

**А.Г. Салманов¹, В.П. Музика²**

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна

Боротьба з резистентністю до антибіотиків на принципах концепції «Єдине здоров'я»

Реферат

Частота інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними бактеріями, збільшується серед населення і в медичних установах, тому ці інфекції є важливою медико-санітарною проблемою, яка кидає виклик системам охорони здоров'я в різних країнах. Унаслідок надмірного та неправильного застосування антибіотиків у бактерій, які містяться в організмі людей і тварин, може розвинути стійкість до цих препаратів, тому інфекції, котрі раніше добре піддавалися лікуванню антибіотиками, стає важко, а іноді — неможливо вилікувати.

Для забезпечення ефективності лікування необхідно терміново вжити заходів з протидії подальшому формуванню та поширенню стійкості до антибіотиків унаслідок їх застосування у багатьох галузях. Оскільки стійкість не має екологічних, галузевих або географічних кордонів, її поява в одній галузі призводить до формування резистентності в інших галузях. Національні керівні органи, ветеринарні працівники, фермери, лікарі та пацієнти відіграють ключову роль у збереженні активності антибіотиків.

Висвітлено можливості для запобігання і стримування стійкості до антибіотиків на національному та міжнародному рівнях, зокрема регламентацію раціонального застосування антибіотиків у медицині, ветеринарії, сільському господарстві та виробництві харчових продуктів, підготовку фахівців, нагляд за тенденціями в резистентності та застосуванні антибіотиків, поширення інформації, проведення наукових досліджень, освітню та роз'яснювальну роботу для привернення уваги до проблеми. Запропоновано можливі шляхи для розробки цілісного міжвідомчого та мультидисциплінарного підходу на принципах концепції «Єдине здоров'я» для вирішення цієї важливої проблеми.

Ключові слова: принципи концепції «Єдине здоров'я», антибіотики, резистентність, медицина, ветеринарія, сільське господарство.

Посилання: Салманов А.Г., Музика В.П. Боротьба з резистентністю до антибіотиків на принципах концепції «Єдине здоров'я». *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 8–29.

ВСТУП

Антибіотики — це основний засіб лікування бактеріальних інфекцій. У 1940-х роках поява антибіотиків зробила революцію в медицині: вони врятували життя мільйонів хворих на пневмонії, сепсис, менінгіти, з тяжкими рановими інфекціями та інфекціями сечових шляхів. Крім того, багато сучасних медичних технологій, зокрема трансплантація органів, хіміотера-

пія злоякісних пухлин та ортопедична хірургія, за відсутності антибіотиків були б пов'язані з високим ризиком ускладнень.

На жаль, як неправильне, так і правильне застосування антибіотиків призвело до формування та поширення стійкості до цих препаратів, що спричинило зниження ефективності лікування, а отже, тяжчий і триваліший перебіг захворювань, збільшення частоти

госпіталізації, рівня летальності та економічних витрат.

Стійкість до антибіотиків — це міжнародна проблема системи охорони громадського здоров'я, яка потребує постійної уваги. Масштаби цієї проблеми демонструє той факт, що в країнах Європейського Союзу щорічно понад 25 тис. осіб помирають від інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними бактеріями.

Антимікробні засоби (antimicrobial agents) — це хімічні сполуки, які вбивають мікроорганізми або пригнічують їх ріст. У природних умовах їх продукують гриби (наприклад, пеніцилін) та бактерії (наприклад, тетрациклін). Антимікробні засоби також можуть бути синтетичними або напівсинтетичними речовинами (наприклад, фторхінолони й амоксицилін відповідно).

Згідно з оригінальним визначенням лауреата Нобелівської премії Селмана Ваксмана (Selman Waksman), терміном «антибіотики» (antibiotics) слід позначати лише природні продукти мікробного походження. Проте цей термін нерідко використовують як синонім терміна «антимікробні засоби» незалежно від їх походження. Антимікробні засоби, спрямовані проти бактерій, зазвичай називають антибактеріальними засобами. У статті термін «антибіотики» використано для позначення антибактеріальних засобів, котрі застосовують для лікування бактеріальних інфекцій як у людей, так і у тварин.

На жаль, незабаром після появи нового типу антибіотиків бактерії еволюціонують, набуваючи здатності не лише протистояти дії та наявності антибіотика, який раніше вбивав їх, а і розмножуватися, тобто бактерії стають стійкими (резистентними).

Термін «стійкість» (резистентність) до антибіотиків (antibiotic resistance) використовують у ситуаціях, коли антибіотики, які зазвичай пригнічували розвиток певних видів бактерій, більше не чинять бажаного ефекту. Стійкість до антибіотиків розвивається в результаті їх використання і є класичним прикладом дії описаного Ч. Дарвіном принципу природного добору («виживає найсильніший»).

Епідеміологія стійкості до антибіотиків ускладнюється здатністю генів, котрі детермінують таку стійкість, поширюватися між різними типами бактерій. Крім того, резистентні до антибіотиків бактерії можуть долати територіальні бар'єри, потрапляти в інші сфери діяльності. Таке поширення може бути пов'язане з людьми, тваринами, харчовими продуктами тваринного походження і контамінованими об'єктами довкілля.

Через стійкість інфекції до антибіотиків її важко або навіть неможливо усунути. Це призводить до невдач у лікуванні та збільшує захворюваність і смертність.

Будь-які способи застосування антибіотиків у людей, тварин або рослин можуть призводити до формування і поширення стійкості до антибіотиків. Крім того, резистентність до антибіотиків не визнає географічних кордонів. Застосування антибіотиків в одних галузях, умовах або країнах впливає на поширення стійкості до них в інших галузях, умовах або країнах.

Стійкість до різних класів антибіотиків стабільно зростає у різних типів бактерій, а також у різних екологічних умовах. Антибіотики, які раніше були ефективні, втрачають свою дієвість, а медицина повертається до ситуації, яка існувала в доантибіотикову еру. Сумніву піддається значення антибіотиків як препаратів, котрі рятують життя хворих.

Нерідко лікування резистентних інфекцій альтернативними антибіотиками є більш токсичним, менш ефективним, дорожчим, триває довше. У більш забезпечених ресурсами медичних установах несприятливі наслідки резистентності для здоров'я людей можуть бути зменшені через постійне застосування лабораторних тестів на чутливість до антибіотиків, результати яких дають змогу прийняти обґрунтоване рішення про вибір антибіотиків, а також використовувати дорогі антибіотики як крайній захід. В умовах медичних установ з обмеженими ресурсами лікування «навмання» з використанням обмеженої кількості неефективних антибіотиків часто призводить до невдач, тривалих страждань і непрацездатності хворих, високих показників смертності.

Резистентність також впливає на здоров'я тварин, оскільки хворі тварини також потребують лікування антибіотиками.

Проблему стійкості до антибіотиків посилюють і інші чинники. Так, розробка нових антибіотиків є дуже тривалим процесом, потребує багато фінансів, а резистентність нерідко розвивається порівняно швидко після появи нових препаратів на ринку антибіотиків.

Причини появи та поширення антибіотикорезистентності бактерій

Використання антибіотиків для будь-яких цілей (у людей, тварин, рослин) впливає на всіх. Застосування антибіотика в одного індивідуума може призвести до появи резистентних штамів, які згодом передадуться від цього індивідуума іншим, а згодом можуть поширитися в глобаль-

ному масштабі. У зв'язку з цим антибіотики іноді називають «соціальними ліками» (societal drugs), визнаючи можливі глобальні наслідки індивідуального рішення щодо їх використання.

Деякі бактерії мають природну резистентність. Інші спочатку чутливі бактерії стали стійкими протягом останніх десятиліть. У такому випадку йдеться про набуту резистентності. Бактерії відрізняються високою стійкістю і здатністю до адаптації щоб вижити, тому вони можуть швидко змінюватися відповідно до змін у довкіллі, наприклад, за наявності антибіотика.

Чутливі бактерії можуть набути стійкості унаслідок генетичної мутації в їх ДНК (хромосомна резистентність) або, що відбувається частіше, в результаті отримання мобільних елементів генів від інших бактерій, яким властива стійкість (горизонтальний перенос генів резистентності).

Ситуація ускладнюється тим, що нерідко один ген резистентності здатний передавати стійкість до двох антибіотиків або більше, які зазвичай належать до одного класу. Це так звана перехресна резистентність. Крім того, різні гени резистентності, які детермінують стійкість до антибіотиків різних класів, нерідко розташовуються в ДНК бактерії поруч, тому можуть передаватися одночасно (ко-резистентність).

Таким чином, застосування антибіотика одного типу може спричинити розвиток стійкості не лише до нього, а і до інших антибіотиків того самого класу (перехресна резистентність) або до препаратів інших класів (ко-резистентність).

Коли бактерії стають резистентними до антибіотиків унаслідок мутації в їх ДНК, провідним способом поширення резистентності є поширення самого штаму бактерій. Оскільки бактерії розмножуються дуже швидко, мікроорганізми з новою стійкістю можуть дуже швидко стати домінантами в бактеріальній популяції в організмі людини або тварини, особливо, якщо застосування антибіотиків, до якого штам стійкий, призвело до знищення конкуруючих бактерій у найближчому довкіллі. Подальша передача стійких мікроорганізмів серед людей або тварин може спричинити широке поширення резистентних бактерій.

Ще більш серйозну загрозу становить горизонтальна передача генів резистентності. Цей механізм нерідко може спричинити одночасне поширення стійкості до декількох антибіотиків різних класів, особливо якщо гени, котрі детермінують таку резистентність, розташовуються в геномі бактерій поруч.

Коли стійкість сформувалася, бактерії можуть зберігати її протягом тривалого часу на-

віть за відсутності контакту з антибіотиками. Це може призвести до збереження стійкості навіть до тих антибіотиків, які використовують рідко або взагалі більше не застосовують.

Ситуація ускладнюється тим, що іноді може відбуватися одночасна передача генів резистентності та вірулентності, що призводить до появи резистентних бактерій з вищою вірулентністю і патогенністю порівняно з попередніми поколіннями мікроорганізмів. Засоби масової інформації нерідко називають такі патогенні мікроорганізми «супербактеріями» (superbugs).

Два чинники пояснюють те, що поширення резистентності з події в житті окремих бактерій (мутація і/або перенесення генів) перетворюється на глобальний виклик громадській охороні здоров'я:

а) вплив антибіотиків на природний добір (селекційний тиск);

б) демографічне і географічне поширення.

Оскільки антибіотики спричиняють загибель сприйнятливих до них бактерій, резистентні бактерії позбавлені конкуренції за поживні речовини і можуть швидко розмножуватися, особливо за наявності антибіотиків. Антибіотикорезистентні бактерії можуть формувати стійку популяцію і персистувати навіть після припинення застосування антибіотиків.

Люди і тварини зазвичай є носіями великої кількості бактерій у кишечнику, на шкірі та інших поверхнях. Носіями резистентних бактерій можуть бути клінічно здорові особи і тварини. Ці бактерії можуть поширюватися серед індивідуумів та в спільнотах, а також по планеті, передаючись від людей, тварин, через харчові продукти і товари, в яких або на яких вони містяться, а також по шляхах водопостачання.

Боротьба зі стійкістю до антибіотиків

Необхідно діяти невідкладно. Тривожна тенденція зростання резистентності до антибіотиків нестримна, а в розробці — дуже невелика кількість нових препаратів. Щоб зберегти ефективність антибіотиків, необхідна спільна робота у низці галузей.

