

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

№ 1 (12) 2015



ISSN 2306-8787



9 772306 878003



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ



УДК 615.33.015.8

Голубовская О.А.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.  
Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

## Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению

Antibiotic resistance and international actions of its overcoming

### Резюме

В статье отмечается современное состояние проблемы резистентности к антимикробным препаратам. Показано, что, несмотря на достижения в терапии многих инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, на современном этапе наблюдается адаптация возбудителей к антибиотикам, что сопровождается малоконтролируемым явлением резистентности к антимикробным препаратам. Кроме этого, большую обеспокоенность вызывает появление новых форм резистентности, таких как NDM-1-энзим, который вызывает резистентность почти ко всем антибактериальным средствам. Распространенность этого явления в масштабах всего мира благодаря активному свободному и быстрому перемещению людей создает серьезную угрозу национальной безопасности любой страны и требует быстрого информирования и взаимодействия между странами с помощью международных медико-санитарных правил.

Также в статье очерчены основные международные усилия, направленные на сдерживание возникновения и распространения резистентности к антимикробным средствам – от их рационального применения до создания системы мониторинга на международном уровне.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, энзим NDM-1, европейский план действий по проблемам устойчивости к антибиотикам.

### Resume

The article concerns the current state of the problem of antimicrobial resistance. It was shown that despite the many advances in the therapy of infectious diseases caused by bacteria, today there is an adaptation to the antibiotic agents, accompanied by poorly controlled antimicrobial resistance. Furthermore, growing concern in new forms of resistance, such as NDM-1 enzyme, that leads to resistance to almost all antibacterial agents. The prevalence of this phenomenon throughout the world thanks to the activity of free and rapid movement of people presents a serious threat to the national security of any country and requires a rapid communication and interaction between the countries with the help of International Health Regulations.

The article also pointed out the major international efforts aimed at curbing the emergence and spread of resistance to antimicrobial agents, such as their rational use and establishing a monitoring system at the international level.

**Keywords:** antibiotic resistance, the enzyme NDM-1, a European action plan on antibiotic resistance.

24–27 февраля в Копенгагене (Дания) прошел семинар, организованный Европейским региональным бюро ВОЗ по проблемам антибиотикорезистентности (АБР). На семинаре широко обсуждались проблемные вопросы, связанные с устойчивостью к антимикробным препаратам, и частные вопросы рациональной антибиотикотерапии, лабораторной диагностики, мониторинга и профилактики возникновения АБР. Активно обсуждалась необходимость создания групп реализации стратегии рационального использования противомикробных препаратов, в состав которых необходимо включать несколько специалистов (клинических фармацевтов, специалистов по профилактике/контролю за распространением инфекций, эпидемиолога, IT-специалиста), но ключевая роль здесь принадлежит врачу-инфекционисту.

В настоящее время любой практикующий врач, имеющий многолетний опыт, может на собственном клиническом опыте продемонстрировать изменение подходов к лечению того или иного инфекционного заболевания в связи с растущей неэффективностью стандартных подходов к терапии. Кроме того, к сожалению, лечение многих инфекций на сегодняшний день требует применения нескольких классов антибактериальных средств для получения стойкого клинического эффекта. Так, лечение внегоспитальных пневмоний в условиях стационара предусматривает назначение не менее двух антибактериальных средств, радикальным путем изменяются подходы к лечению болезни Лайма, где, помимо сочетаний антибактериальных препаратов, рекомендуется значительно удлинять курсы терапии.

Явление антибиотикорезистентности представляет собой, с нашей точки зрения, еще одну грань адаптации и эволюции микроорганизмов, проходящей на наших глазах. Закономерная эйфория после изобретения пенициллина, значительно снижавшего смертность от инфекционных бактериальных заболеваний, сменилась жестокой реальностью – всего через 4 года после того, как в 1943 г. фармацевтические компании начали его массовое производство, стали появляться микроорганизмы, противостоящие этому средству, и первым возбудителем такой когорты микробов стал *Staphylococcus aureus*. В настоящее время уровень устойчивости этого микроба к метициллину (метициллинрезистентные штаммы – MRSA) в ряде государств – членов Европейского союза (ЕС) составляет 25–50%. Проблема устойчивости грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, стремительно растет в Южной и Восточной Европе. В странах ЕС, а также в Норвегии и Исландии, по оценочным данным, ежегодно от проблем, связанных с антибиотикорезистентностью, умирают 25 тыс. человек, а дополнительные расходы на здравоохранение составляют около 1 млрд евро. При этом следует заметить, что данные, собираемые в рамках Европейского проекта по эпиднадзору за потреблением антимикробных средств (ESAS), свидетельствуют о том, что масштабы использования антибиотиков в восточных и южных странах Европы намного выше, чем на севере. Этому способствует и безрецептурный отпуск антимикробных препаратов во многих странах, и неконтролируемое их использование в ветеринарии. Во многих лечебных учреждениях отсутствует необходимая лабораторная инфраструктура для исследования чувствительности возбудителя к антибиотикам, и поэтому инфекци-

онные болезни лечат, не имея информации о наиболее адекватной лекарственной терапии. Все это приводит к тому, что препараты резерва, такие как карбапенемы, становятся неэффективными при жизнеугрожающих ситуациях вследствие приобретения микробами новых мутаций, приводящих к синтезу ферментов карбапенемаз [3].

