

Распространение резистентности микробов к химиопрепаратам – угроза населению планеты в 21 веке.

Актуальность проблемы. Впервые в 2011 году Всемирная Организация Здравоохранения вынесла на повестку дня весьма актуальную тему – нарастание резистентности микроорганизмов (бактерий, вирусов и простейших) к широкоприменяемым антимикробным препаратам и предотвращение распространения резистентности. Причем вопрос ставится таким образом – **«Не принять меры сегодня – нечем будет лечить завтра»**. Проблема роста устойчивости микробов к противомикробным средствам известна с 60-х – 70-ых годов прошлого века. Ее возникновение обусловлено с одной стороны способностью микробов к адаптации, а с другой всевозрастающим и широким применением разных антимикробных препаратов лечебными учреждениями для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, использованием антибиотиков населением с целью самолечения, а также потреблением антибиотиков в животноводстве и птицеводстве с целью обеспечения максимальных привесов.

В последние 60 лет население планеты прирастало высокими темпами, параллельно этому возрастало и число людей нуждающихся в использовании антимикробных препаратов для сохранения и поддержания здоровья. Фарминдустрия прогрессивно расширяла перечень новых антибактериальных препаратов и лекарственных форм. Однако в последние 20-30 лет этот процесс существенно затормозился, а резистентность микробов катастрофически нарастала. Поэтому в 2001 году ВОЗ впервые выдвинула новую глобальную стратегию по сдерживанию резистентности микробов к противомикробным препаратам. Ситуация была охарактеризована как глобальный кризис в здравоохранении.

Если на разработку нового антибактериального препарата обычно необходимо потратить не менее 10-15 лет и сотни миллионов долларов, то возбудители успевают выработать резистентность к новинке всего лишь за несколько лет. На ближайшие годы практически потеряны для широкой клинической практики некоторые β -лактамы, тетрациклин, ко-тримоксазол и многие другие. Поступают сообщения о появлении штаммов микроорганизмов, резистентных к современным макролидам, фторхинолонам, защищенным аминопеницилинам. И сразу напрашивается классический вопрос: кто виноват и что делать? Хотелось бы освободить себя от ответственности и заявить: виной всему лишь природа бактерий. Но, безусловно, это не так. Ответственность за катастрофический рост антибиотикорезистентности возбудителей несет само человечество. Нерациональное использование антибактериальных средств, в том числе их безрецептурный отпуск, самолечение, несоблюдение врачами основных принципов антибиотикотерапии может, в конце концов, привести к тому, что мы окажемся бессильны перед инфекционными заболеваниями.

Поскольку данная проблема носит глобальный характер, а микробы являются абсолютными космополитами, не знают территориальных границ, а их природа еще недостаточно изучена для обеспечения полного контроля над ними. Мы являемся свидетелями как появления новых микроорганизмов (более 30 видов за последние 20 лет), так и выявления хорошо известных микробов с новыми свойствами: микобактерий туберкулеза с расширенной резистентностью; кишечной палочки, продуцирующей металлопротеазы; стафилококков, резистентных к метициллину; энтерококков резистентных к ванкомицину; клебсиелл, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра; менингококков со сниженной чувствительностью к пенициллинам и фторхинолонам. Резистентность к АМП имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать средства второго или третьего ряда, которые, зачастую, более дороги, менее безопасны и не всегда доступны. Все это увеличивает прямые и косвенные экономические затраты, а также повышает риск распространения резистентных штаммов в обществе.

Состояние проблемы в Республике Беларусь. Естественно, что острота проблемы резистентности полностью относится к здравоохранению и нашей страны. Данные факты и обстоятельства понуждают здравоохранение более внимательно относиться к этой проблеме, перевести ее с чисто умозрительной, эмпирической на научно-обоснованные рельсы доказательной медицины. Предполагается, что внедрение международных медико-санитарных правил (ММСП) обеспечит более строгий контроль за распространением панрезистентных вариантов микробов и станет преградой для необоснованного использования антибиотиков в сельском хозяйстве, пищевой промышленности и медицине. В нашей стране данная проблема была актуализирована еще в 70-ые годы прошлого века и активно развивается в настоящее время. В рамках ГНТП «Инфекции и микробиологические технологии», а в последние годы программы направленной на научно-техническое обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь по теме «Молекулярно-биологический мониторинг резистентности к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, энтеробактерий, псевдомонад)» проводится контроль за этиологической структурой гнойно-воспалительных заболеваний в учреждениях здравоохранения, уровнем резистентности основных возбудителей к антибиотикам и дезинфектантам, потреблением антибиотиков в стационарах. Полученные результаты анализируются, обобщаются, публикуются в печати, а полученная информация доводится до лечебных учреждений. На базе РНПЦ ЭМ в 2003 г. основан референс-центр