Оскільки генним мутаціям і перенесенню генів у бактерій запобігти неможливо, зусилля щодо стримування резистентності до антибіотиків слід зосередити на таких напрямках:

1. Зменшення невиправданого застосування антибіотиків і всебічне сприяння їх раціональному використанню, щоб звести до мінімуму формування резистентності.

2. Переривання передачі антибіотикорезистентних штамів між індивідуумами і в спільно-

тах шляхом посилення інфекційного контролю, а також вжиття заходів з профілактики (вакцинація), гігієни і біобезпеки.

Боротьба зі стійкістю до антибіотиків потребує міжнародного визнання, участі та партнерства, які можуть спрямовувати і підтримувати національні ініціативи. Разом з Продовольчою і сільськогосподарською організацією ООН (ФАО) і Всесвітньою організацією охорони здоров'я тварин (ВОЗТ) ВООЗ давно визнає важливість проблеми стійкості до антибіотиків.

В Європі під егідою ЄС розроблено «Стратегію Європейського співтовариства з боротьби зі стійкістю до антимікробних засобів». У додатку 1 наведено огляд діяльності ВООЗ, ФАО, Комісії Кодекс Аліментаріус, ВОЗТ і ЄС з цього приводу.

У 1998 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я в резолюції WHA51.17. визнала актуальність проблеми стійкості до антибіотиків для громадського здоров'я. Ця резолюція закликає ВООЗ і країни, які є її членами, вжити заходів щодо епідагляду та освіти, а також щодо розробки та реалізації відповідної політики, зокрема «заходів, спрямованих на скорочення застосування антибактеріальних препаратів у виробництві продуктів тваринного походження».

У 2001 р. ВООЗ опублікувала документ «Глобальна стратегія ВООЗ щодо стримування стійкості до протимікробних препаратів». У ньому висвітлено ключові моменти для вирішення цієї проблеми, такі як профілактика хвороб, доступність антибіотиків, їх раціональне застосування, епідагляд, необхідність розробки відповідного законодавства та проведення цілеспрямованих досліджень.

Стратегія, призначена для керівників та організаторів у низці секторів і агентств, спрямована на те, щоб стимулювати уряди вжити невідкладних заходів та спрямовувати ці дії шляхом надання експертних технічних і практичних рекомендацій. Зокрема було рекомендовано «зробити стримування стійкості до антибіотиків національним пріоритетним завданням» з директивою «створити національну міжвідомчу робочу групу», до складу якої слід залучити «медичних працівників, ветеринарів, фахівців сільського господарства, виробників лікарських препаратів, представників уряду та засобів масової інформації, споживачів товарів і послуг та інші зацікавлені сторони».

Глобальна стратегія також рекомендує вжити заходів для зменшення надмірного і неправильного застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин для захисту здоров'я людей на основі «Глобальних принципів ВООЗ

щодо стримування стійкості до антимікробних засобів у сільськогосподарських тварин».

У 2005 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію WHA58.27 для підвищення ефективності стримування стійкості до антимікробних засобів шляхом:

1. Забезпечення розробки послідовного, всебічного і комплексного національного підходу до реалізації стратегії стримування стійкості до антибіотиків.

2. Мобілізації кадрових і фінансових ресурсів для мінімізації формування та поширення резистентності до антибіотиків.

3. Ефективного моніторингу і контролю внутрішньолікарняних інфекцій.

Європейське регіональне бюро ВООЗ, визнаючи, що стійкість до антибіотиків є пріоритетною проблемою для громадської охорони здоров'я, для вирішення якої потрібен цілісний і міжвідомчий підхід, розробило регіональну стратегію щодо стійкості до антибіотиків, яка була представлена Регіональному комітету у вересні 2011 р. Метою стратегії є зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної зі стійкістю до антибіотиків. Для її досягнення слід:

- 1) посилити національну координацію шляхом організації національних міжвідомчих комітетів щодо стримування стійкості до антибіотиків;

- 2) на національному рівні посилити епідагляд за стійкістю до антибіотиків;

- 3) всіляко сприяти розробці та впровадженню національних стратегій щодо раціонального застосування антибіотиків, посилити національний нагляд за їх використанням;

- 4) посилити інфекційний контроль і нагляд за стійкістю до антибіотиків у медичних установах;

- 5) запобігати і контролювати стійкість до антибіотиків у ветеринарії і сільському господарстві;

- 6) сприяти впровадженню інноваційних технологій;

- 7) поліпшити інформованість, підвищити безпеку хворих і зміцнити партнерство.

Країни-члени ВООЗ мають використовувати цю стратегію для розробки національних стратегій і планів дій для боротьби зі стійкістю до антибіотиків. Оскільки ця проблема є дуже складною і стосується численних сфер життя суспільства (як урядових, так і приватних), то слід розробити та впровадити національний план дій, координованих національним міжвідомчим комітетом.

Автори акцентують увагу на необхідності профілактики і контролю за стійкістю до антибіо-

тиків у ветеринарії та сільському господарстві, оскільки це одні з ключових сфер дій, як зазначено в запропонованій регіональній стратегії. Усі питання слід вирішувати на національному рівні. Ця стаття є також реакцією на ініціативи міжнародних і регіональних організацій, зокрема ВООЗ, ФАО, Комісії Кодекс Аліментаріус, ВОЗТ, Європейської комісії. За останні 15 років ці організації визнали, що проблема стійкості до антибіотиків пов'язана з проблемою безпечності харчових продуктів. Для охорони здоров'я людей необхідно контролювати застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин.

Застосування антибіотиків у виробництві харчових продуктів

Для боротьби з бактеріальними інфекціями у людей антибіотики було впроваджено на початку 1940-х років. У ветеринарії ці препарати почали застосовувати в 1950-х роках для лікування інфекцій, профілактики захворювань та стимуляції росту. У тварин використовують антибіотики тих самих класів, що і у людей.

Через величезну чисельність тварин та їх промислове розведення в багатьох країнах масштаби застосування антибіотиків у виробництві харчових продуктів значно більші порівняно з їх використанням у медицині.

Антибіотики застосовують переважно для лікування респіраторних і кишкових інфекцій у групах тварин, котрих інтенсивно вигодовують. Особливо широко антибіотики використовують у молодих тварин, наприклад, у бройлерних курчат, а також у поросят і телят, які перебувають на штучному вигодовуванні. Ці препарати також застосовують для лікування інфекцій, спричинених різними патогенними бактеріями, в окремих тварин, зокрема для лікування маститу в дійних корів — поширеної інфекції у корів з високими надоями молока.

Глобальне збільшення промислового розведення риб супроводжується поширенням бактеріальних інфекцій, які зазвичай лікують антибіотиками, котрі додають у корм. Масштаб застосування антибіотиків у рибному господарстві може бути великим.

У деяких країнах антибіотики, наприклад, стрептоміцин, використовують у боротьбі з хворобами рослин. Однак інформація з цієї проблеми має обмежений характер, а кількість досліджень можливого впливу на стан здоров'я людей мала.

Антибіотики як стимулятори росту

У багатьох країнах для прискорення росту сільськогосподарських тварин у корм додають

антибіотики в субтерапевтичних концентраціях (у дозах, які менші за дози, котрі використовують для лікування інфекційних захворювань), застосовуючи їх як стимулятори росту (АСР). Досі не з'ясовано механізми, за допомогою яких АСР впливають на харчування тварин і сприяють збільшенню їх маси.

Після появи в 1950-х роках АСР були впроваджені в глобальних масштабах для планового використання при промисловому розведенні сільськогосподарських тварин незалежно від стану їх здоров'я або ризику бактеріальних інфекцій. У багатьох країнах це призвело до «вибухового» збільшення масштабу застосування антибіотиків. Наприклад, у США використання антибіотиків як стимуляторів росту в період з 1951 до 1978 р. зросло в 50 разів (з 110 до 5580 т), тоді як застосування антибіотиків для лікування захворювань у людей і тварин збільшилося лише в 10 раз. За цей час багато штамів бактерій, виділених від людей і тварин, які раніше були чутливими до антибіотиків, стали резистентними. Аналогічні повідомлення отримано і з інших країн. Наприклад, в Англії превалентність серед свійської птиці штамів *Escherichia coli*, стійких до тетрацикліну, зросла з 3,5 до 63,2 % лише за 4 роки (1957—1960) застосування антибіотиків у птахівництві.

Спочатку будь-які антибіотики могли бути використані як стимулятори росту в субтерапевтичній дозі.

У Великій Британії побоювання через можливий побічний вплив на стан здоров'я людей зумовили створення в 1968 р. Об'єднаного комітету із застосування антибіотиків у промисловому тваринництві та ветеринарії, який очолив М.М. Swann. У доповіді комітету було рекомендовано не застосовувати антибіотики як стимулятори росту, якщо їх використовували як терапевтичні препарати в медицині або ветеринарії або якщо вони були пов'язані з формуванням перехресної резистентності до антибіотиків, які застосовували у людей. Цю доповідь було покладено в основу при розробці політики раціонального застосування антибіотиків і відповідних регламентів у багатьох західноєвропейських країнах. Однак глобальне застосування АСР тривало до 1986 р., коли Швеція заборонила їх використання. Протягом наступного десятиліття зростала стурбованість у зв'язку зі збільшенням стійкості до антибіотиків, яке тривало.

Дослідники встановили, що застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин може створювати ризики для здоров'я людей

унаслідок поширення резистентності до цих препаратів через харчовий ланцюг. Зокрема було показано, що застосування АСР становить небезпеку для здоров'я людей через формування і поширення перехресної стійкості до антибіотиків, які використовують для лікування людей. Тому деякі країни припинили реєстрацію окремих антибіотиків як стимуляторів росту. Наприклад, Данія і Норвегія в 1995 р. заборонили застосування авопарцину.

Загроза розвитку антибіотикорезистентності також спричинила реакцію споживачів, про що свідчать рекомендації щодо раціонального застосування антибіотиків, опубліковані Комітетом ЄС з економічної та соціальної політики.

Багато країн провели оцінку ризиків, пов'язаних із застосуванням АСР, і виявили, що ці препарати становлять загрозу для здоров'я людей. З 1997 р. ВООЗ розглядає проблему ризику АСР для громадського здоров'я і рекомендує негайно або найближчим часом припинити використання АСР.

З 2006 р. усі АСР були заборонені для застосування в країнах ЄС на підставі рекомендацій Наукового робочого комітету. Низка європейських країн ще не заборонили застосування АСР на відміну від країн, які входять до складу ЄС, і країн, котрі адаптували свої регламенти з безпеки харчових продуктів відповідно до правил ЄС.

У країнах ЄС (зокрема в Данії) проведено вивчення впливу припинення використання АСР на частоту виявлення резистентності до антибіотиків. ВООЗ зібрала мультидисциплінарну міжнародну групу експертів для аналізу потенційного впливу на стан здоров'я людей і тварин, а також на довкілля, продукцію тваринництва і національну економіку після припинення Данією застосування АСР у м'ясомолочній та харчовій промисловості, зокрема в свилярстві та птахівництві. Крім інших фактів, група встановила, що кількість тварин як джерела ентерококів, стійких до препаратів, які використовують як АСР, істотно зменшилася.

У літературі описано тенденції в розвитку стійкості до глікопептидів серед штамів *Enterococcus faecium*, виділених від бройлерів і свиней, залежно від масштабів застосування авопарцину у тварин у Данії в 1994—2005 рр. З 1992 до 2008 р. застосування антибіотиків для отримання 1 кг свинини скоротилося в Данії більш ніж на 50 %. Це є наслідком реалізації політики, спрямованої на припинення застосування протибактерійних препаратів як АСР. Протягом зазначеного періоду загальний

обсяг продукції свилярства істотно збільшився. Це свідчить, що зміни в політиці застосування антибіотиків не вплинули негативно на продукцію свилярства в довгостроковій перспективі.

