

## **Отчет о XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии»**

*В Доме ученых (Москва, ул. Пречистенка, 16) 6–7 февраля 2020 г. состоялась XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения РФ, Российское общество урологов, МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» и НИИ урологии и интервенционной радиологии им.*

*Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.*

В работе конференции приняли участие 850 человек (650 в зале и 200 онлайн) из разных городов России, стран СНГ и ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Азербайджан, Узбекистан, Молдова, Армения), а также из Германии и Италии.

В выставочной экспозиции участвовали 25 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. При регистрации все делегаты конференции бесплатно получали сборник материалов конференции и тезисов и книгу «Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2020 г.». Регистрационного взноса на нашей конференции традиционно не было.

С вступительным словом выступил директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корр. РАН О.И. Аполихин, приветствуя участников конференции, российских и иностранных гостей. Далее с приветствиями выступили председатель Российского общества урологов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН Ю.Г. Аляев, исполнительный директор РОУ, заместитель директора НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека, директор Института электронного медицинского образования Сеченовского университета, д.м.н., профессор М.А. Газимиев и заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Российского общества «Мужское здоровье», д.м.н., профессор, академик РАН А.А. Камалов. Приветствие генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., профессора, академика РАН А.Д. Каприна зачитал его первый заместитель д.м.н., профессор, член-корр. РАН А.А. Костин.

С программным докладом на тему «Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2020 года» выступила д.м.н., профессор **Тамара Сергеевна Перепанова**, заведующая отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, председатель Московского общества урологов, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», член правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации. В докладе были представлены предпосылки обновления рекомендаций, перечислены семь обновленных за последние два года международных рекомендаций по мочевиной инфекции, бессимптомной бактериурии, уросепсису, профилактике инфекции операционного поля и т.д. Отмечено значение роста антибиотикорезистентности уропатогенов как во внебольничной, так и в госпитальной среде. Кратко представлены данные последнего российского эпидемиологического исследования по антибиотикорезистентности уропатогенов во внебольничной среде. Последние семь-восемь лет отмечается стремительный рост БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра действия)-продуцирующих микроорганизмов, которые вызывают гидролиз практически всех цефалоспоринов третьего-четвертого поколения, монобактамов и оказывают коллатеральный эффект, то есть способствуют развитию резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, ко-тримоксазолу и тетрациклинам. Ведущим возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей (ИМП) остается уропатогенная кишечная палочка во всех возрастных категориях (взрослые, дети, беременные), в среднем свыше 70%. Уровень чувствительности *Escherichia coli* в пределах 97–98% сохраняется только к фосфомицину и нитрофурантоину, а также к инъекционным препаратам: карбапенемам, аминогликозидам, которые, конечно, рекомендуется применять только при серьезной урологической инфекции, уросепсисе. Отмечены важные предостережения со стороны Американского агентства по контролю за качеством пищи и лекарственных препаратов (FDA) и комитета фармаконадзора по оценке риска Европейского медицинского агентства (EMA) о запрете применения хинолонов/фторхинолонов для лечения острой и рецидивирующей ИМП и периперационной профилактики. Этот запрет обусловлен не только ростом резистентных штаммов микроорганизмов, но и серьезными нежелательными побочными действиями этой группы. Так, FDA требует обозначения у всех системных фторхинолонов опасности риска развития сильной гипогликемии и влияния на психическое здоровье. Отмечают такие серьезные побочные действия, как удлинение интервала QT на ЭКГ, вплоть до остановки сердца; диарея, рвота, повреждение сухожилий, суставов, мышц, нервов; отслойка сетчатки, аневризма аорты, нарушения ЦНС: бессонница, возбуждение, усталость, судороги,

конвульсии, психоз и инвалидизация. Однако благодаря уникальной фармакокинетике, большому объему распределения фторхинолоны остаются в арсенале врача-уролога для лечения инфекции паренхиматозных органов – острого пиелонефрита, острого простатита и эпидидимоорхита.

