в стартовой терапии ББ, а также вакцинацию уриваком. Единой тактики придерживаются при ББ у беременных: выявление, лечение и последующая профилактика.

При инфекции мочевыводящих путей, согласно рекомендациям EAU, необходимо назначение антибактериальной терапии. Возможны 3-дневное лечение Цефиксом, фторхинолонами либо 5-дневное — Макмирором 0,2 г 3 раза/день, фурамагом 0,1 г 3 раза/день, симптоматическая терапия риабалом. В случае рецидива инфекции мочевых путей целесообразно применение фторхинолонов, Цефутила, Цефикса в течение 5 дней. При пиелонефрите курс терапии составляет 10 дней с назначением цефалоспоринов или фторхинолонов. В качестве профилактического лечения используется Макмирор, фурамаг или Канефрон Н на протяжении 3–6 месяцев.

Согласно исследованию, проведенному E. Crellyn et al. (2018), при инфекциях мочевых путей следует избегать назначения триметоприма, поскольку его применение ассоциируется с большим риском острого поражения почек и гиперкалиемии в сравнении с другими антибактериальными средствами, применяемыми при данной патологии. Также был отмечен более высокий базовый риск среди пациентов, принимающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и калийсберегающие диуретики.

В качестве профилактического лечения пациентам с циститами и пиелонефритами при наличии более 3 рецидивов на протяжении года, или 2 за полгода, или при осложненном течении показано применение фурамага 50–100 мг на ночь, Макмирора 0,2–0,4 г или Канефрона Н трижды в день. Продолжительность лечения должна составлять от 3 до 12 месяцев.

Для профилактики рецидивов применяют профилактические дозы уроантисептика: Канефрона Н либо уропак-36. При рецидивирующем течении инфекции мочевых путей и в группах риска возможно проведение вакцинопрофилактики уриваком

курсом 10 дней — 3 месяца, при удовлетворительном эффекте — повторение курса осенью — весной.

Прогрессирующее течение инфекций мочевой системы, в особенности у возрастных пациентов, может сопровождаться развитием атеросклероза и медиасклероза. При атеросклеротическом поражении почечных артерий лечение должно включать контроль артериального давления, статины, ИАПФ/БРА. Медиасклероз Менкеберга (кальцифицированный склероз Менкеберга) — это макроангиопатия, развивающаяся преимущественно на фоне сахарного диабета, в основе которой лежит неатеросклеротическое поражение средних и больших артерий нижних конечностей и реже — висцеральных сосудов (ренальных, коронарных и др). Лечение медиасклероза Менкеберга должно включать мелдоний, небиволол + капикор.

При нарушении фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек на стадиях 3А–5Д KDIGO (2017) рекомендует снижение уровня фосфора до нормальных значений и ограни-

чение кальцийсвязывающих биндеров. В качестве препаратов выбора рассматривают цинакальцет, ренвелу, активный метаболит витамина D.

Согласно рекомендациям KDIGO (2017), у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д необходимо поддерживать уровень интактного паратормона (ПТГ) приблизительно в 2–9 раз выше от верхней границы нормы для соответствующего референтного значения проведенного анализа (2С). При заметных изменениях уровня ПТГ в обоих направлениях и в пределах этого диапазона необходимо корректировать терапию для предотвращения дальнейшего изменения до уровней за пределами указанного диапазона (2С).

У пациентов с хронической болезнью почек 5Д-стадии, требующих ПТГ-снижающей терапии, необходимо использовать кальцимиметики, кальцитриол, аналоги витамина D либо комбинацию кальцимиметиков с кальцитриолом или аналогом витамина D (2В). При наличии у пациентов с хронической болезнью почек стадий 3А–5Д тяжелого