У доступній літературі знайдено повідомлення щодо позитивного впливу припинення застосування авопарцину як АСР у сільськогосподарських тварин.

Авопарцин — це глікопептидний антибіотик, подібний до ванкомицину — антибіотика останньої лінії в медицині. Застосування авопарцину як АСР у сільськогосподарських тварин в Європі призвело до появи і поширення стійких до ванкомицину ентерококів як нормальної мікрофлори цих тварин, а також на м'ясних продуктах, отриманих із цих тварин. Одночасно було відзначено появу стійких до ванкомицину ентерококів у складі нормальної мікрофлори у людей, хоча ванкомицин у лікарнях застосовували в невеликому масштабі. Це сталося в результаті формування перехресної резистентності до авопарцину і ванкомицину та перенесення стійких до ванкомицину ентерококів від тварин до людей через харчові продукти з тварин, які отримували авопарцин.

У 1997 р. застосування авопарцину було заборонено в країнах ЄС. Як з'ясувалося, цей захід сприяв зниженню частоти виявлення стійких до ванкомицину ентерококів як серед сільськогосподарських тварин, так і серед людей.

Наведені факти свідчать, що застосування АСР може бути припинене, а ризик для здоров'я людей може бути усунений без будь-якої шкоди для сільськогосподарських тварин або збитків для економіки виробництва харчових продуктів.

Усі країни мають прагнути до зменшення обсягу застосування антибіотиків у тваринництві, поліпшуючи стан здоров'я тварин шляхом вжиття заходів з біобезпеки та профілактики хвороб, а також створення належних санітарно-гігієнічних умов та управління процесом. Антибіотики слід застосовувати лише для лікування тварин і лише в терапевтичних дозах.

Застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин

У більшості країн нині відсутні системи нагляду за використанням антибіотиків, тому для збору та узагальнення даних застосовують різні методичні підходи. Унаслідок цього відсутні об'єктивні дані, а наявна інформація з різних країн зазвичай не піддається порівняльному аналізу. У зв'язку з цим є нагальна потреба в поліпшеному нагляді за застосуванням антибіотиків.

Європейське агентство з лікарських препаратів (ЕМА) розробляє узгоджений підхід до створення системи нагляду за застосуванням антибіотиків у тварин і збору даних у країнах-членах ЄС.

У літературі є дані про застосування антибіотиків у ветеринарії у 2007 р. у 10 європейських країнах, скориговані на біомасу тварин, тобто без урахування біомаси тварин, відправлених на бойні в інші країни.

На відміну від медицини, де індивідуальне застосування антибіотиків є правилом, молодняк сільськогосподарських тварин, наприклад, поросята і бройлерні курчата, нерідко отримують антибіотики всі разом. У таких тварин контакти з антибіотиками відбуваються набагато частіше, ніж у людей. Це особливо стосується тих країн, де антибіотики використовують як стимулятори росту, тому що більшість сільськогосподарських тварин отримують антибіотики протягом більшої частини свого життя. Є дані, що у цих країнах антибіотики у сільськогосподарських тварин застосовують частіше, ніж у людей.

У Данії, Норвегії, Фінляндії та Швеції, де дотримуються політики щодо обмеження застосування антибіотиків, а також існують давні традиції профілактики хвороб у тварин, масштаб застосування антибіотиків у ветеринарії обмежений. Це свідчить, що використання антибіотиків у промисловому виробництві сільськогосподарських тварин може бути успішно обмежене, якщо реалізується політика раціонального застосування цих препаратів.

Антибіотикорезистентність з позиції безпечності харчових продуктів

Харчові продукти тваринного походження нерідко контаміновані бактеріями, в результаті чого формується основний шлях передачі стійких бактерій і генів резистентності від сільськогосподарських тварин до людей. Однак у цьому процесі може також відігравати роль безпосередній контакт людей з тваринами або з об'єктами довкілля залежно від виду бактерій.

Чинниками передачі можуть бути такі харчові продукти, як фрукти або овочі, контаміновані випорожненнями тварин або брудною водою. Таким чином, стійкість до антибіотиків пов'язана з проблемою безпечності харчових продуктів.

У доступній літературі описано деякі епідеміологічні ситуації, коли застосовуються антибіотики і коли можуть поширюватися бактерії. Висвітлено глобальні взаємозв'язки між людьми, тваринами та харчовими продуктами тваринного походження при безпосередньому

контакті, під час поїздки і в результаті торгівлі продуктами.

Зоонозні бактерії, пов'язані з харчовими інфекціями, такі як *Salmonella* і *Campylobacter*, можуть контамінувати харчові продукти на різних етапах харчового ланцюга. Зазвичай джерелами цих бактерій є сільськогосподарські тварини — «здорові» носії.

Застосування антибіотиків на різних етапах життєвого циклу сільськогосподарських тварин збільшує ймовірність того, що *Salmonella* і *Campylobacter*, які містяться в організмі тварин, стануть стійкими до найпоширеніших антибіотиків. Наприклад, застосування у сільськогосподарських тварин фторхінолонового препарату енрофлоксацину призвело до розвитку у бактерій родів *Salmonella* і *Campylobacter* стійкості до ципрофлоксацину — фторхінолонового препарату, який використовують для лікування людей. Такі стійкі бактерії спричиняють захворювання у людей. Через харчовий ланцюг резистентні штами *E. coli* також можуть потрапити від тварин до людей.

Непрямі загрози виникають, коли гени резистентності (горизонтальна передача генів) передаються в організмі тварин від стійких бактерій, таких як *E. coli* або представники роду *Enterococcus*, до бактерій, патогенних для людей.

Серед мікроорганізмів, які містяться в організмах наземних тварин, риб і людей, гени резистентності можуть легко передаватися від одних бактерій до інших. Більше того, така передача може відбуватися в різних умовах довкілля, наприклад на кухні, в приміщеннях для утримання тварин або у водоймах.

ВООЗ підготувала список антибіотиків, «критично важливих» для медицини. До таких пріоритетних антибіотиків, щодо яких потрібно розробити стратегії зниження ризику, належать фторхінолони, цефалоспорино III і IV покоління та макроліди.

Резистентність до антибіотиків у сальмонел

Сальмонели (бактерії роду *Salmonella*) — зоонозні бактерії, які легко інфікують людей. Найбільше значення мають два найчастіших серовари сальмонел, які виявляють у тварин і в харчових продуктах тваринного походження та які спричиняють захворювання у людей, — *S. enteritidis* і *S. typhimurium*. Зазвичай не рекомендують лікувати антибіотиками сальмонельоз у людей, у яких немає інших захворювань (тобто без патогенетично обтяженого фону), за винятком тяжких випадків, перебіг яких супроводжується

септицемією. Однак у літніх хворих, немовлят і пацієнтів з імунodefіцитними станами лікування ефективним антибіотиком може врятувати життя.

У дітей і вагітних жінок, які потребують антибіотикотерапії, можливості вибору препаратів обмежені, оскільки деякі антибіотики (наприклад, фторхінолони) можуть бути токсичними для цих хворих, тому їх використання проти-показане.

Харчові продукти, переважно тваринного походження, є важливим резервуаром антибіотикорезистентних сальмонел, які можуть передаватися від сільськогосподарських тварин до людини.

Є багато публікацій про харчові інфекції у людей, спричинені штамми сальмонел. Зазвичай у таких випадках збудники інфекцій передаються через яловичину, свинину, курятину і молочні продукти, а також через яйця і свіжу плодоовочеву продукцію.

Спектр резистентності у сальмонел тваринного походження часто є наслідком селекційного тиску антибіотиків, які використовували у тварин. Дані, отримані у країнах ЄС, свідчать, що спектр резистентності у сальмонел, виділених від свиней, великої рогатої худоби і курчат, значною мірою подібний до такого у сальмонел, виділених з відповідних харчових продуктів та від людей.

Особливу тривогу викликає стійкість сальмонел, виділених із харчових продуктів, до хінолонів і цефалоспоринів, оскільки ці дві групи протимікробних препаратів належать до антибіотиків, критично важливих для медицини згідно зі списком ВООЗ. Серед деяких сероварів сальмонел широко поширена полірезистентність (стійкість до антибіотиків більш ніж чотирьох класів), особливо серед штамів *S. typhimurium*, як у світі, так і в Європейському регіоні.

Резистентність сальмонел до хінолонів

У багатьох країнах стійкість до хінолонів у сальмонел, виділених як від сільськогосподарських тварин, так і з харчових продуктів, за останні декілька років значно зросла. В ЄС виявлено відмінності в спектрі резистентності до антибіотиків між країнами, у різних сероварів і у сальмонел, виділених від різних тварин (резистентність вища у штамів, виділених від швейцарської птиці) і з різних харчових продуктів.

Збільшення стійкості до хінолонів у сальмонел, виділених від тварин, частково пов'язане зі зростанням частоти інфекцій, спричинених у людей резистентними штамми сальмонел унаслідок вживання в їжу контамінованих яєць та яєчних продуктів.

Резистентність сальмонел до цефалоспоринів

У країнах ЄС нині превалентність стійкості до цефалоспоринів III покоління серед сальмонел, виділених від тварин і людей, не є великою. Проте зростає занепокоєння у зв'язку з появою і поширенням в ЄС штамів сальмонел з генами резистентності до цефалоспоринів широкого спектра дії, особливо штамів, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії (БЛРС).

Крім того, викликає тривогу поява штамів сальмонел тваринного походження, які містять ген β -лактамази «AmpC-like», яка також інактивує цефалоспорини широкого спектра дії.

У країнах ЄС захворювання людей, спричинені стійкими до цефалоспоринів штамми сальмонел, зазвичай пов'язані із закордонними поїздками. Проте наявність таких сальмонел у людей, тварин і в харчових продуктах, а також повідомлення про взаємозв'язок між епідеміологічними групами свідчать, що дедалі частіше відбувається поширення резистентності через харчовий ланцюг.

Полірезистентні бактерії, подібні до *S. typhimurium*

З початку 1960-х років з'явилися декілька клонів *S. typhimurium*, яким притаманна множинна стійкість до антибіотиків. Зазвичай вони резистентні до широкого спектра антибіотиків, зокрема до препаратів, критично важливих для медицини. Такі клони, які містять декілька певних фаготипів, наприклад, фаготип 29, 204, 193 і 104, поширені як серед сільськогосподарських тварин, так і серед людей.

З кінця 1990-х років збільшилася кількість повідомлень про появу великої кількості так званих монофазових *S. typhimurium* у багатьох країнах і регіонах. Ці нові штамми швидко поширилися серед деяких видів тварин і спричинили велику кількість захворювань у населення в країнах ЄС зі смертельним наслідком під час принаймні одного спалаху.

Оскільки не всі лабораторії мають можливість провести серотипування всіх можливих штамів *S. typhimurium*, справжні масштаби поширення таких штамів серед людей залишаються невідомими. Ці мікроорганізми пов'язані, ймовірно, зі свинями та з продукцією свинарства, хоча можлива їх передача й іншим сільськогосподарським тваринам. У деяких країнах ЄС ці сальмонели були також виділені від великої рогатої худоби та швейцарської птиці.

Стійкість сальмонел до антибіотиків пов'язана з частішими випадками госпіталізації і тривалішим

перебуванням у стаціонарі та перебігом захворювання, вищим ризиком розвитку інвазивних форм інфекції, а також зі збільшенням удвічі ризику смерті протягом двох років після інфекції.