по мониторингу резистентности микроорганизмов к антибиотикам, а также координационный совет СНГ по данному вопросу. Создана национальная системы мониторинга резистентности, основной целью которой является: 1) получение научно-обоснованной информации об этиологической структуре возбудителей ГСИ и уровнях антибиотикорезистентности; 2) обеспечение врачей и органов управления системы здравоохранения аналитической информацией потребляемых в УЗ противомикробных препаратах и их противомикробной активности. В 2010 году в этой работе приняли участие 146 УЗ, баклабораториями клиник и центров гигиены и эпидемиологии прислано 760 штаммов основных возбудителей ГСИ, что позволит получить новую информацию о частоте резистентных форм бактерий в разрезе всей страны. На рисунке 1 представлен удельный вес возбудителей нозокомиальных инфекций, выделенных от пациентов в УЗ.

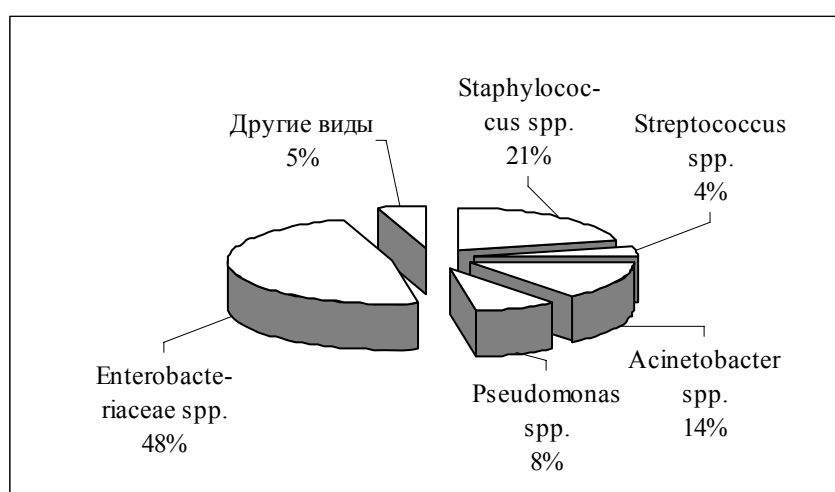


Рис.1. Этиологическая структура возбудителей гнойно-септических инфекций

Как видно из рисунка доминирующая роль принадлежит энтеробактериям(48%). На долю стафилококков приходится 21%, ацинетобактера 14%, псевдомонад и стрептококков – 8% и 4% соответственно. Среди энтеробактерий доминируют клебсиеллы – 48,5%, кишечная палочка – 25% и энтеробактер – 13,2%. Среди стафилококков доминируют *Staphylococcus aureus* (50%) и *Staphylococcus epidermidis* (26%), псевдомонад – *Pseudomonas aeruginosa* (95%). На долю *Acinetobacter baumannii* приходится 97,6% всех изолятов.

Метициллинорезистентные стафилококки представляют серьезную угрозу для пациентов, особенно для лиц со сниженной функцией иммунной системы. Для лечения ГСИ, обусловленных MRSA все бета-лактамы антибиотики рассматриваются как клинически малоэффективные, даже, несмотря на активность *in vitro*. Поэтому важно контролировать MRSA в каждом стационаре, санировать поступающих пациентов-носителей и медперсонал персонал. Удельный вес метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* практически на всей территории страны составляет

около 40%. Частота их выявления сравнима со странами Европы (25-50%). Они резистентны к большинству применяемых антибиотиков. Препаратами резерва для лечения стафилококковых ГСИ являются ванкомицин, тейкопланин, линезолид.

Высокой активностью в отношении клебсиелл обладают карбапенемы (меропенем, имипенем – резистентность менее 14%). К цефалоспорином 80-85% клебсиелл резистентны. К аминогликозидам (амикацин, гентамицин и др.) 50-70% изолятов были резистентны, к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) 55-75% изолятов также резистентны.

E. coli госпитального происхождения, как правило, обладают устойчивостью к большому спектру антибиотиков, антисептиков и дезинфектантов. Установлен высокий удельный вес (50% и более) резистентных вариантов кишечной палочки к аминопенициллинам (ампициллину). Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали цефтазидим, меропенем, карбенициллин, цефепим.

Указанные обстоятельства требуют повышения эффективности микробиологического мониторинга в системе надзора за распространением и циркуляцией возбудителей ГСИ с углубленным изучением их биологических свойств, применительно к отдельным регионам, различным типам медицинских стационаров, нозологическим формам заболеваний и локализациям патологических процессов. Важно подчеркнуть, что деятельность бактериологических лабораторий в последние 3-7 лет существенно улучшилась. Это позитивно сказывается и на организации мониторинга резистентности возбудителей к антибиотикам.