Таблица 1

Резюме доказательств	Уровень доказательности
Лечение бессимптомной бактериурии нецелесообразно в следующих условиях: — женщины без факторов риска; — пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом; — женщины в постменопаузе; — пожилые институционализированные пациенты; — пациенты с дисфункциональными и/или реконструированными нижними отделами мочевыводящих путей; — пациенты с почечными трансплантатами; — пациенты до артропластических операций	2a 1b 1a 1a 2b 1a 1b
Лечение бессимптомной бактериурии нецелесообразно у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей	1b
Лечение бессимптомной бактериурии целесообразно до проведения урологических процедур, нарушающих целостность слизистой оболочки	1a
Было обнаружено, что лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин является целесообразным. Тем не менее преимущества такого лечения низкие и не подтверждены ни одним недавним исследованием	1a
Рекомендации	Сила рекомендаций
Не проводите скрининг или не лечите бессимптомную бактериурию в следующих условиях: — женщины без факторов риска; — пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом; — женщины в постменопаузе; — пожилые институционализированные пациенты; — пациенты с дисфункциональными и/или реконструированными нижними отделами мочевыводящих путей; — пациенты с почечными трансплантатами; — пациенты перед операциями артропластики; — пациенты с рецидивирующими инфекциями мочевых путей	Сильная
Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии до проведения урологических процедур, нарушающих целостность слизистой оболочки	Сильная
Скрининг для лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин с использованием стандартного короткого курса лечения	Слабая

гиперпаратиреоза, не отвечающего на медицинское или фармакологическое лечение, следует проводить паратиреоидэктомию (2B).

Пациентам с хронической болезнью почек и подагрой EULAR (2016) рекомендует применение аллопуринола. Однако, если при данном лечении невозможно достижение целевого уровня урикемии, назначается фебуксостат или магнерот — урикозурический препарат, объединяющий свойства ингибитора ксантиноксидазы с урикозурическим действием. Для пациентов с рефрактерной подагрой рекомендуется пеглотиказа. Целевым уровнем урикемии при нормальном течении подагры считается показатель менее 360 мкмоль/л, при тяжелой форме — менее 300 мкмоль/л или менее 180 мкмоль/л. В настоящее время в Украине проводится инициативное исследование по контролю урикемии при хронической болезни почек IMPULsKF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03336203, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336203?cond=CKD%2Cgout&cntr y1=NS%3AUA&rank=1>).

У пациентов с хронической болезнью почек возможно развитие анемии вследствие дефицита железа или эритропоэтина. Согласно рекомендациям KDIGO (2012), анемия у мужчин диагностируется при уровне гемоглобина менее 130 г/л, у женщин и детей — менее 120 г/л.

Дефицит железа может быть связан со снижением абсорбции, кровотечениями, повышенной потребностью в нем при лечении эритропоэтином, дефицит эритропоэтина — с неспособностью почек продуцировать его в достаточном количестве либо с угнетением эритропоэза токсинами при уремии. У пациентов с хронической болезнью почек следует стремиться к достижению целевого уровня ферритина более 100 нг/мл и к сатурации трансферрина более 20 %. С этой целью таким пациентам с анемией показано назначение препаратов железа. При уровне гемоглобина менее 100 г/л целесообразно внутривенное введение венофера, фернижета; при гемоглобине более 100 г/л применяется текнофер, мальтофер фол или любой другой комбинированный препарат железа.

Особое место в лечении пациентов с инфекциями мочевой системы и/или хронической болезнью почек занимает применение минеральных вод, назначаемых с профилактической и лечебной целью. Эти рекомендации не отражены в руководстве EAU (2018). С целью профилактики назначаются олигоминеральные воды, обладающие гипотензивным, диуретическим эффектом и предотвращающие такие заболевания, как мочекаменная болезнь и инфекции мочевыводящих путей (например, вода Fiuggi). Для получения лечебного эффекта минерализация воды должна составлять свыше 500 мг/л. Ее применение возможно при сопутствующих патологических состояниях и только после консультации специалистов.

Список литературы

1. EAU guidelines 2018. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=summary-of-changes>
2. EAU guidelines 2018. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_1
3. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. / Д.Д. Іванов, О.М. Корж. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012.
4. Іванов Д.Д. Нефрологія «под мікроскопом». Бессимптомна бактеріурія // Укр. мед. часопис. — 2018. — 2(124).
5. GPnotebook (2018) Asymptomatic bacteriuria of pregnancy. <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-845545418>
6. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. — М.: Прима-принт, 2013.
7. Наказ МОЗ України від 17.01.2018 р. № 85 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів». <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-mozukraini-vid-17012018--85-pro-derzhavnu-reestraciju-perereestraciju-likarskih-zasobiv-med-ichnih-imunobiologichnih-preparativ-ta-vnesennja-zmin-do-reestracijnihmaterialiv>

Підготували: проф. Д. Іванов, Т. Чистик ■