Порівняно з випадками, спричиненими чутливими бактеріями, захворювання, зумовлені антибіотикорезистентними *S. typhimurium*, корелюють з вищим ризиком розвитку інвазивних форм інфекції і смерті. Результати декількох досліджень показали, що при захворюваннях, спричинених полірезистентними *S. typhimurium* DT104, прогноз може бути менш сприятливим.

Повідомлялося про невдачі лікування, частіше випадки госпіталізації і вищу летальність при захворюваннях, спричинених полірезистентними штамми *S. typhimurium* DT104 зі стійкістю до хінолонів.

Резистентність до антибіотиків у бактерій роду *Campylobacter*

У країнах ЄС кампілобактеріоз є найпоширенішим зоонозом. Зараження найчастіше відбувається при вживанні в їжу контамінованої курятини. Кампілобактеріоз нерідко супроводжується розвитком діареї, яка характеризується кров'яним випорожненням, лихоманкою і сильними болями в животі.

Про поширеність кампілобактеріозу в Європейському регіоні у країнах — не членах ЄС відомо мало. Припускають, що вона мало відрізняється від такої у країнах ЄС. У більшості випадків захворювання кампілобактеріозом закінчується одужанням і не потребує лікування антибіотиками. Якщо терапія необхідна, то як препарати першої лінії зазвичай використовують макроліди, широко застосовують також фторхінолони.

Якщо кампілобактери стійкі до антибіотиків першої лінії, то вибір антибактеріальних препаратів обмежений, що може спричинити невдачі з лікуванням, триваліший і тяжчий перебіг захворювання.

Показник летальності при кампілобактеріозі зазвичай низький, хоча ризик смертельного наслідку вищий у пацієнтів із супутніми захворюваннями і у випадках, спричинених антибіотико-резистентними штамми мікроорганізмів.

Збудники кампілобактеріозу дуже легко набувають стійкості до антибіотиків. У багатьох країнах кампілобактери, виділені з м'яса птахів, були резистентні до антибактеріальних препаратів, зокрема фторхінолонів. Захворювання у людей, спричинені штамми кампілобактерій, стійкими до антибіотиків, підсилюють проблему охорони здоров'я.

Резистентність *Campylobacter* до хінолонів

Результати декількох досліджень свідчать про наявність тимчасового зв'язку між початком використання фторхінолонів у виробництві продукції тваринництва та появою і поширенням резистентності до хінолонів у штамів кампілобактерій, виділених від людей і тварин. Високі та дуже високі рівні стійкості до ципрофлоксацину виявлено у штамів, виділених від курчат та з курячого м'яса, а також від свиней і великої рогатої худоби. Це свідчить, що зазначені види тварин можуть бути резервуарами резистентних штамів кампілобактерій.

Негативні медичні та економічні наслідки від інфекцій, спричинених стійкими до хінолонів штамми кампілобактерій, викликають стурбованість у зв'язку з тим, що порівняно із захворюваннями, зумовленими чутливими штамми бактерій, ці інфекції мають триваліший перебіг, вищий ризик розвитку інвазивних форм і частіше супроводжуються ускладненнями аж до летального наслідку.

Збільшення стійкості до фторхінолонів у штамів кампілобактерій, виділених від людей, пов'язане із застосуванням препаратів цього класу в сільськогосподарських тварин.

У країнах, де фторхінолони заборонені до використання у сільськогосподарських тварин або застосовуються раціонально (наприклад, в Австралії, Данії і Норвегії), результати досліджень демонструють малу поширеність стійкості до фторхінолонів серед кампілобактерів, хоча ці препарати застосовують у медицині понад 20 років, тоді як у країнах, де фторхінолони використовують у сільськогосподарських тварин досить часто нині або раніше (наприклад, в Іспанії, Китаї і США), стійкість до фторхінолонів виявляється частіше у штамів кампілобактерій, виділених від сільськогосподарських тварин і людей. У літературі обговорюється відмова від застосування фторхінолонів у птахівництві в США.

Резистентність *Campylobacter* до макролідів

За даними літератури, досі в країнах ЄС частота стійкості до еритроміцину серед штамів *Campylobacter jejuni*, виділених від людей і свійської птиці, становила менше 15 %. Зазвичай штам *C. jejuni* виділяють від свійської птиці, тоді як *C. coli* — найчастіше від свиней. Рівень стійкості до еритроміцину у штамів *C. coli* вищий, ніж у штамів *C. jejuni*. Найвищі показники резистентності зафіксовано у штамів *C. coli*, виділе-

них від свиней. Наприклад, у 2010 та 2012 р. у декількох країнах до 20 % штамів *S. coli* були стійкими до еритроміцину. Щонайменше в одній країні частота резистентності перевищувала 70 %. Те, що більшість штамів, стійких до еритроміцину, були виділені від свиней, може відображати особливості вибору антибіотиків ветеринарними працівниками.

Стійкість до макролідів спричиняє невдачі лікування та повільніше одужання, а також необхідність застосування альтернативних антибіотиків. Порівняно із захворюваннями, зумовленими чутливими збудниками, при захворюваннях, спричинених у людей стійкими до макролідів штамми кампілобактерій, зафіксовано збільшення частоти інвазивних форм і летальних наслідків.

Резистентність *E. coli* до антибіотиків

Штами *E. coli* тваринного і водного походження, які контамінують харчові продукти, можуть бути носіями генів резистентності, котрі можуть бути передані бактеріям в організмі людей або іншим патогенним мікроорганізмам під час їх перебування в кишечнику. Якщо стійкий штам *E. coli* колонізує організм людини і спричиняє розвиток захворювання або передає гени резистентності патогенних бактерій, то звичайне лікування буде неефективним, що призведе до тривалішого і тяжчого перебігу захворювання.

Турбує швидке поширення штамів *E. coli*, які продукують БЛРС та яким притаманна стійкість (можуть передавати її) до цефалоспоринів III і IV покоління з широким спектром антибактеріальної дії. Це особливо небезпечно у зв'язку з тим, що бактерії нерідко виявляють стійкість до інших антибіотиків першої лінії, наприклад до фторхінолонів.

Фермент БЛРС може руйнувати β-лактамне кільце антибіотиків, унаслідок цього вони втрачають антибактеріальну ефективність. Це стосується пеніциліну і цефалоспоринів, які широко застосовують у лікарнях і при амбулаторному лікуванні як препарати першого вибору. Протягом останнього десятиліття штамми *E. coli*, які продукують БЛРС, набули поширення не лише в країнах Європи, а й у світі, тому багато випадків інфекції у вразливих пацієнтів при стаціонарному або амбулаторному лікуванні закінчилися летальним наслідком.

Відмова від фторхінолонів у птахівництві

За даними літератури, у 2011 р. в США бактерії роду *Campylobacter* спричинили 845 024

випадки захворювань, 8463 випадки госпіталізації і 76 смертей. Фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин) часто застосовують у дорослих при кампілобактеріозі та інших інфекціях, а також у ветеринарії (наприклад, енрофлоксацин).

Захворювання у людей, спричинені стійкими до фторхінолонів штамми кампілобактерій, трапляються дедалі частіше і пов'язані із вживанням м'яса птиці. Це змусило Адміністрацію США із харчових продуктів і лікарських препаратів (USFDA) запропонувати у 2000 р. припинити застосування енрофлоксацину в птахівництві. Тривалий юридичний процес завершився виданням у вересні 2005 р. розпорядження, яке забороняє застосування цього препарату. Хоча клініцисти продовжують реєструвати випадки захворювань, спричинені стійкими до фторхінолонів штамми кампілобактерій та інших збудників кишкових інфекцій (що пояснюється циркуляцією стійких до фторхінолонів штамів кампілобактерій серед свійської птиці та людей, які заразилися резистентними штамми збудників під час зарубіжних поїздок), очікується, що цей захід знизить у США тягар хвороб, спричинених стійкими до фторхінолонів штамми кампілобактерій.

Останніми роками поширення штамів *E. coli*, які продукують БЛРС, відзначено як при захворюваннях у людей, так і серед бактерій, виділених від сільськогосподарських тварин, наприклад від великої рогатої худоби та свійської птиці, особливо від курчат. Це дає підставу припустити, що як харчові продукти, особливо м'ясо курчат на роздрібних ринках, так і довілля, можуть стати важливими чинниками, котрі зумовлюють поширення стійких бактерій.

БОРОТЬБА ЗІ СТІЙКІСТЮ ДО АНТИБІОТИКІВ З ПОЗИЦІЙ КОНЦЕПЦІЇ «ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я»

Будь-які способи застосування антибіотиків у людей, тварин або рослин можуть призводити до формування і поширення стійкості до антибіотиків. Вирішення проблеми стійкості до антибіотиків потребує міжнародного і міжгалузевого співробітництва, кооперації та комунікацій. Крім того, потрібні міжнародні дії для того, щоб здійснювати керівництво і допомагати виконанню заходів, необхідних на національному рівні. З огляду на складну природу резистентності до антибіотиків, слід питанню щодо безпечності харчових продуктів вирішувати як інтегральну складову дії у відповідь на цей виклик.

Як на національному, так і на міжнародному рівні, при вирішенні проблеми стійкості до ан-

тибіотиків важливе значення має цілісний підхід при міждисциплінарному і міжгалузевому співробітництві. Кожна країна може здійснити це, розробивши національну міжвідомчу стратегію і план дій щодо пропагування раціонального застосування антибіотиків у всіх галузях. Такий підхід має враховувати проблему безпечності харчових продуктів, а його реалізацію повинен підтримувати міжурядовий робочий комітет. Необхідно створити офіційний механізм взаємодії між міністерством охорони здоров'я та іншими зацікавленими міністерствами, відомствами й адміністративними структурами, щоб вирішувати проблему стійкості до антибіотиків з урахуванням існування харчового ланцюга.

Регламентация застосування антибіотиків для сільськогосподарських тварин

Для підтримання балансу між перевагами і ризиками використання антибіотиків необхідні нормативні механізми на національному та міжнародному рівні. Для регламентації і контролю за застосуванням антибіотиків у тваринництві потрібна нормативна база, зокрема стандарти, настанови та рекомендації. Обов'язки регулятивних органів описано в рекомендаціях, виданих міжнародними структурами, наприклад, у рекомендаціях Комісії Кодекс Аліментаріус і ВОЗТ, а також відповідними органами в Європейському регіоні, наприклад, структурами ЄС. Нині переглядається чинне законодавство ЄС, зокрема щодо питань, пов'язаних зі стійкістю до антибіотиків.

Перш ніж будь-який продукт для ветеринарії буде представлений на ринку і застосовуватиметься в практиці, необхідно отримати відповідний дозвіл. Національні регулятивні органи мають відігравати важливу роль у формулюванні вимог до препаратів, котрі подають для отримання дозволу для виходу на ринок, приймаючи рішення про дозвіл і визначаючи умови застосування, щоб забезпечити раціональне використання антибіотиків у тваринництві. Такі нормативні вимоги є в країнах ЄС. Принципи, на яких вони ґрунтуються, можна застосувати в інших країнах-членах ВООЗ. У країнах ЄС дозвіл на використання будь-якого препарату у ветеринарії має відповідати Директиві 2001/82/ЄС з поправками, внесеними директивою 2004/28/ЄС

У додатку I до Директиви 2001/82/ЄС наведено опис даних, які визначають якість, безпечність та ефективність препарату. Ці відомості мають міститися в заявці на отримання дозволу на застосування препарату. Щодо антибіотиків такими даними є:

- 1) ризик розвитку стійкості до антибіотика;
- 2) інформація про припустиму максимальну залишкову кількість (МЗК) та період виведення;
- 3) інформація про доклінічні випробування препарату, необхідна для визначення оптимальних лікувальних доз.

