

## Резистентность микроорганизмов: эра антибиотиков уходит в Лету?

Открытие в 1928 г. А. Флемингом пенициллина, ознаменовавшее начало эры антибиотиков, лишь ненадолго позволило человеку поверить в его победу над патогенными микроорганизмами. Сам же первооткрыватель в результате серии экспериментов предположил, что бактерии обладают устойчивостью к пенициллину при его применении в низких дозах или в течение слишком короткого времени. Со времен начала массового производства противомикробных препаратов во всем мире отмечен неуклонный рост устойчивости к ним инфекционных возбудителей. Одними из первых об антибиотикорезистентности микроорганизмов сообщили С.Н. Rammelkamp, Т. Махон (1942), W.W. Spink, V. Ferris (1947), M. Barber (1961). В 1957 г. J.W. James назвал угрозу стафилококковой инфекции в стационарах «стафилококковой чумой», а уже в конце 1960-х годов в одной из публикаций «Illustrated London News» высказано предположение о том, что «медицина может лишиться плодов своей победы в результате неправильного применения антибиотиков, которое приводит к инфекционно передаваемой микробами сопротивляемости лекарствам». Появление и широкое распространение высокорезистентных к антибиотикам штаммов бактерий, по сути, вернуло клиническую медицину в доантибиотическую эру. На смену эйфории 1940–1950-х годов пришел скепсис, а после — разочарование.

На рубеже II и III тысячелетий стремительное распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов достигло колоссальных масштабов. Изменения условий жизни общества, обусловленные политическими, экономическими, экологическими и социальными потрясениями, повлекли значительное ухудшение эпидемиологической ситуации во всем мире. На сегодня в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний лидируют острые респираторные инфекции, кишечные инфекции, туберкулез, малярия, ВИЧ-инфекция/СПИД. Устойчивость патогенных микроорганизмов, вызывающих эти заболевания, к антибактериальным препаратам в некоторых случаях подвергает серьезно риску исход лечения (Всемирная организация здравоохранения, 2001). По сообщению Центрального разведывательного управления США (Central Intelligence Agency — CIA; 1999), проблема антибиотикорезистентности вышла за пределы сугубо медицинской и представляет «угрозу политической стабильности и национальной безопасности некоторых регионов мира».

30 мая 2012 г. в Сумах состоялась Всеукраинская научно-практическая конференция, в ходе которой признанные специалисты различных областей медицины, научные сотрудники, практикующие врачи, молодые ученые обратились к истокам проблемы и обозначили пути ее преодоления на современном этапе.

Как сообщил в своем выступлении **Андрей Сницарь**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Медицинского института Сумского государственного



университета (СумГУ), главный врач Сумской областной клинической инфекционной больницы им. З.И. Красовицкого,

основными причинами тотального распространения антибиотикорезистентности микроорганизмов стали разработка новых групп и модификаций антибиотиков, их чрезмерное и нерациональное (при заболеваниях небактериальной этиологии) применение, безрецептурная продажа, частое использование в сельском хозяйстве и ветеринарии, низкий (а в некоторых регионах — практически отсутствующий) инфекционный контроль, недостаточная информированность и недооценка ситуации медицинскими работниками.

Не исключено, что попытки обозначить масштабы проблемы антибиотикорезистентности демонстрируют лишь примерную картину истинной ситуации. В большинстве случаев вряд ли можно доверять информации, которой «пестрят» немедицинские и некоторые медицинские печатные издания и онлайн-ресурсы, ввиду недостаточного количества (и сомнительного качества) исследований в этой области, по крайней мере, в Украине.

Контроль антибиотикорезистентности на современном этапе, по убеждению А. Сницаря, включает:

- рациональное применение антибиотиков;
- контроль передачи нозокомиальных инфекций, осуществление противоэпидемических мероприятий;
- фармакодинамическое обоснование режимов дозирования антибиотиков;
- микробиологический мониторинг возбудителей и их резистентности в каждом стационаре;
- тесное взаимодействие микробиологической службы, клиницистов и госпитальных эпидемиологов.