Так, в начале 2011 г. ВОЗ сообщила о вспышках устойчивых штаммов *E.coli* к карбапенемам и другим б-лактамам. Эта устойчивость была обусловлена наличием энзима NDM-1 (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase), который может вызывать панрезистентность практически ко всем имеющимся на сегодняшний день антибактериальным средствам. Появление этого штамма бактерии вызвало серьезную настороженность экспертов. Так, Джон Конли<sup>1</sup> предполагает, что в случае распространения этого штамма мы можем оказаться «отброшенными в эпоху, когда антибиотики не существовали». По мнению этого специалиста, наибольшую обеспокоенность в плане развития и распространения устойчивости к антибиотикам вызывают страны, где они находятся в свободной продаже: Китай, Индия, многие страны Африки, Центральной и Южной Америки. Постсоветское пространство также может быть причислено к этому списку. Однако употребление антибиотиков людьми не идет ни в какое сравнение с использованием их в агропищевой промышленности для стимуляции роста. Без решения такого серьезного вопроса на правительственном уровне невозможна успешная борьба с появлением и распространением антибиотикорезистентных штаммов. ЕС сейчас объединяет усилия в борьбе с антибиотикорезистентностью на правительственном уровне. Так, запрещено стимулирование роста скота при помощи антимикробных препаратов, а существующая во Франции программа информирования населения «Антибиотики не применяются автоматически» за 5 лет сократила прием этих препаратов при гриппоподобных заболеваниях на 26,5% [2].

Еще один неожиданный аспект распространения антибиотикорезистентности в современном мире – массовое и быстрое передвижение людей в разных странах. Так, на сессии Европейского бюро ВОЗ его представители заявили, что суперинфекты уже начали распространяться по миру в связи с активными миграционными процессами. Первый случай смерти от супербактерии с геном NDM-1 был зарегистрирован в госпитале Свободного университета Брюсселя: скончался пакистанец, недавно прибывший с родины, где он попал в ДТП и лечился в местном госпитале. По прибытии в Бельгию рана не заживала – врачи обнаружили у пациента штамм бактерии, обладающей крайне сильной способностью противостоять лекарствам. Как выяснилось впоследствии, причиной смертельного заболевания стал ген NDM-1. На сегодня все описанные 130 случаев заражения возбудителями с геном NDM-1 закончились

смертельным исходом; его нашли уже и у жителей Австралии, Канады, США, Нидерландов и Швеции. Ученые опасаются, что в мире может начаться эпидемическое распространение инфекций, практически не поддающихся лечению. Газета Guardian объявила в своей публикации «...конец эпохи антибиотиков», и это их замечание не было продиктовано традиционной склонностью журналистики к сенсационным материалам, призванным сеять панику среди читателей, а основывалось на статье английского ученого Тима Уолши, опубликовавшего свою статью в авторитетном Lancet Infectious Diseases [1, 2].

Угрожающее распространение полирезистентных штаммов многих микроорганизмов ставит под угрозу все имеющиеся на сегодняшний день достижения в борьбе с инфекционной заболеваемостью. Следует также помнить, что рост числа опасных инфекционных заболеваний, в том числе вызванных резистентными штаммами, резко возрастает при различных стихийных бедствиях, которые все чаще и чаще происходят в разных уголках мира, и системы здравоохранения разных стран должны быть к ним готовы [3, 4].

Устойчивость к антибактериальным препаратам не ограничивается риском воздействия на конкретного человека или сообщество – эта проблема включает также экономический аспект, обусловленный снижением производительности из-за болезней (как людей, так и животных) и увеличением расходов на лечение. Все это осложняет рост мировой экономики. На Всемирном экономическом форуме, проходившем в Женеве в 2013 г., указывалось на устойчивость к противомикробным препаратам как на глобальный риск, с которым самостоятельно не может справиться ни одно государство, при этом в целом осведомленность о возможных социальных, экономических и финансовых последствиях резистентности к антимикробным средствам недостаточна. Такой экономически направленный анализ проводился для стран с развитой экономикой. Было показано, что к негативным последствиям распространения АБР относятся рост расходов на здравоохранение и сокращение производительности труда, доходов домохозяйств, государственных доходов и налоговых поступлений. В одном только Европейском экономическом ущербе в результате дополнительных расходов на здравоохранение и сокращение производительности, связанной с устойчивостью возбудителей к антимикробным средствам, достигает по меньшей мере 1,5 млрд евро в год. Учитывая отсутствие в нашей стране должного мониторинга за резистентными штаммами и ограниченные возможности их определения в клинической практике, можно только представить масштаб этой проблемы в Украине.

ВОЗ, CDC, EuroCDC неоднократно широко освещали проблему антибактериальной резистентности и систематически проводят ряд мероприятий, направленных на осведомленность об этой проблеме и формирование ряда мер, способствующих ее преодолению – от рациональной антибиотикотерапии до системы контроля и мониторинга за возникновением и распространением АБР. Так, в 2011 г. ВОЗ посвятила день здоровья – 7 апреля – этому вопросу. Однако проблема устойчивости к антимикробным средствам была четко обозначена еще в начале 1970-х гг., а первая резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения (BA3), содержащая призыв к рациональному использованию

Нашим системам здравоохранения необходимо учитывать настоятельную рекомендацию ВОЗ о необходимости проведения такого анализа, создания системы мониторинга за антибиотикорезистентными штаммами и имплементацию ее в мировое пространство [3, 4].

Согласно некоторым оценкам, по весу в организм животных и рыб вводится по крайней мере в 1000 раз больше антибиотиков, чем используется людьми.

<sup>1</sup> Профессор медицины, микробиологии и инфекционных заболеваний, а также лабораторной медицины в Центре резистентности к противомикробным препаратам при Университете Калгари, Канада. Сопредседатель Института по вопросам инфекции, иммунитета и воспалительного процесса им. Снайфера. Председатель правления Канадского комитета по резистентности к противомикробным препаратам.



лекарственных средств, была принята в 1984 г. Далее ВОЗ обсудила и утвердила еще ряд резолюций, посвященных проблеме устойчивости к антибактериальным средствам, а в 2001 г. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антимикробным средствам обозначила новые направления эпиднадзора и контроля в этой области. В 2005 г. была принята резолюция ВОЗ WHA58.27, которая призвала к совершенствованию мер по сдерживанию и предотвращению распространения резистентности к антимикробным средствам. Страны ЕС разработали национальные планы действий в ответ на рекомендации европейского совета в 2001 г. о рациональном использовании антимикробных средств. В мае 2014 г. на 67-й сессии ВОЗ была принята резолюция ВОЗ WHA67.25 об устойчивости к антимикробным препаратам, в которой Ассамблея здравоохранения просила генерального директора разработать проект глобального плана действий по борьбе с антибактериальной устойчивостью. После этого была проведена большая работа, включавшая консультации с различными странами, изучение мнения экспертов и 12 декабря 2014 г. на 136-й сессии Исполнительного комитета ВОЗ был рассмотрен Проект глобального плана действий по устойчивости к антимикробным препаратам. Этот глобальный план действий ставит целью обеспечить как можно дольше стабильность в эффективном применении антибактериальных средств [3, 4]. Ожиданием для ВОЗ является разработка странами собственных национальных действий, направленных на борьбу с устойчивостью к антимикробным препаратам, соответствующих глобальному плану действий.

Для достижения этих целей предусмотрено 5 задач:

1. Повышать осведомленность и улучшать понимание вопросов устойчивости к антимикробным препаратам.
2. Накапливать знания за счет исследований и эпиднадзора.
3. Снижать заболеваемость.
4. Оптимизировать использование антибиотиков.
5. Обеспечить планомерное инвестирование в решение проблемы устойчивости к противомикробным препаратам.

Согласно анализу европейского стратегического плана действий по проблеме устойчивости к антибиотикам, системы здравоохранения во многих странах ЕС все еще находятся на различных стадиях реформы, и подавляющая часть ресурсов используется для оказания лечебной помощи. Проблема сдерживания антибиотикорезистентности и их рационального использования практически не уделяется должного внимания. Прежде всего потому, что эти вопросы не документированы надлежащим образом в системах эпиднадзора. Отмечено, что все возрастающие связи между странами и глобализация торговли и путешествий являются факторами повышенного риска завоза резистентных бактерий и генов, затрудняющих эффективное лечение или профилактику бактериальных инфекций. Это диктует необходимость создания международных стандартов и в обмене данными, включая использование Международных медико-санитарных правил в качестве механизма сообщения о новых рисках.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. – Karthikeyan K Kumarasamy, MPhil, Mark A Toleman, PhD, Prof Timothy R Walsh – [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(10\)70143-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(10)70143-2/abstract).
2. Голубовская, О.А. Резистентность к антимикробным средствам – проблема XXI века. – Новости медицины и фармации. – № 4 (354). – 2011 г. – с. 10–13.
3. Устойчивость к противомикробным препаратам. Проект глобального плана действия. Доклад Секретариата. – EB136/20. – 12 декабря 2014 г. – <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>.
4. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. – EUR/RC61/14+EUR/RC61/Conf.Doc.7. – 10 июня 2011 г. – <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>.

Поступила в редакцию 03.03.2015  
Контакты: suinf@mail.ru