Оскільки ризик передачі стійких бактерій або генів резистентності з харчових продуктів тваринного походження людям визнано як основну проблему безпечності, його необхідно вивчати щодо всіх антибіотиків ветеринарного призначення, які передбачається використовувати у тваринництві. Цей ризик вивчають відповідно «Міжнародної кооперації з гармонізації технічних вимог до реєстрації препаратів для застосування у ветеринарії» (в рамках тристоронньої програми ЄС—Японія—США), рекомендація 27 (Рекомендації за попередньою інформацією для реєстрації нових ветеринарних препаратів для сільськогосподарських тварин з урахуванням стійкості до протимікробних препаратів). У цих рекомендаціях зазначено типи досліджень і дані, необхідні для характеристики розвитку резистентності, яка може виникнути у сільськогосподарських тварин при використанні запропонованого препарату. До таких даних належать характеристики антибіотика, природа стійкості та потенційний вплив на мікрофлору кишечника у цільових видів тварин.

При визначенні припустимих добових доз і МЗК антибіотиків, які застосовують у ветеринарії, проводять оцінку їх безпечності відповідно до міжнародних рекомендацій, яка передбачає визначення бактеріологічної ефективності, а також токсикологічну і фармакологічну оцінку. Період виведення препарату має бути встановлений для кожного антибіотика, призначеного для використання у ветеринарії.

Необхідні підсумовані результати доклінічних випробувань, щоб визначити оптимальне дозування препарату, зокрема тривалість його застосування, необхідну для забезпечення ефективності, та межі для запобігання розвитку стійкості до нього. Є відповідні рекомендації, в яких описано:

- а) підходи до фармакокінетичного та фармакодинамічного аналізу (визначення процесів, котрі відбуваються з препаратом в організмі, а також впливу препарату на макроорганізм) для визначення оптимального співвідношення між клінічним одужанням та інактивацією бактерій;
- б) як проводити вивчення клінічної ефективності.

Особливе значення має визначення оптимальної тривалості застосування антибіоти-

ка з урахуванням ризику розвитку стійкості до антибіотика після тривалого застосування препарату і тривалості досягнення клінічного одужання у тварини.

Після наукової оцінки отриманий дозвіл на вихід на ринок дозволяє використовувати препарат відповідно до затверджених правил, наведених в резюме опису препарату. Це резюме має містити інформацію, необхідну для ефективного і безпечного застосування препарату при мінімальному ризику розвитку стійкості до антибіотика.

Відповідні регулятивні органи мають допомогтися, щоб всі антибіотики для застосування у сільськогосподарських тварин призначали лише ветеринарні працівники. Тварини мають отримувати антибіотики лише від ветеринара або під наглядом ветеринарного працівника чи іншого уповноваженого працівника.

Використання антибіотиків не за прямим призначенням

Застосування антибіотика не за прямим призначенням означає використання препарату не відповідно до інструкції. Йдеться про призначення препарату іншим видам тварин, при інших показаннях або в дозах, які відрізняються від доз, зазначених в інструкції із застосування препарату.

У країнах ЄС застосування дозволеного препарату не за прямим призначенням допускають лише у ситуаціях, описаних у Директиві 2001/82/ЄС з поправками, внесеними Директивою 2004/28/ЄС. Такі ситуації часто називають «каскадом». Якщо в країні відсутній дозволений ветеринарний препарат, необхідний для лікування певного захворювання, то ветеринарний працівник може під свою відповідальність для запобігання надмірним стражданням тварини лікувати її ветеринарним препаратом, дозволеним у країні для застосування в інших видів тварин або при інших захворюваннях у тварин цього виду. Якщо такого препарату немає, то можна застосовувати препарат, дозволений у цій країні для використання в медичній практиці, або ветеринарний препарат, дозволений в іншій країні ЄС для використання у тварин цього виду або у тварин іншого виду для лікування цього захворювання або інших захворювань. Якщо такого препарату взагалі немає, то можна застосовувати ветеринарний препарат, приготований *ex tempore* фахівцем, що має право готувати лікарські препарати відповідно до призначень ветеринара.

Фармакологічно активна речовина в медичному препараті має бути оцінена відповідно до

Директиви ЄС 470/2009 про залишкові кількості фармакологічно активних речовин у харчових продуктах тваринного походження, причому ветеринарний працівник має вказати відповідний період виведення препарату: не менше 7 днів для яєць, 7 — для молока, 28 — для м'яса птахів і ссавців (зокрема жир і тельбухи) та 500 днів для риби.

Фармакологічний нагляд

Нагляд за ветеринарними препаратами в рамках системи фармакологічного нагляду в країнах ЄС збирає інформацію про підозрілі випадки у тварин і людей побічних реакцій на застосування препаратів ветеринарного призначення у звичайних умовах, а також про відсутність очікуваної ефективності, що має особливе значення для виявлення стійкості до антибіотиків, яка формується, про використання препаратів не за прямим призначенням. Проводять вивчення періоду виведення та екологічних проблем, які можуть виникнути внаслідок використання продукту та мати негативний вплив на співвідношення ризиків і користі при застосуванні препарату.

Після отримання ліцензії (відповідно до зобов'язань, покладених на власника ліцензії) може бути запрошена інформація про окремі випадки застосування, особливо щодо до препаратів нових класів, які раніше не були дозволені до застосування у ветеринарії. До них належать препарати з новими механізмами дії або з відомих класів антибіотиків, але з ширим або зміненим спектром дії, наприклад, цефалоспоринового нового покоління.

Дозвільні органи можуть відігравати важливу роль в аналізі ризиків, пов'язаних із застосуванням антибіотиків. У країнах ЄС було заборонено застосування харчових добавок у сільськогосподарських тварин, які містили антибіотики: авопарцин (1997), ардацин, цинкову сіль бацитрацину, вірджиніаміцин, тилозинфосфат, спіраміцин (1998), а також флавофосфоліпол, натрієву сіль саліноміцину, авіламіцин та натрієву сіль моненсину (2006).

Після того як ВООЗ склала список антибіотиків, критично важливих для медицини, Європейське агентство з лікарських препаратів підготувало відповідні документи з фторхінолонів і цефалоспоринів. Було опубліковано рекомендації та вжито певних заходів. Відповідно до цих документів в матеріали на отримання ліцензії необхідно надавати інформацію про характеристики препарату, що відображує умови його використання.

Раціональне застосування антибіотиків у тваринництві

Антибіотики — це цінні лікарські засоби, які слід застосовувати лише з терапевтичними цілями і в максимально обмежених масштабах. Дуже важливо, щоб національні ветеринарні, сільськогосподарські та фармацевтичні керівні органи пропагували профілактичну ветеринарну допомогу і раціональне використання антибіотиків у співпраці з приватним сектором та всіма зацікавленими сторонами, особливо з ветеринарними працівниками і фермерами. Важливе значення мають такі заходи:

а) скорочення потреб в антибіотиках у тваринництві шляхом поліпшення стану здоров'я тварин за допомогою заходів біобезпеки, активної профілактики захворювань (впровадження ефективних вакцин), застосування належних санітарно-гігієнічних і управлінських методів;

б) усунення економічних чинників, які спричиняють невинуватене призначення антибіотиків.

Основна увага має бути приділена постійному застосуванню профілактичних заходів для запобігання захворюванням, щоб знизити потребу в антибіотиках.

Щоб звести до мінімуму кількість інфекцій у сільськогосподарських тварин та зменшити обсяги застосування антибіотиків, необхідно докладати зусилля для поліпшення стану здоров'я тварин. Це сприятиме зменшенню профілактичного і терапевтичного використання антибіотиків. З цією метою необхідно поліпшити санітарно-гігієнічні умови, забезпечуючи біобезпеку і хороше ведення фермерського господарства, а також запобігаючи захворюванням завдяки використанню вакцин та інших профілактичних засобів, наприклад, пробіотиків (корисні бактерії, котрі містяться у кормах), пребіотиків (неперетравлювані корми, які сприяють росту і розмноженню пробіотичних бактерій) або замісних препаратів (кишкова бактеріальна флора, яка обмежує колонізацію деякими патогенними бактеріями).

Показано, що в рибних господарствах, наприклад при розведенні норвезького лосося, використання ефективних вакцин і поліпшення умов утримання риб значно зменшує потребу в антибіотиках, а отже, їх використання. Впровадження ефективних препаратів у норвезьких рибних господарствах у 1987 і 1990—1992 рр., поряд з поліпшенням господарювання на рибних фермах, сприяло значному зменшенню використання антибіотиків, хоча обсяги виробництва рибної продукції продовжували збільшуватися. Цей приклад демонструє важливість

профілактичних заходів, що має відношення до харчової та м'ясомолочної промисловості.

При раціональному використанні комплексу заходів з профілактики захворювань можна домогтися гарного стану здоров'я тварин і поліпшити економічні показники виробництва харчових продуктів тваринного походження, не вдаючись до антибіотиків, які слід використовувати лише для лікування хворих тварин. Це може звести до мінімуму ризик поширення стійкості до антибіотиків серед людей.

Оскільки в глобальних масштабах кількість тварин багаторазово перевищує кількість людей, неправильне застосування антибіотиків у виробництві харчових продуктів тваринного походження несприятливо впливає на бактеріальну флору довкілля. Нераціональне застосування антибіотиків підвищує ризик розвитку стійкості до цих препаратів, а отже, виникнення ризиків у ветеринарії і медицині. Тому забезпечення раціонального використання антибіотиків у тварин має важливе значення.

ВООЗ дає таке визначення раціонального використання: «економічно доцільне застосування антимікробних засобів, яке забезпечує максимальну терапевтичну ефективність і водночас зводить до мінімуму токсичність препаратів та можливість формування стійкості». Згідно з іншим визначенням, це застосування потрібного препарату при відповідному захворюванні протягом необхідного періоду часу.

У контексті виробництва харчових продуктів тваринного походження раціональне використання означає відмову від нетерапевтичного застосування антибіотиків, зокрема від їх використання як кормових добавок для стимуляції росту тварин.

Формування національної політики щодо раціонального застосування антибіотиків є першим необхідним кроком для мінімізації неправильного використання антибіотиків у сільськогосподарських тварин і вирішення проблем, пов'язаних з поширенням стійкості до антибіотиків через харчовий ланцюг.

Відповідальне і раціональне застосування антибіотиків є ключовим елементом боротьби зі стійкістю до цих препаратів. Національна політика має передбачати здійснення нагляду за застосуванням антибіотиків і поширенням стійкості до них. Ця робота має бути також частиною національної політики щодо охорони громадського здоров'я. Для охорони здоров'я людей необхідно підготувати відповідні рекомендації, правила і постанови. Також слід розробити рекомендації щодо застосування

антибіотиків у кожного виду сільськогосподарських тварин, з переліком показань для використання антибіотиків першої, другої і резервної лінії при лікуванні бактеріальних інфекцій.

Важливе значення має міжнародне співробітництво. Всі зацікавлені сторони мають розуміти, що стійкість до антибіотиків, пов'язана з їх застосуванням у сільськогосподарських тварин в одній країні, дуже швидко поширюється в сусідні країни разом з імпортованими продуктами тваринного походження.

Глобальна стратегія ВООЗ щодо стримування стійкості до антимікробних засобів передбачає пріоритетні рекомендації щодо здійснення заходів з метою зменшення надмірного і неправильного застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин, що необхідно для охорони здоров'я людей. Ці рекомендації ґрунтуються на «Глобальних принципах ВООЗ щодо стримування стійкості до антибіотиків у сільськогосподарських тварин». ВООЗ рекомендує:

1. Вимагати обов'язкового рецептурного призначення будь-яких антибіотиків, які використовують для лікування інфекцій у сільськогосподарських тварин.