Выступающий акцентировал внимание на необходимости ведения каждым лечебным учреждением своего локального, регулярно обновляемого и официально утвержденного на соответствующем уровне руководства (формуляра) антибиотикотерапии, базирующегося на доказательных эпидемиологических данных по мониторингованию микрофлоры в конкретной местности, ре-

зультатах доказательных клинических исследований, клиническом опыте, экстраполяции данных о чувствительности *in vitro*.

**Николай Чемич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Медицинского института СумГУ, глава Ассоциации инфекционистов Сумщины, отме-

тил, что рассматривая антибиотикорезистентность микробных возбудителей как естественную для всего живого приспособительную реакцию на меняющиеся условия окружающей среды, следует четко понимать, что противостояние этому явлению невозможно без активного участия человека, положившего начало его развитию. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения (2001) принята Глобальная стратегия по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам с пошаговыми действиями в этом направлении.

Разработанная на ее основе стратегия для Европейского региона определяет следующие приоритетные задания:

1. Укрепление координации на национальном уровне.
2. Расширение контролируемых мероприятий в сфере борьбы с антибиотикорезистентностью.
3. Способствование рациональному применению антибиотиков, включая контроль их применения.
4. Совершенствование мероприятий инфекционного контроля и контроля применения антибиотиков в медицинских учреждениях.
5. Расширение мер профилактики и контроля антибиотикорезистентности при производстве продуктов питания.
6. Расширение научных достижений и новаторских подходов к разработке новых антибиотиков.



7. Повышение информированности о правильном применении антибиотиков и рисках, связанных с развитием резистентности к ним.



Научный подход к пониманию сути явления антибиотикорезистентности микроорганизмов представил **Анатолий Дьяченко**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены и экологии, социальной медицины и организации здравоохранения Медицинского института СумГУ, в доступной и интересной форме осветил невероятно сложные и многогранные процессы, лежащие в его основе.

Селекция резистентных к антибиотикам штаммов, по его мнению, была ускорена неблагоразумными врачебными назначениями, массовым распространением самолечения. Огромную роль сыграло тотальное внедрение антибиотиков в экосферу [сегодня окружающая среда буквально «заражена» разнообразными антибиотиками. По некоторым данным, в США только для «профилактических» нужд птицеводства и животноводства используется >11 млн кг антибиотиков ежегодно!], что привело к резкой смене фенотипа, а во многих случаях — и генотипа патогенов, вызывающих наиболее широко распространенные инфекции человека: произошел скачок в эволюции микромира.

А. Дьяченко подчеркнул, что арсенал антибиотиков, существующий сегодня, превышает 6 тыс. наименований, практическое же применение нашли не более 2–3%. Остальные — либо чрезмерно токсичны, либо малозффективны. С момента создания в 1980-х годах хинолонов не получено ни одного принципиально нового антибиотика: появляющиеся в продаже — не более, чем клоны или минорные модификации уже имеющихся. В свое время резистентность к хинолонам казалась маловероятной, поскольку для ее развития необходимы мутации одновременно двух ферментов — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, на которые направлено действие препаратов данного класса. Возможность же горизонтальной передачи антибактериальной резистентности

и вовсе отрицалась. Тем не менее, уже через 2–3 года применения хинолонов подтверждено и то, и другое.

Докладчик отметил, что при наличии очень ограниченного числа мишеней для антибиотиков в бактериальной клетке (воздействие на клеточную стенку, процессы репродукции, синтез белка, некоторые звенья метаболизма) бактерии обладают гигантским арсеналом выбора противодействия. Одна из последних баз данных, основанных лишь на опубликованных последовательностях бактериальных геномов, содержит список из >20 тыс. генов резистентности 400 различных типов. Получены самые разнообразные наборы детерминант резистентности и установлены механизмы их распространения.

