

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. Ю. Ватанская

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Кафедра внутренней медицины с профпатологией

(Зав. кафедрой – профессор, доктор мед. наук, Ю. Н. Колчин), г. Луганск, Украина

В статье приведен современный обзор литературы о развитии резистентности при использовании антибактериальной терапии, рациональных условиях и показаниях для использования антибактериальных препаратов, освещены биохимические механизмы развития антибиотикорезистентности, предложены пути и меры по преодолению антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, ВОЗ.

Сегодня для многих из нас жизнь стала более долгой и здоровой, отчасти, благодаря тому, что для лечения инфекционных болезней, вызываемых микроорганизмами, в том числе бактериями, грибами, паразитами и вирусами, имеются сильнодействующие и эффективные лекарства, известные как противомикробные препараты. Открытие этих препаратов – одно из самых важных достижений в области здравоохранения, благодаря которому уменьшены страдания от болезней и спасены миллиарды человеческих жизней за последние 70 лет. Противомикробные препараты включают антибиотики, химиотерапевтические препараты, противогрибковые средства, антипаразитарные и противовирусные лекарства.

Антибиотики (от др.-греч. *ἀντί* – *anti* – против, *βίος* – *bios* – жизнь) – вещества микробного, животного или растительного происхождения, способные подавлять рост живых клеток или вызывать их гибель. Антибиотики природного происхождения чаще всего продуцируются актиномицетами, реже – немиецелиальными бактериями. Некоторые антибиотики оказывают выраженное подавляющее действие на рост и размножение бактерий и при этом относительно мало повреждают или вовсе не повреждают клетки макроорганизма, и поэтому применяются в качестве лекарственных средств; другие антибиотики используются в качестве цитостатических

(противоопухолевых) препаратов при лечении онкологических заболеваний.

Терминология. Полностью синтетические препараты, не имеющие природных аналогов и оказывающие сходное с антибиотиками подавляющее влияние на рост бактерий, традиционно было принято называть не антибиотиками, а антибактериальными химиопрепаратами. В частности, когда из антибактериальных химиопрепаратов известны были только сульфаниламиды, принято было говорить обо всем классе антибактериальных препаратов как об «антибиотиках и сульфаниламидах». Однако в последние десятилетия в связи с изобретением многих весьма сильных антибактериальных химиопрепаратов, в частности фторхинолонов, приближающихся или превышающих по активности «традиционные» антибиотики, понятие «антибиотик» стало размываться и расширяться и теперь часто употребляется не только по отношению к природным и полусинтетическим соединениям, но и ко многим сильным антибактериальным химиопрепаратам.

Изобретение антибиотиков. 1896 год – Б. Гоизо из жидкости, содержащей культуру грибка из рода *Penicillium* (*Penicillium brevicompactum*), выделил кристаллическое соединение – микофеноловую кислоту, подавляющую рост бактерий сибирской язвы. 1899 год – Р. Эммерих и О. Лоу сообщили об антибиотическом соединении, образуемом бактериями *Pseudo-monas ruosyuanea*, и назвали его пиоцианазой; препарат использовался как местный антисептик. 1929 год – А. Флеминг открыл пенициллин, однако ему не удалось выделить достаточно стабильный экстракт. 1935 год – Домагк Герхард опубликовал статью о терапевтическом действии протозила в *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1937 год – М. Вельш описал первый антибиотик стрептомицетного происхождения – актиномицетин. 1939 год – Домагк Герхард получил Нобелевскую премию по физиологии

и медицине «за открытие антибактериального эффекта протозила». 1939 год – Н. А. Красильников и А. И. Коренько получили мицетин; Р. Дюбо – тиротрицин. 1939 год – начало производства стрептоцида на химико-фармацевтическом заводе «Акрихин». 1940 год – Э. Чейн выделил пенициллин в кристаллическом виде. 1942 год – впервые ввел термин «антибиотик» Зельман Ваксман, получивший в 1952 году Нобелевскую премию за открытие стрептомицина. В настоящее время число выделенных, синтезированных и изученных антибиотиков исчисляется десятками тысяч, около тысячи применяются для лечения инфекционных и микозных болезней, а также для борьбы со злокачественными заболеваниями.

