

Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий

Т. А. ЕФИМЕНКО, Л. П. ТЕРЕХОВА, *О. В. ЕФРЕМЕНКОВА

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

Current State the Problem of Antibiotic Resistance of Pathogens

T. A. EFIMENKO, L. P. TEREKHOVA, O. V. EFREMENKOVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Рассмотрена проблема антибиотикорезистентности патогенных бактерий, приведены данные по антибиотикам, внедрённым в медицинскую практику с 2000 г. в мире, сведения о существующих программах и стратегиях по борьбе с антибиотикорезистентностью.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, патогенные бактерии, антибиотики.

The problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria is considered, data on antibiotics introduced into medical practice since 2000 in the world, information about existing programs and strategies to prevention antibiotic resistance are given.

Keywords: antibiotic resistance, pathogens, antibiotics.

Эра антибиотиков началась в 1928 г. с открытия А. Флемингом пенициллина. Однако первые сообщения об устойчивости бактерий к пенициллину появились уже в 1940 г. ещё до начала его широкого применения в клинической практике (рис. 1). С тех пор проблема антибиотикорезистентности усиливается с каждым годом. По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC — Centers for Disease Control and Prevention) только в США ежегодно резистентными штаммами инфицируются около 2 млн человек, из которых 23000 умирают [1]. По прогнозам к 2050 г. в мире смертность от инфекционных заболеваний, не поддающихся антибиотикотерапии, составит 10 млн человек в год и выйдет на одно из первых мест наравне с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [2].

В 2009 г. Американское общество инфекционных болезней [3] выделило шесть особо опасных антибиотикорезистентных патогенных бактерий, объединённых в группу ESKAPE (эти микроорганизмы в процессе селекции приобрели свойство ускользать — *escape* — от действия современных антибиотиков): *Enterococcus faecium* (VRE), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli* (с расширенным спектром



Рис. 1. Временная шкала развития устойчивости к антибиотикам [1].

Примечание. R (resistant) — резистентность; XDR (extensively drug-resistant) — экстенсивная резистентность; PDR (pan-drug-resistant) — панрезистентность.

бета-лактамаз — extended spectrum beta-lactamases (ESBL)), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Однако в феврале 2017 г. опубликовано сообщение ВОЗ уже о двенадцати

Таблица 1. Антибиотикорезистентность бактерий, представляющих угрозу для жизни человека [1]

Штаммы бактерий	Инфекции, вызванные данными штаммами	Антибиотики, к которым выражена устойчивость
Критический уровень опасности		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Пневмонии, сепсис	Все или почти все медицинские антибиотики, включая карбапенемы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей и крови (при использовании катетеров)	Все или почти все медицинские антибиотики, включая аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны и карбапенемы
Enterobacteriaceae	Госпитальные инфекции	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы
Высокий уровень опасности		
<i>Enterococcus faecium</i>	Госпитальные инфекции, включая инфекции крови и мочевых путей при хирургических вмешательствах	МЛУ, в том числе к ванкомицину
<i>Staphylococcus aureus</i>	Кожные и раневые инфекции, пневмония	MRSA; VRSA
<i>Helicobacter pylori</i>	Гастрит, язвенная болезнь и аденокарцинома желудка	Кларитромицин и левофлоксацин
<i>Campylobacter</i>	Диарея (часто с кровью), лихорадка, в редких случаях, временный паралич	Азитромицин или ципрофлоксацин
<i>Salmonella</i> spp.	Диарея (иногда с кровью), лихорадка, сепсис	Цефтриаксон и ципрофлоксацин
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Гонорея; воспаление уретры, шейки матки, прямой кишки	Цефалоспорины, азитромицин, тетрациклин
Средний уровень опасности		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Бактериальная пневмония, менингит, инфекции уха, сепсис	Пенициллин, антибиотики группы эритромицина (амоксциллин и азитромицин)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Поражение органов дыхания, центральной нервной системы и развитие гнойных очагов в различных органах	Ампициллин
<i>Shigella</i> spp.	Диарея (иногда с кровью), лихорадка и боли в животе, реактивный артрит	Ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, азитромицин

Примечание. МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant *S.aureus*); VRSA – ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк (vancomycin-resistant *S.aureus*).