В целях поиска альтернативных препаратов Т.С. Перепанова представила результаты сравнительного исследования «Изучение эффективности применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения и профилактики развития инфекционных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) в сравнении с антибиотикопрофилактикой». Авторы применили пиобактериофаг у 30 пациентов перед ПНЛТ в сравнении с антибактериальной профилактикой ципрофлоксацином (30 пациентов). В группе, леченной пиобактериофагом, в целях борьбы с биопленкообразованием в раствор пиобактериофага на 30 минут погружали уретральные катетеры. Однако большого бактериологического эффекта это не дало, на катетерах отмечалось формирование биопленок, хотя в двух биопленках были обнаружены живые бактериофаги, что требует дальнейших исследований. При сравнительном анализе отмечено снижение частоты развития синдрома системной воспалительной реакции в группе, леченной бактериофагами, по сравнению с антибиотиками и равный эффект лечения и профилактики на седьмые сутки после операции. Препарат пиобактериофаг поливалентный очищенный может применяться с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при ПНЛТ как альтернатива антибактериальной профилактике. Для улучшения антимикробного действия необходим постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и постоянный подбор (обновление) препаратов бактериофагов к возбудителям конкретного стационара или пациента. В заключение профессор Т.С. Перепанова сделала краткий обзор новых антибактериальных препаратов, зарегистрированных в России в последние годы: цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, цефотаксим/сульбактам, цефепим/сульбактам. Все они представляют собой комбинированные препараты цефалоспорины и ингибитора бета-лактамаз. Из особенностей стоит отметить следующее: цефтолозан/тазобактам проявляет антипсевдомонадную активность, приведены доказательные клинические исследования по его применению при осложненной ИМП в сравнении с левофлоксацином.

В докладе И.С. Палагина представлены последние данные российского исследования антибиотикорезистентности у возбудителей внебольничной мочевой инфекции ДАРМИС-2 (2018), в котором участвовали 34 центра из 26 городов. Во всех возрастных категориях (дети, взрослые, беременные) основными возбудителями неосложненных ИМП являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriales*, в том числе *E. coli* (69,4, 77,1, 73,6%), затем

*Klebsiella pneumoniae* (около 6–11%) и *Proteus mirabilis* (2–3%). Чувствительность изолятов *E. coli* в пределах 97–98% отмечена только к нитрофурантоину и фосфомицину, а также к инъекционным препаратам: имипенему, амикацину и пиперациллину/тазобактаму. Чувствительность к цефалоспорином составляет 69–76%, аминопенициллинам, в том числе защищенным, – 40–57%, а к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу – в пределах 60–63%. Уровень БЛРС при неосложненных ИМП вырос с 2,3 до 19,2% (в 8,3 раза), при осложненных – с 13,9 до 32,9% (в 2,3 раза), в среднем – в 3,15 раза (с 8,5 до 26,8%).

В докладе профессора М.Н. Замятина приведены примеры внедрения программы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) в практическое здравоохранение на примере Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, а в докладе профессора И.Н. Петуховой представлены данные по антибиотикорезистентности микроорганизмов у онкоурологических пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

С разбором осложненных инфекций мочевых путей и пиелонефрита выступил председатель Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации, профессор Гессенского университета (Германия) Флориан Вагенленнер. В докладе освещены результаты исследования распространенности урологических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (исследование GPIU), в 56 странах мира на протяжении 2003–2018 гг., проведен анализ лечения 27 230 пациентов. Основными возбудителями серьезной урологической инфекции являются *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis* и др. Отмечается рост развития уросепсиса с 10 до 25% всего за восемь лет наблюдения. Далее профессор Вагенленнер остановился на новых антибиотиках, в частности меропенем/ваборбактаме, в сравнении с пиперациллином/тазобактамом (исследование TANGO 1). При анализе оценки излеченности в группе, получавшей меропенем/ваборбактам, достигнут результат в 74,5% случаев, в группе пиперациллина/тазобактама – в 70,3%, при остром пиелонефрите – 97,5 против 94,1%, при осложненной ИМП с устранимым источником – 100 против 92%, а с неустранимым источником – 100 против 95,3%. Общая клиническая излеченность составила 90,6 против 86,3%, микробиологическая излеченность – 68,8 против 62,1%. Новый антибиотик цефидерокол обладает уникальным механизмом действия: он хелатирует внеклеточное железо, далее хелатный комплекс активно транспортируется в периплазму рецепторами наружных мембран, оказавшись в периплазме, цефидерокол диссоциирует с образованием ионов железа. Как и другие бета-лактамы антибиотики, цефидерокол также проникает в периплазму посредством диффузии через порыны. Оказавшись внутри периплазмы, цефидерокол связывает и ингибирует пенициллин-связывающие белки. При клиническом