Классификация. Огромное разнообразие антибиотиков и видов их воздействия на организм человека явилось причиной классифицирования и разделения антибиотиков на группы. По характеру воздействия на бактериальную клетку антибиотики можно разделить на три группы: бактериостатические (бактерии живы, но не в состоянии размножаться), бактерицидные (бактерии умертвляются, но физически продолжают присутствовать в среде), бактериолитические (бактерии умертвляются, и бактериальные клеточные стенки разрушаются).

Классификация по химической структуре, которую широко используют в медицинской среде, состоит из следующих групп:

Бета-лактамы – антибиотики, делящиеся на две подгруппы:

Пенициллины – вырабатываются колониями плесневого грибка *Penicillium*. Действие – бактерицидное.

Цефалоспорины – обладают схожей структурой с пенициллинами. Используются по отношению к пенициллинустойчивым бактериям. Действие – бактерицидное.

Макролиды – антибиотики со сложной циклической структурой. Действие – бактериостатическое.

Тетрациклины – используются для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, лечения тяжелых инфекций типа сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза. Действие – бактериостатическое.

Аминогликозиды – обладают высокой токсичностью. Используются для лечения тяжелых инфекций, перитонитов. Действие – бактерицидное.

Левомецетины – использование ограничено по причине повышенной опасности серьезных осложнений – поражении костного

мозга, вырабатывающего клетки крови. Действие – бактерицидное.

Гликопептидные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и стафилококков действуют бактериостатически.

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

Противогрибковые – разрушают мембрану клеток грибов и вызывают их гибель. Действие – литическое. Постепенно вытесняются высокоэффективными синтетическими противогрибковыми препаратами.

Действие антибиотиков. Антибиотики в отличие от антисептиков обладают антибактериальной активностью не только при наружном применении, но и в биологических средах организма при их системном (перорально, внутримышечно, внутривенно, ректально, вагинально и др.) применении.

Механизмы биологического действия.
Нарушение синтеза клеточной стенки посредством ингибирования синтеза пептидогликана (пенициллин, цефалоспорин, монобактамы), образования димеров и их переноса к растущим цепям пептидогликана (ванкомицин, флавомицин) или синтеза хитина (никкомицин, туникамицин). Антибиотики, действующие по подобному механизму, обладают бактерицидным действием, не убивают покоящиеся клетки и клетки, лишенные клеточной стенки.

Нарушение функционирования мембран: нарушение целостности мембраны, образование ионных каналов, связывание ионов в комплексы, растворимые в липидах, и их транспортировка. Подобным образом действуют нистатин, грамицидины, полимиксины.

Подавление синтеза нуклеиновых кислот: связывание с ДНК и препятствование продвижению РНК-полимеразы (актидин), сшивание цепей ДНК, что вызывает невозможность её расплетания (рубомидин), ингибирование ферментов.

Нарушение синтеза пуринов и пиримидинов (азасерин, саркомицин).

Нарушение синтеза белка: ингибирование активации и переноса аминокислот, функций рибосом (стрептомицин, тетрациклин, пурамицин).

Ингибирование работы дыхательных

ферментов (антимидины, олигомицины, ауровертин).

В 1969 году Вильям Стюарт заявил: «Учитывая достижения антибактериальной терапии и программ вакцинации, в ближайшее время можно будет закрыть книгу инфекционных болезней». Однако в настоящее время устойчивость микроорганизмов к имеющимся препаратам и открытие новых патогенных штаммов говорит о том, что эта «книга» далеко еще не прочитана. Появление феномена устойчивости возбудителей к лечебным препаратам приводит к резкому снижению эффективности этиотропной терапии инфекционных болезней.

Общим термином для определения этого феномена является антибактериальная резистентность (АБР) – это способность микроорганизма (в их число входят бактерии, вирусы и некоторые паразиты) противостоять воздействию противомикробного препарата, к которому ранее этот микроорганизм был чувствителен.

Основные факты:

- ежегодно регистрируется около 440 000 новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и, по меньшей мере, 150 000 из них заканчиваются смертельным исходом;

- устойчивость к противомаларийным препаратам широко встречается в большинстве стран, где распространена малярия;

- после быстрого расширения доступа к антиретровирусным препаратам на протяжении последних лет возникает устойчивость к препаратам для лечения ВИЧ-инфекции;

- инфекции, вызываемые устойчивыми микроорганизмами, часто не поддаются лечению по стандартным схемам, что приводит к затяжному течению болезни и повышенному риску смерти;

- ненадлежащее и нерациональное использование противомикробных препаратов приводит к формированию благоприятных условий для появления, распространения и сохранения устойчивых микроорганизмов.