особо опасных для человека антибиотикорезистентных бактериях [4]. По степени опасности патогенные микроорганизмы были разделены на три группы (критический, высокий и средний уровни опасности) в зависимости от того, насколько осуществимо в современных условиях лечение вызываемой ими инфекции. В первую группу вошли бактерии с множественной лекарственной резистентностью, в частности с устойчивостью к карбапенемам и цефалоспорином третьего поколения: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и Enterobacteriaceae. Во вторую группу включены бактерии *Enterococcus faecium* (VR), *Staphylococcus aureus* (MR, VR, VI), *Helicobacter pylori*, устойчивые к фторхинолонам *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp. и *Neisseria gonorrhoeae*. К третьей группе отнесены *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Shigella* sp. (табл. 1). Таким образом, одной из важнейших проблем современного здравоохранения является преодоление антибиотикорезистентности бактерий. Этого можно добиться за счёт внедрения в медицинскую практику новых эффективных природных антибиотиков, химической модификации известных антибиотиков, разработки ксенобиотиков, создания направленных средств доставки.

За последние 30 лет количество антибактериальных средств для системного применения,

одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA — Food and Drug Administration), уменьшилось на 75%. С 2000 по 2017 гг. в мировую медицинскую практику были введены всего лишь 31 новый антибиотик и 2 комбинированных препарата (бета-лактамы/ингибитор бета-лактамаз), одобренных национальными агентствами. Из них новыми природными антибиотиками являются только 2, 12 являются продуктами трансформации природных антибиотиков и 17 соединений синтезированы искусственно. Из 17 синтетических новых антибиотиков, двенадцать — хинолоны, два — оксазолидиноны, остальные являются единичными примерами нитроимидазола, тио-семикарбазона и диарилхинолина. Из двух природных антибиотиков и 12 полусинтетических к бета-лактамам антибиотикам относятся шесть и три относятся к классу гликопептидов, остальные пять принадлежат к различным другим классам [5–8]. На рис. 2 и в табл. 2 представлены антибиотики, одобренные для клинического применения в период с 2000 по 2017 гг. [8–12]. Среди них лишь один препарат разработан в России — перхлзон (тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат), который является пероральным лекарственным средством, созданным АО «Фармасинтез» (Москва, Россия) и одобренным в 2012 г. в России для лечения

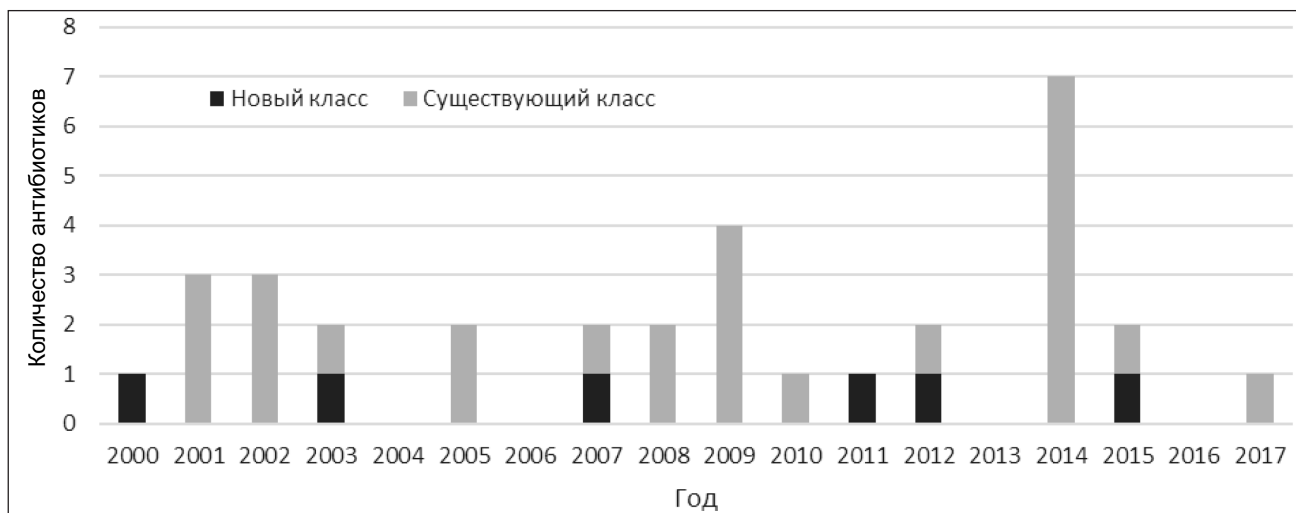


Рис. 2. Количество антибиотиков, одобренных для применения в период 2000—2017 гг. [8—12].

туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью [8, 13].