исследовании, в котором оценивали эффективность лечения цефидероколом пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом, при сравнении с имипенемом/циластатином (1 г 3 раза) получены результаты в пользу цефидерокола (2 г): 69 против 48,8% и 83,1 против 68,6%. Докладчик также коснулся исследований нового аминогликозидного антибиотика плазомицина (15 мг/кг массы), который активен против аминогликозид-модифицирующих ферментов, а также исследования клинико-бактериологической эффективности фосфомицина в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с осложненными ИМП или острым пиелонефритом. Показана практически равная эффективность двух препаратов.

В следующем докладе Ж. Алиджанов (Узбекистан) подробно рассказал об опроснике симптомов острого цистита (ACSS). Данный опросник является анкетой самостоятельного заполнения для получения информации от пациенток с острым циститом; оценивает выраженность симптомов и их влияние на качество жизни у женщин с симптоматическими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП). ACSS разработан с целью диагностики и дифференциальной диагностики ИНМП от других урогенитальных заболеваний у женщин, с его помощью возможен мониторинг эффективности лечения цистита в динамике. Чувствительность русскоязычной версии опросника ACSS равна 97,4, специфичность – 86,7 относительно наличия острого цистита у женщин. Анкета может быть использована при первичной диагностике острого цистита, а также с целью динамического мониторинга эффективности лечения.

Согласно современным международным руководствам (Guidelines) и решениям ЕМА и FDA, критериями диагностики острого цистита служат наличие пиурии и как минимум одного из таких симптомов, как дизурия, учащенное мочеиспускание (поллакиурия) и urgentные позывы к мочеиспусканию (ЕМА), или женский пол, наличие пиурии и по меньшей мере двух из таких симптомов, как дизурия, учащенное мочеиспускание (поллакиурия), urgentные позывы к мочеиспусканию и боль над лоном (FDA). При сравнении разных диагностических методов положительное прогностическое значение шкалы ACSS равно 91%, отрицательное прогностическое значение для острого цистита – 86%, в то время как эти же показатели для лейкоцитурии равны 70 против 79%, бактериурии при микроскопии осадка мочи – 80 против 62%, посева мочи на флору – 94 против 20%. Интересно отметить, что при статистическом анализе такой симптом, как выделения из влагалища, не влияет на диагностику острого цистита в отличие от симптомов нарушения мочеиспускания. Очень интересные данные привел доктор Алиджанов по корреляции с диагнозом «острый цистит». Если учитывать один симптом

из трех предложенных ЕМА, корреляция с диагнозом равна 0,5; если учитывать один симптом из трех предложенных ЕМА плюс пиурию, корреляция составляет 0,67. Если учитывать два симптома из четырех предложенных FDA, корреляция с диагнозом равна 0,67, если к ним прибавить пиурию – 0,71. Тогда как при оценке типичных симптомов по шкале ACSS > 6 баллов корреляция с диагнозом равна 0,75, если к ним прибавить пиурию – 0,69. Таким образом, показана высокая диагностическая ценность шкалы типичных симптомов ACSS. Симптоматическая диагностика острого цистита является целесообразной в амбулаторной практике. Выраженность симптомов позволяет более точно диагностировать цистит. Опросник ACSS служит достоверным инструментом для симптоматической диагностики и дифференциального диагноза острого цистита у женщин. Он переведен на 20 языков мира, включен в междисциплинарные медицинские стандарты Германии, а также федеральные российские клинические рекомендации и клинические рекомендации по циститу Минздрава России 2020 г.