2. За відсутності результатів оцінки безпечності для громадського здоров'я негайно заборонити або в максимально короткі терміни припинити практику застосування антибіотиків як стимуляторів росту, якщо ці препарати використовують також для лікування людей.

3. Створити національні системи для моніторингу застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин.

4. Запровадити доліцензійну оцінку безпечності антибіотиків (призначених для використання у сільськогосподарських тварин) з урахуванням потенційного розвитку стійкості до препаратів, які застосовують у медицині.

5. Здійснювати моніторинг резистентності для виявлення медичних проблем і своєчасного вжиття необхідних заходів для охорони здоров'я людей.

6. Розробити рекомендації для ветеринарів щодо запобігання надмірному і неправильному застосуванню антибіотиків у сільськогосподарських тварин.

Комісія Кодекс Аліментаріус і ВОЗТ також надали рекомендації щодо раціонального застосування антибіотиків. Окремі країни та недержавні організації (наприклад, Альянс за раціональне застосування антибіотиків) розробили власні рекомендації і стратегії.

Стійкість до антибіотиків є також проблемою екологічної безпеки. Таким чином, боротьба зі

стійкістю до антибіотиків може також передбачати вирішення проблеми існування стійких мікроорганізмів у довкіллі, зокрема у воді та ґрунті.

Основні принципи раціонального застосування антибіотиків у тваринництві

Відповідальне і раціональне застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин необхідне для мінімізації потенційної шкоди для здоров'я людей, зокрема, формування стійкості до антибіотиків. Основні принципи відповідального та раціонального застосування ветеринарних антибіотиків у сільськогосподарських тварин:

1. Необхідність застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин слід зменшити за рахунок поліпшення здоров'я тварин завдяки вжиттю заходів біологічної безпеки (для запобігання потраплянню хвороботворних бактерій в організм сільськогосподарських тварин і розвитку інфекцій), профілактики захворювань (застосування ефективних вакцин, пребіотиків і пробіотиків), створенню належних санітарно-гігієнічних умов і використанню ефективних методів управління.

2. Антибіотики можна давати сільськогосподарським тваринам лише якщо вони призначені ветеринаром.

3. Антибіотики слід застосовувати лише з терапевтичними цілями. Їх використання має ґрунтуватися на результатах нагляду за резистентністю (виділення культур мікроорганізмів і визначення їх чутливості до антибіотиків), а також на клінічному досвіді.

4. Застосування антибіотиків як стимуляторів росту має бути заборонене.

5. Якщо застосування антибіотиків виправдане, то препаратами першої лінії мають бути антибіотики з вузьким спектром дії.

6. Антибіотики, визнані критично важливими для медицини, особливо фторхінолони і цефалоспорини III та IV покоління, слід застосовувати у тварин лише у разі абсолютної необхідності.

7. Використання антибіотиків у сільськогосподарських тварин має бути обмежене лише необхідними і цільовими випадками з урахуванням результатів виділення мікроорганізмів від тварин та визначення їх чутливості до антибіотиків, а при виникненні проблем під час лікування — з необхідними корективами.

8. На національному рівні слід використовувати міжнародні рекомендації щодо раціонального застосування антибіотиків, адаптовані до конкретних умов країни. Професійні співтовариства/асоціації мають розробити для ветеринарних

працівників рекомендації щодо раціонального використання антибіотиків у різних видів сільськогосподарських тварин, зокрема показання для застосування антибіотиків першої, другої і резервної лінії при лікуванні бактеріальних інфекцій.

9. Необхідно усунути економічні стимули для нераціонального застосування антибіотиків.

Антибіотикорезистентність та безпечність харчових продуктів

Антибіотики застосовують у тваринництві не лише для лікування хвороб тварин, а і для профілактики захворювань та стимулювання росту. У багатьох країнах антибіотики використовують у тварин навіть у більших масштабах, ніж у людей.

Надмірне застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин має серйозні наслідки для суспільної охорони здоров'я, оскільки спричиняє появу стійких до антибіотиків бактерій і генів резистентності, які можуть бути передані людям. Зазвичай це відбувається при вживанні харчових продуктів, але може мати місце і при безпосередньому контакті з тваринами або через об'єкти довкілля. Це може призвести до виникнення у людей інфекційних захворювань, спричинених антибіотико-резистентними бактеріями, які важко або навіть неможливо вилікувати.

Оскільки торгівля як тваринами, котрих використовують для отримання харчових продуктів, так і харчовими продуктами тваринного походження, здійснюється в глобальних масштабах, це може призвести до появи стійкості до антибіотиків у країнах, розташованих на великій відстані від країн, де має місце стійкість до антибіотиків.

Резистентність пов'язаних з харчовими інфекціями зоонозних бактерій родів *Salmonella* і *Campylobacter* спричинена застосуванням антибіотиків у сільськогосподарських тварин. Харчові інфекції, зумовлені такими резистентними бактеріями, багаторазово документовані у людей. Особливу тривогу викликає стійкість до так званих критично важливих антибіотиків, які використовують у медицині. Наприклад, застосування фторхінолонів у сільськогосподарських тварин призвело до появи відповідної стійкості до антибіотиків у сальмонел і кампілобактерів, які спричиняють інфекційні захворювання у людей. Установлено статистично значущий зв'язок між резистентністю сальмонел і частішими та тривалішими госпіталізаціями пацієнтів, тривалішим перебігом захворювань, вищим ризиком розвитку інвазивних форм інфекцій і дворазовим збільшенням ризику летального наслідку протягом двох років після інфікування.

При захворюваннях, спричинених полірезистентними штамми *Salmonella typhi murium* фаготипу (DT) 104 зі стійкістю до хінолонів, відзначено невдачу лікування, більшу частоту госпіталізації та вищий ризик летального наслідку.

Порівняно із захворюваннями, спричиненими чутливими до антибіотиків бактеріями, у випадках, зумовлених у людей резистентними до макролідів кампілобактерами, зафіксували більшу частоту інвазивних форм інфекцій і летальних наслідків.

Оскільки було встановлено, що застосування антибіотиків як стимуляторів росту пов'язане із загрозою для здоров'я людей, з 2006 р. у країнах ЄС припинено використання всіх антибіотиків як стимуляторів росту, що знизило небезпеку для здоров'я людей без будь-якої шкоди для здоров'я тварин або економічних втрат у виробництві продуктів тваринного походження.

У сільському господарстві вдосконалені методи розведення риби та впровадження ефективних вакцин можуть значною мірою зменшити застосування антибіотиків.

Наведені факти ілюструють значення профілактики хвороб у контексті виробництва харчових продуктів тваринного походження.

Необхідність вирішувати проблему стійкості до антибіотиків нині є очевидною. Боротьба зі стійкістю до антибіотиків потребує цілісного, міжвідомчого і багатостороннього підходу з ефективною координацією дій та обміном інформацією між усіма відомствами (сільськогосподарськими, продовольчими, ветеринарними та медичними). Зусилля мають бути спрямовані на зменшення невиправданого застосування антибіотиків та обмеження поширення антибіотикорезистентних бактерій.

Хоча міжнародна міжвідомча співпраця має важливе значення, нині актуальним є оптимальний підхід у кожній країні до вирішення проблем стійкості до антибіотиків і безпечності харчових продуктів.

Епідеміологічний нагляд за резистентністю до антибіотиків

Для моніторингу тенденцій резистентності до антибіотиків, своєчасного здійснення вжиття необхідних дій та оцінки ефективності заходів необхідно, щоб медико-санітарні, ветеринарні та продовольчі керівні органи розглянули можливість здійснення таких заходів:

1) створення системи епідеміологічного нагляду за застосуванням антибіотиків у медицині та у сільськогосподарських тварин;

2) створення інтегрованої (за участю медико-санітарного, продовольчого та ветеринарного

секторів) системи нагляду для моніторингу стійкості до антибіотиків певних видів бактерій, які передаються через харчові продукти.

Важливе значення має інформаційна, освітня і роз'яснювальна робота, що сприятиме як підвищенню обізнаності громадськості щодо проблеми стійкості до антибіотиків з точки зору безпечності харчових продуктів, так і своєчасному вжиттю заходів щодо запобігання формуванню резистентності та її поширенню через харчовий ланцюг.

Епідеміологічний нагляд за стійкістю до антибіотиків зоонозних і сапрофітних бактерій, виділених від різних сільськогосподарських тварин та з м'ясних продуктів, є важливим чинником для розуміння виникнення і поширення резистентності до антибіотиків, оскільки дає змогу отримати дані про відносні ризики та оцінити ефективність цілеспрямованих заходів. Нагляд передбачає безперервний збір специфічної інформації, аналіз і публікацію результатів, що дає змогу здійснювати моніторинг частоти і розподілу випадків стійкості до антибіотиків, а також ідентифікувати особливості резистентності (наприклад, у *S. typhimurium* DT104).

Дані про застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин мають важливе значення для виявлення і кількісної оцінки ризику формування стійкості до антибіотиків та її поширення через харчовий ланцюг, а також для визначення зв'язку між застосуванням антибіотиків і виділенням стійких мікроорганізмів від сільськогосподарських тварин, з харчових продуктів та організму людини.

Збір інформації про застосування антибіотиків допомагає здійснювати планування та реалізацію науково обґрунтованої політики і стратегії щодо громадського здоров'я, а також проводити необхідні заходи та оцінювати їх ефективність. Тому створення національних програм нагляду за застосуванням антибіотиків у сільськогосподарських тварин і стійкістю до антибіотиків у бактерій, виділених від сільськогосподарських тварин і з харчових продуктів тваринного походження, має важливе значення для збору інформації, необхідної для розробки національної і міжнародної політики стримування поширення стійкості до антибіотиків. Це знайшло відображення в рекомендаціях, наданих експертами на консультативних нарадах, організованих ВООЗ або самостійно, або спільно з FAO і ВОЗТ.

Результати аналізу, виконаного Європейським регіональним бюро ВООЗ у 2007 р., показали, що необхідні активніші зусилля для ви-

рішення проблеми стійкості до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів. Нагляд є важливим компонентом дій із запобігання та контролю стійкості до антибіотиків.

Регіональним бюро ВООЗ було проведено оцінку системи нагляду за застосуванням антибіотиків у сільськогосподарських тварин і стійкістю до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів у Європейському регіоні. Відповіді отримано від 72 % країн-членів ЄС. Результати показали, що необхідні зусилля органів охорони здоров'я, а також ветеринарних структур та органів, які контролюють безпечність харчових продуктів, щоб забезпечити виконання заходів для стримування поширення стійкості до антибіотиків. У 50 % країн, які відповіли на запитання анкети, існують системи нагляду за стійкістю до антибіотиків бактерій, виділених від сільськогосподарських тварин, і лише 39 % країн здійснювали нагляд за застосуванням антибіотиків у сільськогосподарських тварин. Щонайменше, в п'яти країнах антибіотики використовували у сільськогосподарських тварин без призначення препаратів ветеринарними працівниками, а ще в декількох країнах інформації з цього питання не було.

Моніторинг за резистентністю до антибіотиків

Стійкість до антибіотиків має місце у бактерій у різних резервуарах, які можуть бути пов'язані між собою або накладатися (сільськогосподарські тварини, харчові продукти і люди).