Сложившийся кризис беспокоит специалистов в области бактериологии, осознающих, что создается катастрофическое положение в области лечения инфекционных заболеваний. С целью предотвращения развития антибиотикорезистентности разрабатываются программы и стратегии, создаются общества и ассоциации, принимаются декларации, важнейшими из которых являются:

- «Копенгагенские рекомендации», принятые странами Европейского Союза, 1998 г.;
- «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью», предложенный Американским обществом микробиологов и рядом ведомств США, 2000 г.;
- «Всемирная декларация по борьбе с антимикробной резистентностью», принятая в Канаде, 2002 г.;
- программа «10 X '20», рассчитанная на разработку 10 новых антибиотиков, эффективных и пригодных для системного применения к 2020 г. [14, 15];
- «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам», ВОЗ, 2015 г.;
- «Карта устойчивости», содержащая данные об устойчивости по всему миру, создана Центром динамики, экономики и политики заболеваний (CDDEP — The Center For Disease Dynamics, Economics & Policy) [16].

Создана коалиция из 40 малых и средних биофармацевтических компаний, ориентированных на открытие и разработку новых противомикробных препаратов, альянс Биотехнологов Европы, исследующих антимикробную устойчивость (BEAM — Biotech from Europe innovating in Anti-Microbial Resistance). Большинство компаний —

членов BEAM уделяют основное внимание разработке продуктов, эффективных в отношении 12 патогенов по последнему списку ВОЗ [4]. В частности, члены альянса BEAM разрабатывают инновационные соединения с совершенно новыми механизмами действия — лекарства, которые срочно необходимы для борьбы с растущим числом полирезистентных микроорганизмов [17].

Всемирная ассамблея здравоохранения в мае 2015 г. приняла глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам и сформулировала пять целей [18]:

- Повышение осведомленности и улучшение понимания вопросов устойчивости к противомикробным препаратам посредством эффективной коммуникации, образования и профессиональной подготовки.
- Накопление знаний и фактологической базы за счёт научных исследований и эпиднадзора. Создана система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS), которая будет поддерживать стандартизированный подход к сбору, анализу и обмену данными об устойчивости к противомикробным препаратам на глобальном уровне [19].
- Сокращение числа случаев инфицирования путём создания хороших санитарно-гигиенических условий и принятие эффективных мер по профилактике инфекций.
- Оптимизирование использования противомикробных препаратов в охране здоровья человека и животных.
- Подготовка экономического обоснования планомерных инвестиций с учётом потребностей всех стран, увеличение инвестиций в разработку новых лекарственных средств, диагностических инструментов и вакцин и в реализацию других мер.

В этом плане подчёркивается необходимость разработки эффективной концепции «единого

Таблица 2. Антибиотики, введённые в мировую медицинскую практику 2000—2017 гг. [8—12]