В докладе профессора С.В. Сидоренко освещены современные микробиологические методы диагностики. Представляют интерес данные по микробиому мочи: всего описано 21 000 видов бактерий, примерно 2200 видов бактерий ассоциированы с организмом человека. 562 вида бактерий описаны как компоненты микробиоты мочи, из них 352 вида связаны хотя бы с одним случаем мочевого инфекции, а 225 видов описаны как возбудители инфекции мочевых путей. В настоящее время микробиологическая диагностика развивается очень быстро. Так, скрининг на бактериурию включает в себя тест-полоски, окраску по Граму, далее для идентификации патогенов используют хромогенные агары, биохимическую идентификацию и матрично-активированную лазерную десорбцию/ионизацию с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF). Для оценки антибиотикочувствительности применяют диски и автоматические тесты, основанные на принципе разведения. В будущем будут предложены прикроватные тесты для эмпирической диагностики: иммунохроматографический, быстрый оптический скрининг, мультиплексная ПЦР (идентификация) и биосенсоры (идентификация патогенов). Для индивидуальной диагностики перспективы на будущее представляют методики комплексного тестирования: бисенсорные картриджи (идентификация + чувствительность), микрофлюидика (идентификация + чувствительность) и высокопроизводительные мультиплексные ПЦР (идентификация + чувствительность).

Таким образом, приближение к пациенту, быстроту выполнения и снижение требований к квалификации персонала обеспечат иммунохроматографические прикроватные тесты,

синдромальная диагностика будет осуществляться за счет молекулярных мультиплексных методов. Полногеномное short-gun-секвенирование позволит определять широкий круг редких патогенов. Новый мультиплексный иммунохроматографический тест для быстрого определения карбапенемаз ОХА-48, КРС, NDM позволит избежать назначения новых дорогостоящих антибиотиков, не действующих на патогены, экспрессирующие эти карбапенемазы. Докладчик рассказал о новом морфокинетическом анализе – микроскопии в темном поле в реальном времени, позволяющей увидеть живые микроорганизмы в материале, а также использовании в клинике «биосенсоров» – собак, которые распознают при помощи нюха вспышку внутрибольничной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

В последующих докладах отражены современные подходы к инфекции нижних мочевых путей (профессор Л.А. Синякова), принципы отбора лекарственных препаратов в федеральные рекомендации (профессор Т.С. Перепанова), безопасность антимикробных препаратов (профессор С.К. Зырянов).

Так, профессор Т.С. Перепанова подчеркнула необходимость написания региональных рекомендаций по антимикробной терапии, так как в разных странах имеются различия в возбудителях инфекции, разный уровень резистентных микроорганизмов и разные зарегистрированные лекарственные препараты (ЛП). Основными критериями для отбора ЛП являются: высокая активность препарата против основных возбудителей мочевой инфекции; низкий уровень резистентных штаммов; высокие концентрации в месте локализации инфекции (моча, почки); доказанная клиническая эффективность; приемлемый профиль безопасности; учет особенностей разных форм ИМП и учет особенностей пациентов. Далее докладчик на примере отбора фосфомицина трометамола как препарата первого выбора для лечения острого бактериального цистита показала принципы отбора на основе доказательной медицины. Были приведены систематические обзоры и метаанализ по фосфомицину трометамолу 2010 и 2019 гг. Микробиологическое обоснование отбора фосфомицина трометамола основано на данных последних международных (NODARS) и российских (ДАРМИС) исследований резистентности возбудителей внебольничной инфекции мочевых путей. Резистентность к нему основных возбудителей (*E. coli*) не превышает 1,0–1,5%. Среди достоинств фосфомицина трометамола краткий курс лечения (монодоза 3 г), высокие концентрации в моче (99,5% выделяется с мочой), благоприятные фармакокинетические показатели (концентрация в моче превышает в течение 30 часов не только минимально ингибирующую концентрацию

для большинства уропатогенов, но и концентрацию, предотвращающую мутацию, что обеспечивает полный киллинг возбудителей – *E. coli*).

