



ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРОФЕССИОНАЛОВ

В 2008 году было подсчитано, что почти 45% населения мира страдают от симптомов нижних мочевых путей (СНМП), и ожидается, что этот показатель будет расти. ¹ Даже при острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) частота рецидивов высока; У 25-35% пациентов наблюдаются рецидивы симптоматических или микробиологических заболеваний после стандартного лечения антибиотиками. ² и до 70% снова заболевают ИМП в течение года. ³ До 1,7 миллиона женщин в возрасте 18+ в Великобритании страдают хроническими СНМП. ⁴

На сегодняшний день у нас нет руководства NICE для хронических ИМП.

Он влияет на мужчин, женщин и детей и оказывает значительное влияние на качество жизни, но пока еще плохо изучен.

Рецидивирующие симптомы ИМП часто лечат короткими курсами антибиотиков. При обнаружении отрицательных результатов анализов мочи и посевов мочи в среднем потоке (MSU) многим пациентам отказывают в антибактериальной терапии и направляют к специалистам для дальнейшей диагностики интерстициального цистита (IC), синдрома болезненного мочевого пузыря (PBS), уретрального синдрома (US) или гиперактивного мочевого пузыря. (ГАМП) предлагаются на основании этих отрицательных анализов мочи. И это несмотря на то, что многочисленные исследования показали ненадежность измерительных щупов и MSU. ^{5, 6, 7, 8, 9}

Культура МГУ пропускает до 90% пациентов с хроническими ИМП. Индикаторная полоска мочи пропускает 60% хронических инфекций мочевыводящих путей. ^{5, 6}

Тест полоски положительный на нитрит в <18% и положительный на лейкоциты в <40% острых ИМП с положительной культурой MSU. ^{5, 6, 7}

IC, PBS, США, ОАВ: ДИАГНОСТИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИМП

Они диагностируются после исключения ИМП с помощью тест-полоски мочи золотого стандарта и посевов MSU. Не существует широко эффективных методов лечения или лечения этих рефрактерных состояний. ¹⁰ Хирургические вмешательства, такие как цистоскопия, биопсия, дилатация уретры, цистодистензия, лазер мочевого пузыря, инъекции ботокса, уродинамика и инстилляции, инвазивны, болезненны и часто повторяются при поиске диагноза. Все эти процедуры сопряжены с риском и не приносят пользы пациенту. ¹¹

Анализ 36 РКИ 2016 года с участием 1822 участников показал, что инстилляции мочевого пузыря не лучше плацебо. ¹²

Пациентам предлагают КПТ, обезболивающие, антидепрессанты и часто говорят, что они должны принять это и жить с этим как часть процесса старения. ¹³

ЛЕЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОГО ИЛИ РЕАЦИОНАЛЬНЫХ ИМП

- Верьте в историю болезни своего пациента и лечите по симптомам, а не только по результатам анализов.
- Назначьте более длительные курсы антибиотиков до исчезновения симптомов. Короткие курсы эффективны только при простых, неосложненных ИМП, а повторные неэффективные курсы могут способствовать устойчивости к микробам. ²⁶
- Обеспечьте своевременный прием антибиотиков и побудите вашего пациента вернуться раньше, если его симптомы не исчезнут.
- Не сбрасывайте со счетов низкое количество КОЕ или смешанный рост и немедленно лечите пациентов с симптомами. При наличии значимых симптомов количественная оценка количества бактерий в культуре MSU больше не принимается в качестве действительного метода подтверждения или опровержения инфекции, независимо от того, насколько низкий установлен порог.
- Посоветуйте пациенту, как сдать концентрированный образец чистой мочи, но не относитесь к смешанному росту как к загрязнению, поскольку ИМП являются полимикробными. ^{7, 30} а уротелиальные клетки являются маркером хронической инфекции ⁸
- Поощряйте пациента пить нормально, поскольку разбавленные образцы часто приводят к отрицательным результатам.
- Начните лечение на ранней стадии на основании острых симптомов, поскольку анализы ненадежны и неточны, и помните, что обезболивание не заменяет антибиотики. Стресс не вызывает инфекций мочевых путей, и неверие в лечение пациента обязательно приведет к стрессу.
- При наличии рецидивирующих симптомов ИМП направьте пациентов в центр, специализирующийся на рецидивирующих или хронических ИМП, а не в клинику общей гинекологии, урогинекологии или урологии.