Название антибиотика	Год, страна	Класс антибиотика	Происхождение антибиотика (продукт)	Применение
Линезолид	2000 США	Оксазолидиноны	Синтетический	Пневмония, инфекции кожи и инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> (VR)
Телитромицин	2001 ЕС	Макролиды	Полусинтетический (актинобактерия)	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей
Биапенем	2001 Япония	Карбапенемы	Полусинтетический (актинобактерия)	Внутрибрюшные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей или осложнённые инфекции мочевых путей
Эртапенем	2001 США	Карбапенемы	Полусинтетический (актинобактерия)	Внебольничная пневмония; кожные, внутрибрюшные, почечные, послеоперационные гинекологические инфекции, инфекции мочевыводящих путей
Прулифлоксацин	2002 Япония	Фторхинолоны	Синтетический	Острый хронический бронхит, осложнённые инфекции нижних мочевыводящих путей
Пазуфлоксацин	2002 Япония	Фторхинолоны	Синтетический	Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями
Балофлоксацин	2002 Южная Корея	Фторхинолоны	Синтетический	Инфекции мочевыводящих путей
Даптомицин	2003 США	Липопептиды	Природный (актинобактерия)	Осложнённые инфекции кожи и инфекции крови
Гемифлоксацин	2003 США	Фторхинолоны	Синтетический	Внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит
Дорипенем	2005 Япония	Карбапенемы	Полусинтетический (актинобактерия)	Внутрибольничная пневмония, осложнённые инфекции мочевыводящих путей
Тигециклин	2005 США	Тетрациклины	Полусинтетический (актинобактерия)	Бактериальная пневмония, осложнённые инфекции кожи, внутрибрюшные инфекции
Ретапамулин	2007 США	Плевромутилины	Полусинтетический (гриб)	Импетиго, вызванное <i>Staphylococcus aureus</i> или <i>Streptococcus pyogenes</i>
Гареноксацин	2007 Япония	Фторхинолоны	Синтетический	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей
Цефтобипрола медокарил	2008 Канада	Цефалоспорины	Полусинтетический (гриб)	Осложнённые инфекции кожи
Ситафлоксацин	2008 Япония	Фторхинолоны	Синтетический	Внебольничная пневмония, инфекции дыхательных путей, осложнённые инфекции мочевыводящих путей
Тебипенем пивоксил	2009 Япония	Карбапенемы	Полусинтетический (актинобактерия)	Отоларингологические и респираторные инфекции, вызванные устойчивыми штаммами <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Телаванцин	2009 США	Гликопептиды	Полусинтетический (актинобактерия)	Осложнённые инфекции кожи
Антофлоксацин	2009 Китай	Фторхинолоны	Синтетический	Обостренный цистит, пиелонефрит, обострение хронического бронхита
Бецифлоксацин	2009 США	Фторхинолоны	Синтетический	Бактериальный конъюнктивит
Цефтаролин фосамил	2010 США	Цефалоспорины	Полусинтетический (гриб)	Бактериальные инфекции кожи и бактериальная пневмония
Фидаксомицин	2011 США	Тиакумицины	Природный (актинобактерия)	<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная диарея
Бедаквилин	2012 США	Диарилхинолины	Синтетический	Туберкулёз
Перхлозон	2012 Россия	Гиосемикарбазоны	Синтетический	Туберкулёз
Тедизолид	2014 США	Оксазолидиноны	Синтетический	Бактериальные инфекции кожи
Деламанид	2014 ЕС	Нитроимидазолы	Синтетический	Туберкулёз
Далбаванцин	2014 США	Гликопептиды	Полусинтетический (актинобактерия)	Бактериальные инфекции кожи
Оритаванцин	2014 США	Гликопептиды	Полусинтетический (актинобактерия)	Бактериальные инфекции кожи
Цефтолозан/тазобактам	2014 США	Цефалоспорин+ингибитор бета-лактамаз	Комбинированный препарат	Внутрибрюшные инфекции и инфекции мочевыводящих путей
Немоноксацин	2014 Тайвань	Хинолоны	Синтетический	Внебольничная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей
Финафлоксацин	2014 США	Фторхинолоны	Синтетический	Острый внешний отит, вызванный чувствительными штаммами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>S.aureus</i>
Цефтазидим/авибактам	2015 США	Цефалоспорин + ингибитор бета-лактамаз	Комбинированный препарат	Внутрибрюшные инфекции и инфекции мочевыводящих путей
Озеноксацин	2015 Япония	Хинолоны	Синтетический	Бактериальные инфекции кожи
Делафлоксацин	2017 США	Фторхинолоны	Синтетический	Бактериальные инфекции кожи

здравоохранения», включающей координацию среди многочисленных международных секторов и субъектов, связанных с медициной и ветеринарией, сельским хозяйством, финансами, окружающей средой и хорошо информированных потребителей. Крайне необходимо, чтобы разработка и производство антибиотиков поддерживались в масштабе, который соответствует нашим возрастающим требованиям. Несомненно, разработка и внедрение в медицинскую практику новых анти-

биотиков должны сопровождаться мерами по контролю за чрезмерным и неоправданным использованием антибиотиков, профилактикой инфекций и надлежащей гигиеной питания.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д. м. н. Э. Р. Переверзевой за ценные замечания при работе над текстом обзора. Работа выполнена частично по научному проекту РФФИ № 17-00-00393\17_от_16.11.2017.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
2. O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
3. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! Clin Infect Dis 2009; 48 (1): 1–12.
4. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1.
5. Butler M.S., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. J Antibiot 2011; 64 (6): 413–425.
6. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. J Antibiot 2013; 66 (10): 571–591.
7. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. J Nat Prod 2016; 79: 629–661.
8. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. J Antibiot 2017; 70 (1): 3–24.
9. CenterWatch [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/>.
10. FDA Approved Drug Products [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
11. KEGG DRUG Database [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.kegg.jp/kegg/drug/drug_ja.html.
12. Pharmacodia [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://en.pharmacodia.com/>.
13. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone. Int J Antimicrob Agents 2015; 45 (4): 430–433.
14. Gilbert D.N., Guidos R.J., Boucher H.W. et al. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis 2010; 50 (8): 1081–1083.
15. So A.D., Gupta N., