



# Перспективы антимикробной терапии урогенитальных инфекций

8–9 февраля 2018 г. в ГК «Альфа» Измайлово состоялась XII 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. Итоги конференции подводят члены оргкомитета д.м.н., профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА и В.А. ШАДЕРКИНА.

Открывая конференцию, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН О.И. АПОЛИХИН приветствовал делегатов, гостей, докладчиков, представил иностранных гостей – председателя правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов, президента урологического отделения Международного общества по химиотерапии, профессора Ф. Вагенленнера (F. Wagenlehner, Германия), члена правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов, профессора Т. Кая (T. Cai, Италия), профессора Ф. Димитриадиса (F. Dimitriadis, Греция). Профессор О.И. Аполихин подчеркнул значимость конференции в свете растущей антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции.

С программным докладом «Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевых путей» выступила заве-

дующая отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», д.м.н., профессор Т.С. Перепанова. Она подчеркнула важность лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей с учетом патогенеза. Основными факторами рецидивов неосложненной инфекции являются вирулентность возбудителей (уропатогенной кишечной палочки) на фоне несостоятельности мукозального иммунитета, разрушение защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря из-за частых уrogenитальных инфекций или гормональной недостаточности и персистенция возбудителей в поверхностном слое слизистой оболочки мочевого пузыря в виде покоящихся внутриклеточных резервуаров и внутриклеточных бактериальных сообществ. При осложненной инфекции частые рецидивы обусловлены формирующимися био пленками на слизистых оболочках мочевых путей, катетерах, дренажах, камнях, наличием мультирезистентных микроорганизмов. В такой ситуации необходимо прежде

всего устранить предрасполагающий фактор – очаг инфекции (катетеры, дренажи, стенты, камни), а не проводить длительное антибактериальное лечение синдрома системной воспалительной реакции. Частые курсы антимикробной терапии приводят к селекции мультирезистентных штаммов микроорганизмов, дисбиозу кишечника и влагалища. Кроме того, при осложненной рецидивирующей инфекции мочевых путей на фоне постоянной нерациональной антибиотикотерапии отмечается быстрый рост мультирезистентных и панрезистентных микроорганизмов. После отмены длительной антибактериальной профилактики симптомы нередко возвращаются. Они могут наблюдаться и без бактериурии по результатам посевов, или, наоборот, бессимптомная бактериурия может иметь место на фоне рецидивирующей инфекции мочевых путей. Поиск решений приводит к изменениям в уже имеющихся рекомендациях. Например, Федеральные российские клинические рекомендации не предлагают длительного приема антимикробных препаратов в субингибирующих дозах



## XII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»

при неосложненном рецидивирующем цистите, несмотря на то что такой метод указывается в рекомендациях других стран. Лечение обострений инфекции мочевых путей рекомендуется проводить полными курсовыми дозами антимикробных препаратов. На первое место выходят альтернативные методы лечения в виде:

- иммунотерапии – препарат Уро-Ваксом показал шестимесячную эффективность при приеме в течение трех месяцев по одной капсуле утром;
- фитотерапии – растительный лекарственный препарат Канефрон эффективен и безопасен для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей при трехмесячном назначении;
- внутрипузырных инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты;
- бактериофаготерапии, которая позволяет увеличить безрецидивный период и повысить качество жизни пациентов, при этом не вызывая селекции антибиотикостойчивых микроорганизмов.

Выступление и.о. ректора Смоленского государственного медицинского университета, главного внештатного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Р.С. КОЗЛОВА было посвящено стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации. Антимикробная резистентность несет биологические и экономические угрозы для всех стран без исключения, снижая эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных и паразитарных болезней человека, животных, растений и приводя к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний. В качестве причин появления и раз-

вития антибиотикорезистентности профессор Р.С. Козлов назвал бесконтрольное применение антимикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Эффект от внедрения новых антибиотиков ограничен, на что указывают результаты проведенных за последние 20 лет исследований, которые свидетельствуют о выявлении устойчивости микроорганизмов к новым антибиотикам в течение первого года. За десять лет разработка и производство новых антимикробных препаратов заметно снизились, в связи с чем США и страны Западной Европы оказывают большую государственную поддержку фармпроизводителям. Это привело к тому, что на последних стадиях клинических испытаний находятся 19 соединений: десять активны в отношении грамположительных возбудителей, пять – в отношении грамотрицательных и четыре соединения широкого спектра действия. Помимо создания новых антибиотиков необходимо поддерживать работу по оптимизации режимов антибиотикотерапии и применению альтернативных средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Недостаточное внимание к этой проблеме может привести к значительному снижению эффективности затрат на антибактериальную терапию, которые в настоящее время составляют в среднем более 30% бюджета медицинских организаций Российской Федерации. Для решения вопроса на государственном уровне 25 сентября 2017 г. Председатель Правительства РФ Д.А. Медведев распорядился принять Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. Реализация мероприятий по основным направлениям решения задач стратегии предусматривается в два этапа.