ИНФЕКЦИЯ - НЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Растущие данные свидетельствуют о том, что хронические и стойкие СНМП - это пропущенные бактериальные инфекции, которые приводят к хроническому воспалению, симптомам мочевого пузыря и невропатической боли. Эффективное раннее вмешательство - ключ к предотвращению хронической ИМП.^{14, 15, 16}

ПРИОРИТЕТЫ ПРИОРИТЕТОВ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ПРЕВЫШАЮТ СИМПТОМЫ, НО ЭТИ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕТОЧНЫ Стандартный посев мочи не учитывает 90% пациентов с хронической инфекцией мочевыводящих путей.^{5, 6}

В исследовании, опубликованном в 2018 году с использованием образцов мочи, полученных с помощью метода чистого улова MSU, и с использованием микробиологических протоколов Великобритании, адаптированных к острым инфекциям мочевыводящих путей, не удалось выявить различные виды бактерий, включая признанные уропатогены. Золотой стандарт культуры MSU не смог отличить пациентов с СНМП от контрольной.⁵ Фактические данные показывают, что полагаться на эти тесты при хронических ИМП нецелесообразно.

КРИТЕРИИ КАССА: ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА БОЛЕЕ НЕТ

Текущий микробиологический критерий для диагностики ИМП - это критерий Касса.¹⁷ Он никогда не был подтвержден для всех ИМП. Он основан на 60-летнем исследовании небольшой выборки беременных женщин с острым пиелонефритом. Порог заражения ($\geq 10^{5.7}$ мл одного вида известного уропатогена) оспаривается, и пороговые значения составляют всего $10^{2.2}$ КОЕ / мл теперь указывается в некоторых руководствах США и Европы.¹⁸

Касс также сделал ошибочное предположение, что смешанный рост, вероятно, является заражением. Сейчас известно, что микробиом мочи сложен и в нормальном мочевом пузыре обитает до 400 различных видов организмов.^{5, 19} Усовершенствованные методы секвенирования второго поколения и количественные ПЦР-тесты подтвердили наличие множества бактерий как части здорового биома мочевого пузыря с увеличением их количества в хронически инфицированных мочевых пузырях. Несмотря на эту расширенную информацию, необходимо провести много исследований, чтобы идентифицировать возбудителя / агентов.^{20, 21, 22}

Стандартные питательные среды очень чувствительны к кишечной палочке, но обнаруживают лишь 12% других клинически значимых видов.²²

МОДЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ИМП

Теперь известно, что уропатогены используют микробные сообщества, защищенные внеклеточным матриксом. Эти биопленки претерпевают морфологические изменения, повышая устойчивость как к иммунному ответу, так и к антибиотикам.^{23, 24}

Уропатогены при хронических или рецидивирующих ИМП колонизируют уротелий, создавая внутриклеточные резервуары, которые повторно инфицируют мочу, когда уротелиальные клетки выделяются через несколько дней, недель или месяцев. Колонизированный уротелий ослабляется воспалительным процессом, что приводит к увеличению скорости апоптоза. Продолжительное воспаление слизистой оболочки также приводит к ремоделированию, в результате чего увеличивается

предрасположенность к рецидивам ИМП.^{16, 25}

Сублетальные уровни ципрофлоксацина способствовали уротелиальной колонизации и образованию биопленок в исследованиях на мышах.¹⁴

Другие исследователи обнаружили, что это вызывает генетические изменения, вызывающие множественную лекарственную устойчивость.²⁶

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИМП

Антибиотики эффективны только против активно делящихся микробов. Бактерии, внедренные в стенку мочевого пузыря, спят и не делятся. Эти «персистеры» не являются мишенью для большинства антибиотиков, действующих на внеклеточном уровне. Антибиотики, проникающие в ткани, не способны убивать спящие микробы, поэтому они избегают атаки антибиотиков.²⁷

В обсервационном исследовании 2018 года из специализированного центра были представлены данные за 10 лет по 624 пациентам с ИКМП, успешно пролеченным долгосрочными полными дозами антибиотиков узкого спектра действия первого поколения. Длительный режим приема полной дозы позволяет подавить активность бактерий, когда они выходят из уротелия, тем самым предотвращая повторное заражение молодых и более глубоких клеток.