В качестве перспективного препарата для отбора в федеральные клинические рекомендации докладчик отметила препарат феназопиридин. Показаниями являются симптоматическое лечение боли, жжения при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей вследствие травм, хирургического вмешательства, эндоскопических процедур или использования катетера. По данному препарату опубликовано много клинических исследований за последние годы. В 2016 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное сравнительное исследование в пяти клиниках России и показана эффективность (снижение боли у 96,6% пациентов против 50% в группе плацебо) и безопасность (серьезных нежелательных побочных действий не отмечено) феназопиридина.

Большой интерес вызвал симпозиум «Влияние инфекции на функцию репродуктивных органов у мужчин». В нем участвовали д.м.н., профессор, член-корр. РАН О.И. Аполихин, профессор урологии из университета Vita-Salute San Raffaele, директор исследовательского института урологии Андреа Салони (Италия) и эндокринолог из университета Падуи, доцент Андреа Гаролла (Италия). Отмечена роль инфекций, передаваемых половым путем, в снижении репродуктивной функции у женщин на 74%, отмечено влияние неинфекционных заболеваний (инфаркт миокарда, сахарный диабет, инсульт). Также на репродукцию большое влияние оказывают аборт и сверхсмертность мужчин в молодом возрасте. Предлагается выдавать сертификат молодой семье на бесплатное обследование в центрах репродуктивного здоровья. Отмечена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в бесплодии у мужчин. Инфицированность ВПЧ мужчин на протяжении всей жизни остается высокой в отличие от женщин (высокая в первые годы начала половой жизни, далее уменьшается). Наличие вируса ВПЧ в головке сперматозоида исследователи связывают с уменьшением его подвижности, фрагментацией ДНК сперматозоида у бесплодных мужчин. Возможно, ВПЧ-инфекция является причиной самопроизвольных абортов и выкидышей. Большое внимание уделяется стерильности банка спермы, чтобы туда не попал ВПЧ. Предлагается включить анализ на ВПЧ в протокол банков донорской спермы. Обсуждаются вопросы вакцинации против ВПЧ мужчин.



В конце первого дня конференции обсуждались вопросы применения отдельных лекарственных препаратов при некоторых урологических заболеваниях: пиелонефрите, доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), гиперактивном мочевом пузыре.

Во второй день конференции были проведены школы по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний (модераторы д.м.н. Е.А. Ефремов, д.м.н., профессор Н.Д. Ахвледиани); рациональной фармакотерапии мочекаменной болезни (модераторы д.м.н., профессор В.С. Саенко, д.м.н. О.В. Константинова, к.м.н. М.Ю. Просянных); рациональной фармакотерапии симптоматической доброкачественной гиперплазии предстательной железы (модераторы к.м.н. А.В. Сивков, д.м.н., профессор П.И. Раснер, к.м.н. В.В. Пантелеев).

В конце второго дня состоялся симпозиум «Рациональная фармакотерапия урологических заболеваний. Реальная клиническая практика», на котором выступили докладчики из регионов (Краснодар, Воронеж, Курск, Нижний Новгород, Екатеринбург, Москва и Московская область).

В рамках конференции был проведен круглый стол с главными урологами стран СНГ: Узбекистана, Кыргызстана, Казахстана, Молдовы, Армении, Азербайджана. На круглом столе обсуждались вопросы диагностики и консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря, ДГПЖ, мочекаменной болезни в разных странах. Была вынесена резолюция экспертного совета урологов стран СНГ по вопросам подходов к диагностике и лечению ДГПЖ и запланировано эпидемиологическое исследование по мочекаменной болезни в странах СНГ.

Несомненно, все присутствовавшие урологи получили много полезной информации, которая пригодится как в научной, так и практической деятельности.

Всем участникам конференции после краткого опроса в конце каждого дня были начислены баллы непрерывного медицинского образования и выданы сертификаты участников конференции.

*Отчет подготовлен членом оргкомитета конференции д.м.н., профессором*

*Т.С. Перепановой*

*12.02.2020*