Первый этап (до 2020 г.):

- повышение осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов, их адекватной замене, недопустимости самолечения, а также увеличение охвата населения пропагандой иммунопрофилактики и здорового образа жизни;
- профессиональная переподготовка 20% специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;
- повышение выявляемости резистентности к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам форм возбудителей инфекционных болезней человека, животных и растений, установление базовых показателей, характеризующих распространенность антимикробной резистентности.

Второй этап (до 2030 г.):

- профессиональная переподготовка 100% специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;
- снижение числа случаев инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Профессор Ф. ВАГЕНЛЕННЕР подчеркнул огромное социально-экономическое бремя рецидивирующих инфекций мочевых путей. Он представил механизм персистенции уропатогенной кишечной палочки в зонтичных

УРОЛОГИЯ



клетках поверхностного слоя мочевого пузыря, указав на ее устойчивость к антибактериальным препаратам. Докладчик отметил клиническую эффективность иммунных препаратов в лечении пациентов с рецидивирующим циститом, заместительной эстрогенотерапии у женщин в постменопаузе с циститом, положительное оценил использование нового антибиотика цефтолозана/тазобактама при осложненном пиелонефрите.

Профессор Т. КАЙ предложил новый подход к лечению рецидивирующих инфекций мочевых путей. Во-первых, конкретный антибиотик должен выбираться с учетом не только активности в отношении возбудителя, но и низкого уровня резистентности к нему, а также фармакокинетических свойств (создание высокой концентрации в моче). Во-вторых, при назначении лечения необходимо принимать во внимание изменение микроорганизмов (возрастание вирулентности, антибиотикорезистентности) и самих пациентов (старение населения, увеличение числа сопутствующих заболеваний). В-третьих, длительное антибактериальное лечение ведет к дисбиозам, селекции резистентных штаммов. В-четвертых, антибиотикотерапия убивает микроорганизмы, но не предотвращает рецидив инфекции. В связи с этим акцент следует делать на фитотерапии рецидивирующих инфекций мочевых путей и оставлении без лечения бессимптомной бактериурии.

Стратегиям выбора при коморбидной патологии был посвящен доклад д.м.н., профессора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главного клинического фармаколога Департамента здравоохранения г. Москвы М.В. ЖУРАВЛЕВОЙ. В структуре коморбидной патологии традиционно лидируют артериальная гипертензия (80,1%), ишемическая болезнь

сердца (78,1%) и болезни мочевой системы (77,7%). Анализ аутопсий, выполненных в период с 2008 по 2012 г., показал, что пик коморбидной патологии наблюдается в возрасте 61–75 лет, когда почти у 40% пациентов имеются две болезни, у 26,5% – три болезни. Все это заставляет больных принимать большое количество лекарственных препаратов. Уже известно, что одновременный прием четырех-пяти препаратов приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций в 4,5% случаев. Частота неблагоприятных побочных реакций значительно возрастает при назначении от десяти до 20 лекарственных препаратов одновременно и достигает 40%.

Среди факторов риска развития неблагоприятных явлений – заболевания почек (вследствие замедления выведения препаратов), увеличение концентрации препарата в крови, сопутствующая патология, полипрагмазия. Одним из редко обсуждаемых неблагоприятных явлений является способность некоторых препаратов:

- индуцировать развитие инфекции *Clostridium difficile* – у цефалоспоринов третьего поколения, фторхинолонов, линкозамидов (линкомицина, клиндамицина), противоопухолевых антибиотиков (доксорубицина), препаратов платины (цисплатина), антимагнетоболитов (5-фторурацила, метотрексата), циклофосфамида;
- вызывать развитие антибиотик-ассоциированной диареи;
- становиться причиной псевдомембранозного колита – в США и Европе летальность от клостридиального колита составляет 6–30%.

Далее профессор М.В. Журавлева остановилась на органоспецифической токсичности, подробно описав влияние антимикробных препаратов на ту или иную систему. В заключение докладчик рассказала о стратегии кон-

троля антимикробной терапии (СКАТ) в Москве. В более чем 15 стационарах созданы и внедрены внутренние протоколы эмпирической антибактериальной терапии с учетом стратификации риска пациентов для отделений хирургии, терапии, урологии, реанимации и интенсивной терапии. Пересмотр протоколов осуществляется каждые 6–12 месяцев.

Доклад заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместителя главного врача по терапии ГКБ № 24 (Москва), д.м.н., профессора С.К. ЗЫРЯНОВА был посвящен современным возможностям и перспективам лечения уроинфекций. Всемирная организация здравоохранения выделила 12 наиболее опасных возбудителей заболеваний и разделила их на три категории в зависимости от неотложности ситуации: критический, высокий и средний уровень приоритетности для научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию новых антибиотиков.

Критически высокий уровень приоритетности:

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к карбапенемам;
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам;
- *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам, способные вырабатывать бета-лактамазы расширенного спектра.

Высокий уровень приоритетности:

- *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину;
- *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину;
- *Helicobacter pylori*, устойчивые к кларитромицину;
- *Campylobacter* spp., устойчивые к фторхинолонам;
- *Salmonellae*, устойчивые к фторхинолонам;
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином, фторхинолонам.



## XII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»

Средний уровень приоритетности:

- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительные к пенициллину;
- *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину;
- *Shigella* spp., устойчивые к фторхинолонам.

В настоящее время фазы II и III клинических исследований проходят несколько антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой:

- карбапенем – ингибитор бета-лактамаз (имипенем (МК-7655));
- тетрациклин (эравациклин (TP-434));
- аминогликозид (плазомицин (ACHN-490));
- карбапенем + боронатный ингибитор бета-лактамаз (меропенем + RPX7009).

В докладе отмечалась эффективность нового комбинированного препарата цефтолозана/тазобактама, который среди прочих препаратов активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Большие надежды связаны с режимом двойной терапии карбапенемами при лечении инфекций, вызванных продуцирующими карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae*. Предшествующая терапия, включавшая колистин, признана неэффективной. Эртапенем с дорипенемом или меропенемом назначались в течение 10–20 дней, и у всех пациентов отмечалось клиническое выздоровление без рецидива.

Невозможно правильно подобрать лечение без знания и понимания современных микробиологических методов диагностики. Как отметил заведующий лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева д.м.н. Д.А. ПОПОВ, основным

трендом клинической микробиологии в настоящее время можно назвать ускорение получения результатов. Остальные задачи микробиологической лаборатории остаются прежними – исследование материалов от пациентов, помощь лечащим врачам в интерпретации результатов исследований и выборе антибиотикотерапии, расшифровка механизмов резистентности, микробиологический мониторинг, участие в формировании формуляра лекарственных средств, санитарная бактериология. Установление этиологического диагноза можно ускорить при использовании молекулярно-генетических методов диагностики: полимеразной цепной реакции, флуоресцентной гибридизации, полимеразной цепной реакции + времяпролетной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF MS), матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS), полимеразной цепной реакции в реальном времени. К новым методам «быстрой» микробиологии относят мультиплексную флуоресцентную гибридизацию *in situ* и анализ микроскопических изображений, позволяющий отслеживать гибель микробных клеток в присутствии антибиотиков в режиме реального времени. При использовании этих методов результат идентификации возбудителей доступен в среднем через один-полтора часа, а результат определения чувствительности к антибиотикам – через пять часов, причем нижний предел детекции составляет  $10^4$  КОЕ/мл.

В рамках конференции был проведен круглый стол с главными урологами стран СНГ из Беларуси, Узбекистана, Кыргызстана, Казахстана, Молдовы, Туркменистана, Азербайджана, а также Монголии. Обсуждались вопросы антибиотикорезистентности возбу-

дителей урологической инфекции в разных странах. Была принята резолюция Экспертного совета урологов стран СНГ по вопросам подходов к диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

На конференции рассматривались также частные вопросы рациональной фармакотерапии во всех областях урологии – мочекаменной болезни, детской урологии, андрологии, урогинекологии. Были проведены школы по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний (модераторы д.м.н. Е.А. Ефремов, д.м.н., профессор В.А. Божедомов, д.м.н., профессор Н.Д. Ахвледиани), антимикробной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний (д.м.н., профессор Т.С. Перепанова, д.м.н., профессор Л.А. Синякова), уродинамическим методам диагностики (д.м.н., профессор А.Г. Мартов, д.м.н., профессор З.К. Гаджиева), мочекаменной болезни (д.м.н., профессор В.С. Саенко, д.м.н. О.В. Константинова, к.м.н. М.Ю. Просьянников).

В работе конференции приняли участие 827 человек (560 в зале и 267 онлайн) из 84 городов России, а также из стран СНГ и ближнего зарубежья (Украины, Беларуси, Казахстана, Туркменистана, Узбекистана, Кыргызстана, Азербайджана, Молдовы, Германии, Италии, Греции, Монголии). При регистрации (организационного взноса на конференции нет) все делегаты бесплатно получали сборник тезисов конференции, информационные материалы по лекарственным препаратам. Всем участникам выданы сертификаты и свидетельства о присвоении зачетных единиц (кредитно-балльный учет в рамках системы непрерывного медицинского образования). На выставочной экспозиции продукцию представили 27 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. 

урология