Почему устойчивость к противомикробным препаратам является глобальной проблемой?

АБР приводит к смерти (инфекции, вызываемые устойчивыми микроорганизмами, часто не поддаются лечению по стандартным схемам, что приводит к затяжному течению болезни и повышенному риску смерти).

АБР затрудняет борьбу с инфекционными болезнями (стандартные схемы лечения становятся неэффективными, а инфекции не

поддаются лечению, и могут передаваться от больного человека или бессимптомного носителя другим людям).

АБР создает угрозу возвращения к "доантибиотиковой эре" (многие инфекционные болезни могут вновь стать неконтролируемыми и смертельно опасными).

АБР приводит к повышению затрат на медицинскую помощь (когда инфекции становятся устойчивыми к лекарствам первой линии, необходимо использовать более дорогостоящие виды лечения; затянувшаяся болезнь и длительное лечение, зачастую проводимое в больнице, также приводят к повышению расходов на медицинскую помощь и усугублению финансового бремени для семей и общества).

АБР ставит под угрозу достижения здравоохранения для общества (без эффективных противомикробных препаратов, обеспечивающих профилактику и лечение осложнений при трансплантации органов, химиотерапии и хирургических операциях, успех этих видов лечения окажется под угрозой).

Основные факторы, способствующие АБР:

- бесконтрольное и нерациональное использование противомикробных препаратов приводит к формированию благоприятных условий для появления и распространения устойчивых микроорганизмов. Так, устойчивые микроорганизмы могут возникать и распространяться в случаях, когда пациенты не проводят до конца курс лечения назначенным противомикробным препаратом, или когда используются противомикробные препараты низкого качества;

- ненадлежащая национальная приверженность к принятию всесторонних и скоординированных мер противодействия сложившейся ситуации;

- недостаточное привлечение внимания общества;

- слабые или отсутствующие системы эпидемиологического надзора;

- неэффективные системы по обеспечению качества лекарственных препаратов;

- ненадлежащее и нерациональное использование лекарств, в том числе в животноводстве;

- слабые практические методики по профилактике инфекций и борьбе с ними;

- истощенные арсеналы диагностических средств, лекарств и вакцин, а также недостаточный объем научных исследований и разработок новых препаратов.

Хорошо известно, что резистентность бывает естественной и приобретенной. Истинная

природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени для проявления действия АБП. Так, микоплазмы устойчивы к β -лактамам антибиотикам по причине отсутствия у них пептидогликана, а резистентность к аминогликозидам у облигатных анаэробов обусловлена отсутствием системы электронного транспорта молекулы в клетку. Природная резистентность легко прогнозируема, и в настоящее время поиск АБП при данной устойчивости не представляет трудности.

Актуальной проблемой является приобретенная резистентность, характеризующаяся устойчивостью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при концентрациях антибиотиков, подавляющих основную часть микробной популяции. Появление и распространение приобретенной резистентности составляет основную клиническую проблему.

Практикующим врачам свойственно часто заблуждаться в отношении приобретенной АБР. В частности в том, что возникновение ее неизбежно и является функцией времени. Однако целый ряд примеров опровергает такую точку зрения. Так, чувствительность *Enterococcus faecalis* к ампициллину не меняется в течение десятилетий; несмотря на широкое применение более 30 лет нитрофурантоина и доксицилина, их активность сохраняется и они оказываются высокоактивными также в отношении некоторых новых инфекций и резистентных микроорганизмов. Клиническое значение этих фактов состоит в том, что АБП, не связанные с проблемой резистентности, можно использовать не опасаясь ее последующего развития. Если же развитие резистентности потенциально возможно, то и появляется она достаточно быстро.

Суть другого заблуждения в том, что развитие резистентности связано с применением АБП в больших объемах. Примеры с наиболее часто назначаемым в мире АБП, цефтриаксоном, активность которого с момента появления в клинической практике мало изменилась, а также с цефокситином и цефуроксимом – поддерживают концепцию о том, что использование АБП с низким потенциалом развития резистентности в любых объемах не приведет к росту АБР в последующем.