Сегодня убедительно доказано, что нерациональная антибиотикотерапия способствует формированию госпитальных резервуаров мультирезистентных штаммов бактерий, бороться с которыми становится все труднее. Борьба с распространением множественнорезистентных форм микроорганизмов является одной из приоритетных задач национальных систем здравоохранения настоящего периода. Внедрение в практику УЗ формуляров по применению антимикробных средств, основанных на данных о спектре возбудителей и их резистентности по конкретному отделению и УЗ – это единственный реальный механизм, обеспечивающий рациональное применение антибиотиков в многопрофильном стационаре на основе принципа доказательной медицины. Разработка и внедрение нормативно-методических материалов по стратегии применения антибиотиков должны осуществляться и внедряться комитетом УЗ по борьбе с ВБИ из лиц с соответствующим уровнем подготовки, на основе данных, полученных в конкретном отделении и внедряться в клиническую практику именно этого отделения.

Скорость развития устойчивости определяется селективным прессингом антибактериальных препаратов на геном микроорганизмов, что в свою очередь зависит от объема и спектра применяемых антибиотиков. На

рисунке 2 представлена сравнительная динамика изменений в потреблении antimicrobных препаратов в УЗ в период 2003-2005гг. и 2007-2009гг.

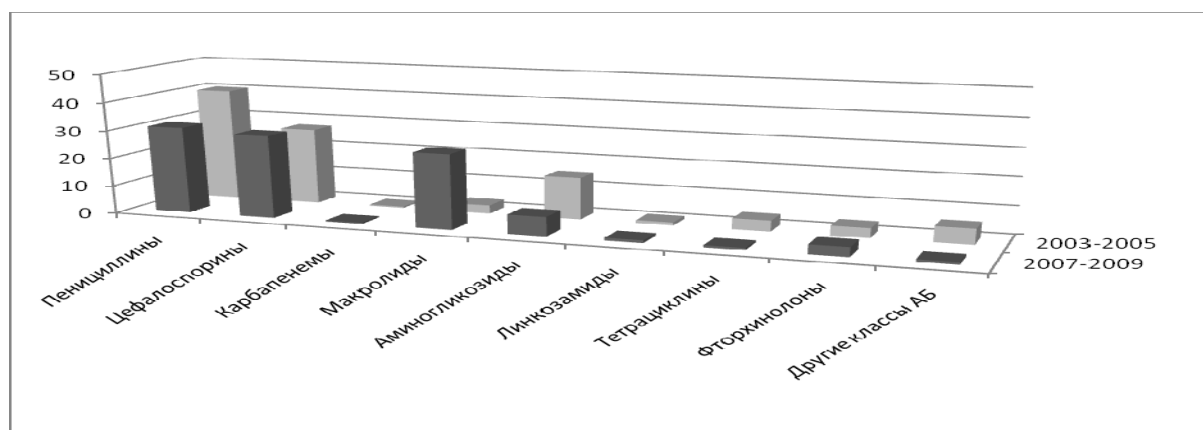


Рис.2. Динамика потребления антибиотиков в период 2003-2005 гг. и 2007-2009гг.

Результаты сравнительного анализа данных (рис. 2) в динамике с 2003 г. показали, что структура антибиотиков в 2007-09 г.г. по сравнению с 2003-05 г.г. претерпела изменения в сторону повышения удельного веса более активных препаратов и снижения доли антибиотиков с неблагоприятными фармакологическими, микробиологическими и токсикологическими характеристиками (тетрациклины, хлорамфеникол, гентамицин и др.). Наибольший удельный вес в структуре антибиотиков имеют β -лактамы, макролиды и аминогликозиды. Вместе с тем, выявлены существенные различия в потреблении или предпочтении одних препаратов другим в разных регионах и УЗ, а различия стационаров в интенсивности потребления отдельных антибиотиков разнятся в 2-10 раз.

Нерациональное применение антибиотиков на уровне отделения, учреждения здравоохранения, региона или системы здравоохранения ускоряет процессы формирования резистентности, быстро выводит антибиотики из обращения, и, соответственно, увеличивает затраты на химиотерапию в целом, диктует необходимость разработки новых препаратов.

По прогнозам аналитиков, лидирующим сегментом на рынке антибиотиков к 2011 станут хинолоны. Доля цефалоспоринов – лидера рынка в 2007 году снижается в связи с прекращением действия многих патентов. Рост потребления цефалоспоринов в ближайшие годы составит -2,2%. Рост потребления фторхинолонов - 12,2% ежегодно. Карбапенемы составляют один из самых небольших по объему сегментов мирового рынка антибиотиков, однако ожидается, что они значительно усилят свои позиции к 2011 году.

Заведующий лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии, член-корреспондент НАН Беларуси Титов Л.П.