В этом исследовании, 84% пациентов оценили свое состояние как «намного лучше», а 64% из них оценили свое состояние как «намного лучше». В среднем для разрешения симптомов требовалось 383 дня непрерывного лечения.²⁸

Дальнейшее исследование, проведенное в том же центре, сообщило о последствиях прекращения лечения у 221 пациента после беспрецедентного закрытия в 2015 году. 199 пациентов сообщили об ухудшении своих симптомов, 11 пациентов потребовали госпитализации из-за тяжелого уросепсиса, у одного пациента развился абсцесс почек и в результате этого были другие серьезные последствия. Оценка симптомов увеличивалась после прекращения лечения и восстанавливалась при возобновлении лечения, что подтверждает концепцию того, что лечение антибиотиками действительно необходимо для сдерживания CUTI.²⁹

КЛЮЧЕВЫЕ СООБЩЕНИЯ

- Тесты для диагностики ИМП крайне ненадежны и часто ложноотрицательны.
- Количество хронических ИМП растет, и все врачи нуждаются в обновлении.
- Симптомы и история болезни - ключ к диагнозу
- Ранняя диагностика и быстрое лечение - ключ к предотвращению хронических ИМП.
- Больше нельзя отказывать пациентам в лечении на основании ошибочной диагностики.

www.cutic.co.uk для этого документа ссылки, ссылки на исследования и дополнительную информацию