Еще один распространенный миф о приобретенной резистентности касается классов АБП. Многие считают, что для одних классов АБП возникновение АБР характерно (как правило, это мнение относится к цефалоспорином III поколения), а для других – нет. Од-

нако развитие резистентности связано не с классом АБП, а с конкретными препаратами.

На настоящий момент очевидно, что наиболее важной предпосылкой развития АБР является применение антибактериальных средств с высоким потенциалом ее развития. Если АБП обладает таким потенциалом, признаки резистентности к нему появляются уже в течение первых 2 лет применения или даже на этапе клинических испытаний. Учитывая сказанное, можно с уверенностью прогнозировать, применение какого из АБП будет в дальнейшем сопровождаться проблемами резистентности. Среди аминогликозидов – это гентамицин, среди цефалоспоринов II поколения – цефамандол, III поколения – цефтазидим; среди фторхинолонов – цiproфлоксацин и trovафлоксацин, среди карбапенемов – имипенем, среди гликопептидов – ванкомицин.

В группе карбапенемов внедрение в практику имипенема сопровождалось быстрым развитием резистентности к нему штаммов *P. aeruginosa*, этот процесс продолжается и сейчас. Наоборот, появление меропенема не было сопряжено с такой проблемой, и можно утверждать, что она не возникнет и в будущем.

Биохимические механизмы АБР. Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы АБР можно подразделить на 5 групп:

1. *Модификация мишени действия АБП.* Структура мишени действия АБП подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.

2. *Инактивация АБП.* Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования этих веществ в качестве антибактериальных препаратов. Скорее всего, они выполняли функции защиты от собственного антибиотика. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. *Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс).* Известны, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и АБП) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При активации выведения отмечают форми-

рование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки.* Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп. Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени.* Защита мишени относится к наименее изученным механизмам АБР. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с АБП, а с мишенью действия и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов.

Данные о наиболее распространенных механизмах резистентности среди основных клинически значимых микроорганизмов следующие:

Возбудители внебольничных инфекций:

Staphylococcus spp. – устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β-лактамаз.

S.pneumoniae – устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином III поколения); высокая частота ассоциированной устойчивости к макролидам, тетрациклинам, котримоксазолу.

H.influenzae, *M.catarrhalis* – устойчивость к полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β-лактамаз.

N.gonorrhoeae – устойчивость к пенициллинам, связанная с продукцией β-лактамаз, устойчивость к тетрациклинам, фторхинолонам.

Shigella spp. – устойчивость к ампициллину, тетрациклинам, котримоксазолу, хлорамфениколу.

Salmonella spp. – устойчивость к ампициллину, котримоксазолу, хлорамфениколу. Появление устойчивости к цефалоспорином III поколения и фторхинолонам.

E.coli – при внебольничных инфекциях – возможна устойчивость к ампициллину, котримоксазолу, гентамицину.

Возбудители нозокомиальных инфекций:

Enterobacteriaceae – продукция β-лактамаз

расширенного спектра (чаще всего среди *Klebsiella spp.*), обуславливающая клиническую неэффективность всех цефалоспоринов; очень высокая частота ассоциированной устойчивости к гентамицину, тобрамицину; в некоторых учреждениях тенденция к росту ассоциированной резистентности к фторхинолонам, амикацину.

Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.*, *S.maltophilia* – ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, иногда карбапенемам.

Enterococcus spp. – ассоциация устойчивости к пенициллинам, высокого уровня устойчивости к аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам.

Staphylococcus spp. (метициллинорезистентные) – ассоциированная устойчивость к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам, котримоксазолу, фторхинолонам.

Определение резистентности бактерий к АБП в условиях отдельной клиники – трудоемкий, дорогостоящий и не всегда успешный процесс, требующий специальных диагностикумов, оборудования и наличие обученного персонала.

Какие же на сегодня имеются пути решения проблемы антибиотикорезистентности?

Прежде всего это обоснованное назначение антимикробных средств, которое на практике зачастую очень сложно осуществить.

Антибиотик должен выбираться с учетом следующих основных критериев:

- спектр антимикробной активности препарата *in vitro*;

- региональный уровень резистентности возбудителей к антибиотику;

- доказанная эффективность в контролируемых клинических исследованиях.