Програми інтегрованого нагляду з використанням лабораторних даних передбачають моніторинг резистентності бактерій у всіх відповідних резервуарах для з'ясування джерела стійкості та шляхів передачі резистентних бактерій з одних резервуарів у інші.

При розробці програми епідеміологічного нагляду слід враховувати декілька чинників, зокрема види мікроорганізмів, які мають бути охоплені наглядом, методики отримання проб для дослідження, виділення бактерій, визначення їх чутливості, які антибіотики мають бути використані, способи реєстрації, комп'ютерної обробки та подання даних. Важливою складовою системи нагляду за стійкістю до антибіотиків є контроль якості.

Дані спостереження збирають не лише для того, щоб з'ясувати поточну ситуацію, а і для забезпечення цілеспрямованих дій. Метою інтегрованого нагляду є обґрунтоване планування політики, яка охоплює різні сфери життя суспільства (тваринництво, виробництво хар-

чових продуктів, система охорони здоров'я та довкілля), щоб забезпечити виконання контрольних заходів у тих галузях, які можуть найбільше впливати на стримування поширення стійкості бактерій, які мають медичне значення.

В ідеалі дані про стійкість до антибіотиків та їх застосування необхідно збирати й аналізувати спільно, що дасть змогу вжити ефективних заходів для контролю за стійкістю.

Моніторинг резистентності бактерій, виділених від мешканців країн-членів Європейського Союзу

Стійкість бактерій, виділених від людей, може деякою мірою відображувати поширення резистентності до антибіотиків серед бактерій, які виділяють від тварин і з харчових продуктів тваринного походження.

Європейський центр профілактики та контролю захворювань (ECDC) здійснює нагляд за стійкістю бактерій до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів для здоров'я людей. Цю діяльність проводять за допомогою двох систем нагляду в межах країн ЄС – Європейської мережі нагляду за стійкістю до антибіотиків (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) та Європейської мережі харчових і водних інфекцій та зоонозів (European Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network).

Європейська мережа нагляду за стійкістю до антибіотиків збирає дані про стійкість декількох інвазивних патогенних бактерій, котрі мають медичне значення: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Цей нагляд ґрунтується на інформації, яку національні мережі систематично отримують від клінічних лабораторій своїх країн і передають у центральну базу даних в ECDC.

У рамках Європейської мережі харчових і водних інфекцій та зоонозів національні експерти надають інформацію про стійкість до антибіотиків сальмонел, *Campylobacter* і штамів *E. coli*, котрі продукують веротоксин, в Європейську систему епіднагляду (TESS), яка входить до складу ECDC. Для забезпечення належної якості цих даних ECDC регулярно проводить зовнішню оцінку якості роботи лабораторій, які входять у цю мережу.

Моніторинг резистентності бактерій, виділених з харчових продуктів та від сільськогосподарських тварин

Моніторинг за стійкістю до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від сільськогоспо-

дарських тварин і з харчових продуктів, має охоплювати зоонозні бактерії роду *Salmonella* і *Campylobacter*, а також індикаторні мікроорганізми-коменсали, котрі входять до складу нормальної мікрофлори. Він має доповнювати нагляд за бактеріями, виділеними від людей.

Бактерії *E. coli*, *E. faecium* і *E. faecalis* можуть бути використані відповідно як індикаторні грамнегативні та грампозитивні комменсали мікрофлори кишечника. Бактерії цих трьох видів часто виділяють з посліду тварин, причому більша частина фенотипів резистентності, характерних для бактерій тваринного походження, є у бактерій цих видів.

Вплив особливостей застосування антибіотиків у країні та у тварин конкретного виду, а також тенденції стійкості до антибіотиків можуть бути встановлені в індикаторних бактерій більш точно, ніж у патогенних мікроорганізмів, оскільки всі сільськогосподарські тварини зазвичай є носіями індикаторних бактерій.

Для охоплення системою нагляду необхідно скласти мінімальний, але водночас достатній перелік антибіотиків на підставі відомостей про їх використання в медицині та/або епідеміологічних даних.

Частоту стійкості визначають як відсоток резистентних штамів, протестованих щодо певного антибіотика. Порогові величини, які використовують для віднесення штамів бактерій до групи резистентних мікроорганізмів, мають бути епідеміологічно обґрунтованими. Епідеміологічні порогові величини дають змогу диференціювати сприйнятливі «дикі» штами від мікроорганізмів, чутливість яких до певного антибіотика зменшилася. Ці величини можуть відрізнитися від тих, які використовують для клінічних цілей (клінічні релевантні дані, зокрема терапевтичні показання, дані про клінічну відповідь, схеми прийому і дозування, фармакокінетику та фармакодинаміку).

Європейський комітет з тестування на чутливість до антибіотиків (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST)) визначив розподіл диких типів і найвищі мінімальні інгібувальні концентрації антибіотиків для великої кількості мікроорганізмів. На підставі цієї інформації встановлено епідеміологічні порогові величини.

Для перевірки чутливості до антибіотиків в ідеалі слід використовувати штами, виділені в рамках програм активного нагляду, що дає змогу визначити превалентність бактерій у досліджуваних популяціях тварин.

Найціннішу інформацію можна отримати при цілеспрямованому обстеженні тварин і харчо-

вих продуктів, з якими споживач, імовірно, контактуватиме при вживанні харчових продуктів тваринного походження.

Аналогічні підходи до вибору антибіотиків, визначення порогових величин і схем збору проб можуть бути використані для збору проб, тестування та інтерпретації чутливості бактерій, виділених від тварин і з харчових продуктів.

Перевагу віддають рандомізованим вибіркам, які дають змогу проводити належний статистичний аналіз даних і знижують негативний вплив помилки вибору. Дуже важливо, щоб штами бактерій були виділені від здорових тварин з відібраних методом випадкової вибірки господарств або стад (або від випадково обраних тварин на бойнях).

Випадкова вибірка проб від кожної популяції тварин і/або з цільових груп харчових продуктів дасть змогу отримати інформацію про всю популяцію, відображаючи різноманіття способів господарювання і санітарно-гігієнічних умов у місцях утримання тварин та/або фабрик з виробництва харчових продуктів у різних регіонах країни. Відносно рівномірний розподіл зібраних проб протягом року дасть змогу схарактеризувати ситуації в різні пори року.

Розмір вибірки (кількість штамів, взятих для визначення чутливості) має дати змогу розраховувати із заздалегідь визначеною точністю частку штамів, резистентних до конкретних антибіотиків, а також визначити зміни цього показника з часом.

Адекватна цільова кількість штамів для перевірки на чутливість у конкретної групи тварин в окремій країні і протягом року має становити не менше 170. Кількість проб, які потрібно взяти у тварин кожного виду, щоб виділити не менше ніж 170 штамів, залежить від поширеності виду бактерій.

У тих випадках, коли превалентність бактерій дуже низька і для виділення потрібної кількості штамів необхідно дослідити дуже велику кількість проб, можна застосовувати пасивний нагляд з використанням штамів, виділених при цільовому або систематичному дослідженні проб.

Згідно із законодавством ЄС, країни-члени ЄС повинні мати системи епідеміологічного нагляду, які дають змогу отримувати для порівняння дані про частоту стійкості до антибіотиків зоонозних бактерій, виділених від тварин і з харчових продуктів.

Щоб мати можливість порівнювати дані про резистентність, отримані з різних країн, необхідно використовувати стандартні підходи до протоколів збору проб, методів визначення чут-

ливості, досліджуваних антибіотиків і критеріїв для класифікації штамів як чутливих або стійких, а також до контролю якості і надання даних.

Європейське управління з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority (EFSA)) підготувало детальні специфікації щодо мінімальних вимог до узгодженого епіднадзора за чутливістю до антибіотиків у сільськогосподарських тварин, щоб з усіх країн ЄС можна було отримати дані для порівняння. Є рекомендації з нагляду за стійкістю до антибіотиків сальмонел і кампілобактерів, а також індикаторних штамів *E. coli* та ентерококів.

Моніторинг за застосуванням антибіотиків у тварин

На регулярній основі слід здійснювати, як мінімум, збір даних про загальний обсяг використаних антибіотиків у країні та/або в регіонах. Цю інформацію надають як масу активного препарату в розрахунку на тварину кожного виду і, можливо, з урахуванням типу виробництва (наприклад, молочна худоба, телята) і класу антибіотиків (наприклад, тетрациклін, макроліди). Ці дані необхідно розподілити на групи за використанням — у терапевтичних цілях чи як стимулятори росту. Дані також слід диференціювати за способом введення препаратів, наприклад, перорально (зокрема прийом разом з кормом або водою), у вигляді ін'єкцій, введення у вим'я, внутрішньоматкове або місцеве застосування.

Інформація має дати змогу визначити застосування антибіотиків, класифікованих ВООЗ як препарати, котрі мають критичне значення в медицині.

Дані про загальну кількість використаних антибіотиків можуть бути отримані з таких джерел:

- 1) фармацевтична промисловість;
- 2) оптові постачальники;
- 3) аптеки (наприклад, через асоціації аптекних працівників та/або медичні агентства);
- 4) митні декларації — для країн без фармацевтичної промисловості або без оптових постачальників.

Вибір джерел інформації залежить від ситуації в країні, оскільки у різних країнах системи постачання антибіотиків, які застосовують у тварин, можуть відрізнятися.

Якщо збір детальної інформації в масштабах усієї країни ускладнений, дані можна отримати при проведенні досліджень на репрезентативних територіях з використанням статистично надійної схеми відбору проб. Такі дані можна отримати з відповідної документації:

- а) ветеринарних працівників;

б) сільськогосподарських підприємств.

Ці джерела інформації можуть бути використані для розробки програми нагляду, яка б давала змогу збирати дані за видами тварин і класами продукції (наприклад, молочні або забійні свині). Дані необхідно зіставляти з інформацією про чисельність популяції тварин та обсяги різних видів харчової продукції тваринного походження. В ідеалі ці дані також бажано зіставити з інформацією про стан здоров'я тварин (частота виявлення різних інфекційних захворювань), що відображатиме потребу у використанні різних видів антибіотиків.

Зібрану інформацію слід поширювати широко і своєчасно, переважно в друкованому вигляді та через електронні канали зв'язку, наприклад, розміщати на сайтах в Інтернеті. Разом з даними має бути опублікована інформація про протокол збору даних, зокрема список антибіотиків, охоплених програмою нагляду, використані джерела інформації та масштаби збору даних.

У кожній країні мають бути проаналізовані угоди і закони про конфіденційність інформації, щоб ліквідувати перешкоди на шляху публікації даних. Якщо необхідно дотримуватися принципу конфіденційності, то зібрані дані перед публікацією можуть бути згруповані за класами антибіотиків.

Для отримання надійних і стандартизованих даних, узгоджених з інформацією про застосування антибіотиків у медицині, запропоновано використовувати останню версію рекомендацій зі збору даних, підготовлених Консультативною групою ВООЗ з інтегрованого нагляду за стійкістю до антибіотиків або рекомендації ВОЗТ.

Інформаційно-роз'яснювальна робота

Основні цілі інформаційно-роз'яснювальної діяльності та комунікації з проблеми стійкості до антибіотиків на міжнародному і національному рівнях полягають у підвищенні обізнаності щодо важливості антибіотиків як препаратів для лікування бактеріальних інфекцій, а також щодо медико-санітарних проблем стійкості до антибіотиків, зокрема з позицій безпечності харчових продуктів, і проведення заходів для їх раціонального використання в усіх секторах.