По мнению А. Дьяченко, антибиотикорезистентность опасна не только снижением качества лечения, увеличением количества койко-дней, но и непредсказуемыми последствиями в результате опасной вероятности появления новых, неизвестных ныне патогенов. К примеру, установлено, что последовательность недавно изолированной конъюгативной плазмиды, кодирующей множественную лекарственную резистентность возбудителя холеры, на 100% совпадает с последовательностью плазмиды, изолированной ранее из резистентного штамма возбудителя чумы. Обе они несут одинаковый набор из 6 детерминант резистентности, включая антибиотики тетрациклинового и левомицетинового ряда, используемые в борьбе с чумой.

Вне всякого сомнения, важнейшую роль в возникновении антибиотикорезистентности играют генетическое изменение структуры бактерий и появление новых генов в результате мутаций. Поскольку большинство антибиотиков получают при культивировании почвенных актиномицетов, наиболее вероятно, что именно штаммы бактерий — резидентов почвы являются источником генов антибиотикорезистентности. Проанализировав способность почвенных бактерий разрушать или инактивировать антибиотики, ученые среди сотен штаммов выявили целый ряд изолятов, способных расти на ≥1 из 18 различных классов антибиотиков (аминогликозиды, хинолоны и др.), причем для некоторых штаммов антибиотики были единственным источником углерода и азота, то есть служили прямой «пищей»!

Гены резистентности очень редко передаются по одиночке, «путешествуют» в виде кассет (наборов из нескольких генов) в составе мобильного генетического вектора — плазмиды или (реже) фага. Существовало мнение, что плазмиды и гены резистентности появились в эпидемических штаммах бактерий недавно, однако это не так. Анализ архивных изолятов, полученных до начала эры антибиотиков, свидетельствует о существовании плазмид и в то время. Генов же резистентности не было вовсе, они просто не были нужны патогенам — им вполне хватало имевшихся в наличии вирулентных генов. Лишь с приходом эры антибиотиков и началом мощного селективного прессинга ими микробной популяции произошло постепенное «вымывание» чувствительных штаммов бактерий и замена их резистентными.

А. Дьяченко отметил, что горизонтальный транспорт используется бактериями не только для переноса генов резистентности — это вообще их универсальное средство эволюции. Дело в том, что в отличие от эукариотических организмов процессы изменчивости и репродукции у прокариот разделены. Горизонтальный транспорт является идеальной заменой естественной рекомбинации. Кроме того, он позволяет обмениваться генами не только родственными, но и далеко стоящими друг от друга по эволюционной лестнице штаммам или видам бактерий. Доказан перенос генетической информации даже между царствами *Archaea* и *Bacteria*.

Интересно, что значительное количество генов бактерий кодирует, казалось бы, ненужную информацию, что напоминает примитивные зачатки приобретенной иммунной системы. Означает ли это, что бактерии имеют оружие даже против несуществующих препаратов? Если потенциал антибиотиков практически исчерпан, то какой новый способ противостояния инфекции изобретет человек?

Завершая краткую историческую летопись эры антибиотиков, выступающий отметил, что бактерии признаны «ultimate pathogens» (конечными, совершенными патогенами) не потому, что достигли вершин эволюции, а лишь потому, что их пластичность и способность к выживанию не имеют границ.

*Ивета Щербак,  
фото автора*

### Список использованной литературы

- Всемирная Организация Здравоохранения** (2001) Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам (<http://www.who.int/drugresistance/execsumR.pdf>)
- Barber M.** (1961) Methicillin-resistant staphylococci. *J. Clin. Pathol.*, 14: 385–393.
- James J.W.** (1957) The Staphylococcus plague. *Lancet*, 272(6975): 934.
- Rammelkamp C.H., Maxon T.** (1942) Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc. Royal Soc. Exper. Biol. Med.*, 51: 386–389.
- Spink W.W., Ferris V.** (1947) Penicillin-resistant *Staphylococci*: mechanisms involved in the development of resistance. *J. Clin. Invest.*, 26(3): 379–393.