Следует также избегать ошибок в выборе Режимы дозирования антибактериального препарата, а именно назначения недостаточной или избыточной дозы, а также неправильного выбора интервала между введениями.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с позиций рациональной химиотерапии только от 25 до 50 % больных лечатся антибактериальными средствами адекватно и рационально. Частой причиной нерациональной антибиотикотерапии является приверженность к устаревшим схемам лечения и отсутствие информации о новых препаратах. Еще одной из ошибок антибактериальной терапии внебольничных респираторных инфекций является необоснованное назначение комбинации антибиотиков. В современ-

ной ситуації при наявності широкого арсеналу високоєфективних антибактеріальних препаратів широкого спектра дії показання до комбінованої антибактеріальної терапії значительно зужені і пріоритет в ліченні багатьох інфекцій остаеться за монотерапії. Крім того, не завжди дотримуються рекомендації по довготривалості антибактеріальної терапії. Розвитку антибіотикорезистентності сприяє широке застосування антибіотиків в сільському господарстві, а також антибактеріальних (антибіотикоподібних) речовин в побуті.

Антибіотикорезистентність в Україні має свої особливості. Во-перше, антибіотики занадто легко доступні для населення по причині їх безрецептурної продажі. Важна також і проблема нерационального застосування антибіотиків. Має місце і соціальна проблема неадекватного доступу до лікарств. Бідність пацієнтів або лікувальних закладів, якіє-небудь незвичайні ситуації призводять до того, що частіше починають використовувати неякісні або підроблені препарати, що обумовлює швидку селекцію резистентних штамів мікроорганізмів.

Традиційним підходом до антибактеріальної терапії є початок емпіричного лічення з простих антибіотиків, потужні антибактеріальні препарати широкого спектра остаеться в якості резерву для пацієнтів, стан яких прогресивно погіршується, а також у тих, у яких були виявлені резистентні штами мікроорганізмів.

В цілому обов'язковими умовами антибіотикотерапії є наступні:

1. Спектр дії використовуваного антибактеріального препарату повинен відповідати ймовірному збудителю або збудителям (при асоціаціях).
2. Використовуваний антибіотик повинен подолати наявні у патогена механізми придбанної резистентності.
3. Вибраний режим дозування повинен створювати в осередку інфекції такий рівень концентрації антибактеріального препарату, який сприяє швидкій смерті збудителя.

Існує кілька шляхів подолання резистентності патогенів до антибіотиків. Один з них це захист відомих антибіотиків від руйнування ферментами бактерій або від видалення з клітки за допомогою мембранних насосів. Це стало передумовою до створення «захисних» пеницилінів – комбінації полусинтетических пеницилінів

з інгібіторами бактеріальних β-лактамаз. Найбільше широко використовують в якості інгібіторів β-лактамаз клавуланову кислоту і сульбактам, які мають гідролітичну активність. Як відомо, механізм дії клавуланової кислоти заключається в угнетенні β-лактамази II, III, IV і V класів, а також хромосомно опосередкованого I класу цефалоспориноз. Аналогічними властивостями володіє і сульбактам.

На даний момент в світі рішення питання антибіотикорезистентності мікроорганізмів проводиться також шляхом оптимізації і формування стратегії антибактеріальної терапії, інформації про динаміку поширеності резистентності до АБП і, нарешті, більш глибокого вивчення молекулярних механізмів резистентності. Поки в світі не розроблені антибіотики, до яких не буде розвиватися резистентність, більшість фармакологічних компаній іде по шляху випуску високодозних антибіотиків (якіє-небудь менш прийнятними), застосування декількох антибіотиків різних груп (комбінація) або нових поколінь АБП. Іменно комбінація і застосування нових поколінь антибіотиків в даний момент є найбільш перспективними напрямками фармацевтики, який може призвести до появи «золотих» антибіотиків.

Подолання резистентності до АБП сприяє обмеженню (або відмові) застосування антибіотиків, які мають високим потенціалом її розвитку; настільки ж важливими є ефективні програми епідеміологічного контролю для запобігання поширенню в лікувальному закладі епідеміологічно виникаючих госпітальних інфекцій, викликаних високорезистентними мікроорганізмами; а також усунення або корекція вже існуючих проблем: наприклад, якщо в відділенні інтенсивної терапії (або в стаціонарі взагалі) поширені резистентні штами *P. aeruginosa* або *Enterobacter*, то повна заміна в формулярах антибактеріальних засобів з високим потенціалом розвитку резистентності на антибіотики-«чистильщики» (амікацин замість гентаміцину, левофлоксацин замість ципрофлоксацина, доксициклин замість тетрацикліну, меропенем замість іміпенему і т.п.) дозволить усунення або мінімізувати АБР грамотрицательних аеробних мікроорганізмів.