У процесі розробки і реалізації комунікаційних стратегій слід домагатися максимального залучення всіх зацікавлених сторін. Ці стратегії мають підкреслювати важливість та переваги використання раціональних принципів, визначити відповідні цільові аудиторії (керівники, фахівці медичного, ветеринарного та сільськогосподарського секторів, фермери, засоби масової інформації, широкі верстви насе-

лення). Для прийняття рішень і вибору заходів ці аудиторії потребують достовірної та науково обґрунтованої інформації.

При виборі інформаційних каналів та інструментів, які відповідають цільовим аудиторіям, слід використовувати індивідуальний підхід. Особливу увагу приділяють професійній підготовці та перепідготовці ветеринарних, сільськогосподарських і промислових працівників, щоб змінити неправильні уявлення про переваги широкого використання антибіотиків замість реалізації принципів профілактики інфекцій.

Точність та ефективність освітніх матеріалів для населення можуть бути поліпшені шляхом залучення засобів масової інформації для забезпечення надійними і точними даними.

Навчання кадрів і нарощування потенціалу

Запропоновано, щоб керівні органи ветеринарного, сільськогосподарського та продовольчого секторів на основі мультидисциплінарного підходу сприяли розробці рекомендацій щодо раціонального застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин. У цих рекомендаціях мають бути розглянуті антибіотики, які мають важливе значення в медицині. Крім того, керівні органи мають забезпечити навчання фахівців для якнайшвидшого впровадження цих рекомендацій.

Необхідно розробити і реалізувати освітні стратегії, які підкреслюють важливість та переваги раціонального застосування антибіотиків, щоб забезпечити фермерів, ветеринарних працівників і населення адекватною інформацією про стійкість до антибіотиків.

Існує нагальна потреба в розробці із залученням мультидисциплінарних команд рекомендацій щодо раціонального застосування антибіотиків, щоб зменшити їх надмірне або неправильне використання у сільськогосподарських тварин. Особливу увагу слід приділити препаратам, які мають критичне значення в медицині.

Ветеринарні та сільськогосподарські працівники мають пройти навчання відповідно до згаданих рекомендацій, а для забезпечення їх виконання необхідно налагодити контроль і зворотний зв'язок.

Державні органи та національні професійні недержавні організації/асоціації (наприклад, Всеукраїнська асоціація інфекційного контролю та антимікробної резистентності) і мережі мають забезпечити підтримку заходів щодо посилення національного потенціалу для вирішення проблем стійкості до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів. Йдеться про

нормативні документи, потреби в здійсненні епідеміологічного нагляду та пропагування національного застосування антибіотиків.

Прогалини в знаннях і потреба в наукових дослідженнях

Пропонується, щоб національні керівні органи у співпраці з професійними асоціаціями (наприклад, Всеукраїнською асоціацією інфекційного контролю та антимікробної резистентності) або приватним сектором надавали підтримку для проведення наукових досліджень з метою отримання інформації про стійкість до антибіотиків, яку буде використано для оцінки та управління ризиками. Необхідна також підтримка для проведення досліджень з проблеми формування і поширення резистентності, а також для розробки нових антибіотиків і пошуку альтернативних підходів до проведення антибіотикотерапії.

Розумінню проблеми стійкості до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів перешкоджає відсутність даних, які потрібно отримати за допомогою наукових досліджень. Наприклад, наявна інформація про тягар хвороб, спричинених резистентними штамми мікроорганізмів, має переважно якісний характер. Необхідно провести дослідження для кількісної оцінки збитків, пов'язаних із захворюваннями, які спричинені стійкими збудниками, щодо збитків, пов'язаних із захворюваннями, зумовленими чутливими штамми бактерій. Така інформація дасть змогу додатково оцінити масштаб проблеми, а також ризиків, і спланувати необхідні заходи, зокрема розробити економічно ефективні стратегії для протидії формуванню і поширенню стійкості до антибіотиків.

Для багатьох країн характерний брак епідеміологічної інформації про стійкість до антибіотиків з позицій безпечності харчових продуктів. Крім того, мало даних у відкритому доступі про застосування антибіотиків у виробництві харчових продуктів тваринного походження. Це перешкоджає проведенню моніторингу результатів та ефективності відповідної політики, зокрема спрямованої на заборону застосування антибіотиків як стимуляторів росту та обмеження їх використання в необґрунтованих випадках. Отже, потрібні інвестиції за такими напрямками:

1) збір більшої кількості якісніших національних даних про поширеність стійкості до антибіотиків;

2) відповідних бактерій, які виділяють від сільськогосподарських тварин, із харчових продуктів та від людей;

3) отримання інформації про застосування антибіотиків у різних видів сільськогосподарських тварин.

Оскільки є необхідність порівняти інформацію, отриману в різних країнах, слід розробити і використовувати узгоджені підходи для здійснення нагляду за стійкістю до антибіотиків та їх використанням, які ґрунтуються на міжнародних стандартах та рекомендаціях.

Уряди й академічні спільноти, які працюють з приватним сектором, мають відігравати важливу роль у проведенні досліджень щодо проблеми антибіотиків і стійкості до них.

Матеріали нагляду слід активно використовувати при проведенні епідеміологічних досліджень та оцінки ризиків, зокрема оцінки застосованих заходів. Необхідно проводити наукові дослідження, результати яких зможуть поліпшити розуміння механізмів розвитку і передачі стійкості, а також дослідження для розробки нових антибіотиків та альтернативних підходів до лікування.

ВИСНОВКИ

1. Стійкість до антибіотиків — це важлива проблема громадського здоров'я, яка потребує невідкладних дій на національному рівні.

2. У сучасному виробництві харчових продуктів тваринного походження антибіотики застосовують у великих кількостях, причому не лише в терапевтичних цілях, а і для профілактики захворювань та як стимулятори росту тварин. Як наслідок, велика кількість здорових тварин систематично або досить часто отримують антибіотики. Це створює сприятливі умови для появи, розвитку, поширення і збереження резистентних бактерій, які можуть спричинити інфекційні захворювання у тварин і людей.

3. Стійкі зоонозні бактерії, носіями яких є сільськогосподарські тварини, можуть передаватися до людей як через харчові продукти, так і при безпосередньому контакті з тваринами або через об'єкти довкілля, і спричиняти у них хвороби.

4. Гени, які кодують стійкість до антибіотиків, можуть передаватися від симбіотичних бактерій (коменсалів) до бактерій, патогенних для людини.

5. Через глобальний масштаб торгівлі сільськогосподарськими тваринами і харчовими продуктами тваринного походження стійкість до антибіотиків, яка виникла в харчовому ланцюгу однієї країни, стає потенційною проблемою для інших країн.

6. Проблема стійкості до антибіотиків слід вирішувати на принципах концепції «Єдине здоров'я» шляхом: а) розробки міжвідомчої

національної стратегії та плану дій з боротьби зі стійкістю до антибіотиків, зокрема з позицій безпечності харчових продуктів, здійснення яких підтримує міжурядовий робочий комітет, який має пропагувати раціональне застосування ан-

тибіотиків у всіх сферах; б) створення офіційного механізму взаємодії між міністерством охорони здоров'я та іншими зацікавленими міністерствами і структурами, щоб вирішити проблему стійкості до антибіотиків у харчовому ланцюгу.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

БОРЬБА С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ НА ПРИНЦИПАХ КОНЦЕПЦИИ «ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

А.Г. Салманов ¹, В.П. Музыка ²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, Львов, Украина

Реферат

Частота инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, увеличивается среди населения и в медицинских учреждениях, поэтому эти инфекции являются важной медико-санитарной проблемой, которая бросает вызов системе здравоохранения в разных странах. В результате чрезмерного и неправильного применения антибиотиков у бактерий, находящихся в организме людей и животных, может развиться устойчивость к этим препаратам, поэтому инфекции, которые раньше хорошо поддавались лечению антибиотиками, становится трудно, а иногда — невозможно излечить.

Для обеспечения эффективности лечения необходимо срочно принимать меры противодействия дальнейшему формированию и распространению устойчивости к антибиотикам вследствие применения антибиотиков во многих отраслях. Поскольку эта устойчивость не имеет экологических, отраслевых или географических границ, ее появление в одной отрасли приводит к формированию резистентности в других отраслях. Национальные руководящие органы, ветеринарные работники, фермеры, врачи и пациенты играют ключевую роль в сохранении активности антибиотиков.

Освещены возможности предупреждения и сдерживания устойчивости к антибиотикам на национальном и международном уровнях, включая регламентацию рационального применения антибиотиков в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и производстве пищевых продуктов, подготовку специалистов, надзор за тенденциями в резистентности и применении антибиотиков, распространение информации, проведение научных исследований, образовательную и разъяснительную работу для привлечения внимания к проблеме. Предложены возможные пути для разработки целостного межведомственного и мультидисциплинарного подхода на принципах концепции «Единое здоровье» к решению этой важной проблемы.

Ключевые слова: принципы «Единое здоровье», антибиотики, резистентность, медицина, ветеринария, сельское хозяйство.

COMBATING ANTIBIOTIC RESISTANCE ON THE «ONE HEALTH» APPROACH

A.G. Salmanov ¹, V.P. Muzyka ²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Summary

Infections caused by antibiotic-resistant bacteria are increasing in the community and in health care settings, becoming a major public health problem that challenges the health care systems. Owing to the use and misuse of antibiotics, resistance can develop in bacteria in human beings and animals, and infections that normally respond to antibiotic treatment can become difficult and sometimes impossible to cure.

To ensure effectiveness of treatment, action is urgently needed to counteract the further development and spread of antibiotic resistance, which is driven by antibiotic use in all sectors. Since this resistance has no ecological, sectoral or geographical borders, its appearance in one sector affects resistance in other sectors.

National authorities, veterinarians, physicians, patients and farmers all have key roles in preserving the power of antibiotics. The prevention and containment of antibiotic resistance therefore requires addressing all risk factors for the development and spread of antibiotic resistance across the full spectrum of conditions, sectors, settings (from health care to use in food-animal production) and countries.

This article explores the options for prevention and containment of antibiotic resistance in the food-chain through national coordination, including the regulation and reduction of antibiotic use in food animals, training and capacity building, surveillance of resistance trends and antibiotic usage, promotion of knowledge and research, and advocacy and communication to raise awareness of the issues. The article suggests possible ways for adopting a holistic, intersectoral, multifaceted approach to this growing problem.

Key words: «One Health» approach, antibiotics, antimicrobial resistance, medicine, veterinary, agriculture.

Citation: Salmanov AG, Muzyka VP. Combating antibiotic resistance on the «One Health» approach. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 8-29 [in Ukrainian].

Адреса для листування

04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю
Тел. роб. +38 (044) 205-49-67
E-mail: mozsago@gmail.com
Салманов Айдин Гурбанович

Address for correspondence

04112, Ukraine, Kyiv, 9 Dorohozhytska St.
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control
Tel./fax +38 (044) 205-49-67
E-mail: mozsago@gmail.com
Aidyn Salmanov

Інформація про авторів

Салманов А.Г. — д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, голова Всеукраїнської асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності, національний координатор з антимікробної резистентності та інфекційного контролю

Музыка В.П. — д. вет. н., професор, заступник директора з наукової роботи Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, член правління Всеукраїнської асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності
Тел. (032) 252-11-71
E-mail: muzyka@scivp.lviv.ua

About the authors

Aidyn Salmanov — MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, President of Ukrainian Association of Infection Control and Antimicrobial Resistance, National Coordinator of Antimicrobial Resistance and Infection Control

Viktor Muzyka — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work of State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Member of Ukrainian Association of Infection Control and Antimicrobial Resistance
Tel. (032) 252-11-71
E-mail: muzyka@scivp.lviv.ua