1. Ирвин, Д., Колп, З., Агате, Б., Милсом, И., Абрамс, П. (2011) Оценка распространенности симптомов нижних мочевых путей, гиперактивного мочевого пузыря, недержания мочи и обструкции выходного отверстия мочевого пузыря во всем мире. *BJU International*, 108 (7), 1132-8
2. Майло, Г., Катчман, Э.А., Пол, М., Кристианс, Т., Бергейм, А., Лейбовичи, Л. (2005). Продолжительность антибактериального лечения неосложненного мочеиспускания инфекции тракта у женщин. *Кокрановская база данных систематических обзоров*. 2005 (2), CD004682.
3. Фоксман, Б. (2010). Эпидемиология инфекции мочевыводящих путей. *Обзоры природы Урология*, 7 (12), 653-660.
4. Берри, С.Х., Эллиотт, М.Н., Сатторп, М., Богарт, Л.М., Стото, М.А., Эггерс, П., Нюберг, Л., Клеменс, JQ (2011). Распространенность симптомов болевого синдрома мочевого пузыря / интерстициального цистита среди взрослых женщин в США *Журнал урологии*, 186 (2), 540-544.
5. Саттанантамурти, С., Мэлоун-Ли, Дж., Гилл, К., Таймон, А., Нгуен, Т.К., Гурунг, С., Колпинз, Л., Купелиан, А.С., Свами, С., Хасрия, Р., Спратт, Д.А., Рон, Дж. (2019). Переоценка рутинного посева в середине потока для диагностики инфекции мочевыводящих путей. *Журнал клинической микробиологии*, 57 (3), e01452-18.
6. Гилл К., Канг Р., Саттанантамурти С., Хасрия Р., Мэлоун-Ли Дж. (2018). Слепое наблюдательное когортное исследование микробиологической экологии, связанной с пиурией и симптомами гиперактивного мочевого пузыря. *Международный журнал урогинекологии*, 29 (10), 1493-1500.
7. Хасрия, Р., Мэлоун-Ли, Дж. (2010). Неадекватность тест-полосок мочи и микроскопии в качестве суррогатных маркеров инфекции мочевыводящих путей у урологических амбулаторных пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей без острой частоты и дизурии. *Журнал урологии*, 183 (5), 1843-1847.
8. Свами, С., Горни, М., Мэлоун-Ли, Дж. (2014). Заблуждения и заблуждения при диагностике инфекции мочевыводящих путей. *Futuremedicine.com*. <https://doi.org/10.2217/fmeb2013.13.276> 9
9. Купелян, А.С., Хорсли, Х., Хасрия, Р., Амусса, Р.Т., Бадиани, Р., Кортни, А.М., Чандхэк, Н.С., Риаз, У., Савлани, К., Моледина, М., Монтес, SD, O'Connor, D., Visavadia, R., Kelsey, MC, Rohn, JL, Malone-Lee, J. (2013) Дискредитация микроскопической пиурии и лейкоцитарной эстеразы в качестве диагностических суррогатов инфекции у пациентов с симптомами нижних мочевых путей: Результаты клинической и лабораторной оценки.
- BJU International*, 112 (2), 231-8.
10. Резюме данных NICE ESUOM26 (февраль 2014 г.) Интерстициальный цистит: инстилляция диметилсульфоксида в мочевой пузырь: nice.org.uk/guidance/esuom26 Резюме данных NICE ESUOM43 (апрель 2015 г.) Интерстициальный цистит: пероральный пентозан полисульфат натрия.
11. Сантуцци, Р.А., Пейн, С.К., Гнев, Д.Т., Сайгал, К.С. (2008). Офисное расширение женской уретры: проблема качества лечения в области урологии. *Журнал урологии*, 180 (5), 2068-2075.
12. Ford, A., Ballard, P., Ramage, C., Ogah, J. (2016) Кокрановский обзор: Внутрипузырное лечение синдрома болезненного мочевого пузыря / интерстициального цистита.
13. Козин, Н., Козин, Дж. (2016). Решение интерстициального цистита: целостный план по исцелению болезненных симптомов, устранению дисфункции мочевого пузыря и тазового дна и возвращению к жизни. Fair Winds Press.
14. Goneau, LW, Hannan, TJ, Macphee, RA, Schwartz, DJ, Macklaim, Дж. М., Глор, Дж. Б., Разви, Х. Рид, Г., Халтгрен, С. Дж., Бертон, Дж. П. (2015). Субингибиторная терапия антибиотиками изменяет патогенез рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей за счет модуляции бактериальной вирулентности и иммунитета хозяина. *Журнал Американского общества микробиологии*, 6 (2), e00356-15.
15. О'Брайен, В. П., Ханнан, Т. Дж., Шеффер, А. Дж., Халтгрен, С. Дж. (2015). У вас есть опыт? Понимание врожденного иммунитета мочевого пузыря в контексте рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. *Текущее мнение об инфекционных заболеваниях*, 28 (1), 97-105.
16. Ханнан Т.Дж., Майсорекар, И.Ю., Хунг, К.С., Исааксон-Шмид, М.Л., Халтгрен, С. Дж. (2010). Ранние тяжелые воспалительные реакции на уропатогенные E. coli предрасполагают к хронической и рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. *PLoS патогены*, 6 (8), e1001042.
17. Kass, EH (1957). Бактериурия и диагностика инфекции мочевыводящих путей тракт. *Архивы внутренней медицины*. 100 (5), 709-714.
18. Штамм В.Е., Графс, Г.В., Бег, К.Р., Фин, С., Терк, М., Холмс, К.К. (1982). Диагностика колиформной инфекции у женщин с острым дизурией. *Медицинский журнал Новой Англии*, 307 (8), 463-468.
19. Томас-Уайт, К., Форстер, С.К., Кумар, Н., Ван Куикен, М., Путонти, К., Старс, доктор медицины, Хилт, Е.Е., Прайс, Т.К., Вулф, А.Дж., Лоули, Т.Д. (2018). Культивирование бактерий женского мочевого пузыря выявляет взаимосвязанную урогенитальную микробиоту. *Nature Communications*, 9, 1557.
20. Дрейк, М.Дж., Моррис, Н., Апостолидис, А., Рахнамаи, М.С., Марчези, Дж. Р. (2017). Микробиом мочи и его влияние на нижние мочевыводящие пути симптомы. *Невроурология и уродинамика*, 36 (4), 850-853.
21. Hilt, EE, McKinley, K., Pearce, MM, Rosenfeld, AB, Zilliox, MJ, Mueller, ER, Brubaker, L., Gai, X., Wolfe, AJ, Schreckenberger, PC (2014) Моча не стерильная: использование расширенных методов посева мочи для обнаружения резидентной бактериальной флоры в мочевом пузыре взрослой женщины. *Журнал клинической микробиологии*, 52 (3), 871-6.
22. Прайс, Т.К., Дюна, Т., Хилт, Э., Томас-Уайт, К.Дж., Клитермес, С., Бринкат, К., Брубакер, Л., Вулф, А.Дж., Мюллер, Е.Р., Шрекенбергер, П.К. . Клинический посев мочи: усовершенствованные методы улучшают обнаружение клинически значимых микроорганизмов. *Журнал клинической микробиологии*, 54 (5), 1216-1222.
23. Сото, С.М. (2014). Важность биопленок при инфекциях мочевыводящих путей: новые терапевтические подходы. *Достижения в биологии*, 2014, 1-13. Идентификатор статьи 543974.
24. Флорес-Мирелес, А.Л., Уокер, Дж. Н., Капарон, М., Халтгрен, С. Дж. (2015). Инфекции мочевыводящих путей: эпидемиология, механизмы заражения и варианты лечения. *Обзоры природы Микробиология*, 13 (5), 269-284.
25. О'Брайен, В. П., Ханнан, Т. Дж., Ю., Л., Ливни, Дж., Робертсон, EDO, Шварц, Д. Д., Соуза, С., Мендельсон, К. Л., Колонна, М., Льюис, А. Л., Халтгрен, SJ (2016) Отпечаток слизистой оболочки, оставленный предшествующей инфекцией мочевого пузыря *Escherichia coli*, повышает чувствительность к рецидиву заболевания. *Природная микробиология*, 2, 16196.
26. Кохански, М.А., ДеПристо, М.А., и Колпинз, Дж. Дж. (2010). Сублетальное лечение антибиотиками приводит к множественной лекарственной устойчивости за счет радикально-индуцированного мутагенеза. *Молекулярная клетка*, 37 (3), 311-320.
27. Вуд, Т.К., Кнабель, С.Дж., и Кван, Б.В. (2013). Бактериальный персистер формирования клеток и покой. *Прикладная и экологическая микробиология*, 79 (23), 7116-7121.
28. Свами, С., Барселла, В., Де Иорио, М., Гилл, К., Хасрия, Р., Купелиан, А. С., Рон, Дж. Л., и Мэлоун-Ли, Дж. (2018). Упорная хроническая боль в мочевом пузыре и рецидивирующий цистит, но отрицательный анализ мочи: что нам делать? *Международный журнал урогинекологии*, 29 (7), 1035-1043.
29. Свами, С., Купелиан, А.С., Хасрия, Р., Дхармасена, Д., Тотева, Х., Дехпур, Т., Колпинз, Л., Рон, Дж. Л., и Мэлоун-Ли, Дж. (2019). Перекрестные данные, подтверждающие длительное лечение антибиотиками у пациентов с болезненными симптомами нижних мочевыводящих путей, пиурией и отрицательным анализом мочи. *Международный журнал урогинекологии*, 30 (3), 409-414.
30. Вулф, А. Дж., Тох, Е., Shibata, N., Rong, R., Kenton, K., Fitzgerald, M., Mueller, ER, Schreckenberger, P., Dong, Q., Nelson, DE, & Брубейкер, Л. (2012). Доказательства наличия некультивируемых бактерий в мочевом пузыре взрослой женщины. *Журнал клинической микробиологии*, 50 (4), 1376-1383.