Поява АБР є складною проблемою, рухливу багаточисленними взаємозалежними факторами. Єдиничні,

изолированные мероприятия оказывают незначительное воздействие. Для борьбы с возрастающей угрозой АБР срочно необходимы глобальные и национальные многосекторальные ответные меры.

ВОЗ осуществляет руководство ответными мерами на АБР в следующих областях:

- руководство в области политики, поддержка в проведении эпидемиологического надзора, техническая помощь, накопление знаний и создание партнерств, в том числе в рамках программ по профилактике болезней и борьбе с ними;

- обеспечение надлежащего качества, бесперебойных поставок и рационального использования основных лекарственных препаратов;

- профилактика инфекций и борьба с ними;

- обеспечение лабораторного контроля качества лекарственных препаратов.

ВОЗ выбрала борьбу с устойчивостью к противомикробным препаратам темой Всемирного дня здоровья 2011 года. Всемирный день здоровья отмечается ежегодно 7 апреля в ознаменование создания ВОЗ.

В этот день ВОЗ призвала к совместным действиям, направленным на то, чтобы остановить распространение устойчивости к про-

тивомикробным препаратам. ВОЗ обратилась ко всем основным заинтересованным сторонам, включая лиц, формирующих политику и занимающихся планированием, общественность и пациентов, врачей и медицинских работников, назначающих лекарства, фармацевтов и работников аптек, а также фармацевтическую промышленность, с призывом перейти к действиям и взять на себя ответственность за борьбу с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Основные факторы, способствующие борьбе с АБР, включают следующие:

- принятие всесторонних и скоординированных ответных мер на самом высоком уровне, четкая отчетность и активное привлечение сообществ;

- эффективные системы эпиднадзора и мониторинга;

- надлежащие системы по обеспечению качества и бесперебойных поставок лекарств;

- надлежащее и рациональное использование лекарств, в том числе и в животноводстве;

- активные практические методики по профилактике инфекций и борьбе с ними;

- достаточные, восполняемые арсеналы диагностических средств, лекарств и вакцин, а также достаточный объем научных исследований и разработок новых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень ВОЗ: проблемы антибиотикорезистентности. – 2011. – № 1. – С.772

2. Декларация по борьбе с антимикробной резистентностью, принята на Всемирном Дне Резистентности (16 сентября 2000 года, Торонто, Онтарио, Канада).

3. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Эйдельштейн И. А.: Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований utiар-i и utiар-ii. // Урология 2004. – № 2. – Р. 13–17.

4. Рафальский В.В. , Белокрысенко С.С. , Малев И. В. , Деревицкий А. В. , Галкин В. В., Остроумова М. В., Ляхова О. А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в российской федерации к пероральному цефалоспориноу III поколения цефиксиму. Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 27–29.

5. Сидоренко С. В. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии //

под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Москва. – 2002. – 234с.

6. Яковлев С. В.: Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности // Российский Медицинский Журнал. – 2006. – № 3.– С. 1998 – 2005.

7. Andreu A, Alos J, Gobernado M, al. e: Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study // Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. – 2005. – № 1. – Р. 1–3.

8. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F, on behalf of the Urinary Tract Infection Study G: Risk factors for ciprofloxacin resistance among escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in turkey // J Antimicrob Chemother. – 2005. – № 56. – Р. 914–918.

9. Aupalata T, Zimba TF, Sturm WA, Moodley

- P: Antimicrobial susceptibility profile of neisseria gonorrhoeae isolated from patients attending a std facility in maputo, Mozambique // *Sex Transm Dis.* – 2009. – № 36. – P. 341–343.
10. Bozdogan B., Galopin S., Gerbaud G., Courvalin P., Leclercq R. Chromosomal aadD2 encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – № 47. – P. 1343–6.
 11. Bozdogan B., Galopin S., Leclercq R. Characterization of a new erm-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of *Bacillus clausii* // *Appl Environ Microbiol.* – 2004. – № 70. – P. 280–4.
 12. Chen P.L., Hsieh Y.H., Lee H.C., Ko N.Y., Lee N.Y., Wu C.J., Chang C.M., Lee C.C., Ko W.C.: Suboptimal therapy and clinical management of gonorrhoea in an area with high-level antimicrobial resistance // *Int J STD AIDS.* – 2009. – № 20. – P. 225–228.
 13. Ciffo F. Determination of the spectrum of antibiotic resistance of the «*Bacillus subtilis*» strains of Enterogermina // *Chemioterapia.* – 1984. – № 3. – P. 45–52.
 14. Courvalin P., Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: The molecular view // *Clin Infect Dis.* – 2001. – 33. – P. 138–46.
 15. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci // *Clin Infect Dis.* – 2006. – № 42. – P. 25–34.
 16. Cunha B.A.. Antibiotic resistance: a historical perspective // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2000. – № 21. – P. 3–8.
 17. Danielsen M., Wind A. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. To antimicrobial agents // *Int J Food Microbiol.* 2003. – № 82. – P. 1–11.
 18. EFSA. Opinion of the FEEDAP Panel on the updating of the criteria used in the assessment of bacteria for resistance to antibiotics of human or veterinary importance. *EFSA J.* – 2005. – 223. – P. 1–12.
 19. Goldstein F: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in france. Multicentre study group // *European journal of clinical microbiology and infectious diseases.* – 2000. – № 2. – P. 112–117.
 20. Guardabassi L., Courvalin P. Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance. In: Aarestrup F, Wegener HK (editors), *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* // American Society for Microbiology. –2006. – P. 1–18.
 21. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM: Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2005. – № 37. – P. 256–261
 22. Khaki P, Bhalla P, Sharma A, Kumar V: Correlation between in vitro susceptibility and treatment outcome with azithromycin in gonorrhoea: A prospective study // *Indian J Med Microbiol.* – 2007. – № 25. – P. 354–357.
 23. Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D.R., Grayson M.L., Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – № 50. – P. 1054–62.
 24. Mazza P. The use of *Bacillus subtilis* as an antidiarrhoeal microorganism // *Bull Chim Farm.* – 1994. – № 133. – P. 3–18.
 25. Mazza P., Zani F., Martelli P. Studies on the antibiotic resistance of *Bacillus subtilis* strains used in oral bacteriotherapy // *Bull Chim Farm.* – 1992. – № 131. – P. 401–8.
 26. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T: Surveillance study in europe and brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (aresc) // *Implications for empiric therapy.* – 2008. – № 54. – P. 116–117.
 27. Olsen B, Hadad R, Fredlund H, al. e: The neisseria gonorrhoeae population in sweden during 2005–phenotypes, genotypes and antibiotic resistance // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica.* – 2008. – № 116. – P. 181–189.
 28. Sanchez Merino JM, Guillan Maqueira C, Fuster Foz C, Lopez Medrono R, Gonzalez Perez M, Raya Fernandez C, Garcia Alonso J: Evolution of escherichia coli antibiotic resistances in urine samples from the community // *Arch Esp Urol.* – 2008. – № 61. – P. 776–780.
 29. Senesi S., Celandroni F., Travanti A., Ghelardi E. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy // *Appl Environ Microbiol.* – 2001. – № 67. – P. 834–839.

І. Ю. Ватанська

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

м. Луганськ, Україна

Резюме. У статті наведено сучасний огляд літератури про розвиток резистентності при використанні антибактеріальних засобів, раціональних умовах та показаннях для використання антибактеріальних препаратів, висвітлені біохімічні механізми розвитку антибіотикорезистентності, рекомендовані шляхи та міри з подолання антибіотикорезистентності.

Ключові слова: антибактеріальні препарати, антибіотикорезистентність, ВООЗ.

I. Yu. Vatanskyia

ANTIBIOTIC RESISTANCE (REVIEW)

Lugansk, Ukraine

Summary. To the article the modern review of literature is driven about development of resistance at the using of antibacterial therapy, rational terms and testimonies for the use of antibacterial preparations, the biochemical mechanisms of development of resistant to antibiotics are lighted up, ways and measures offer on overcoming of resistant to antibiotics.

Key words: antibacterial preparations, resistant to antibiotics, World Health Organization.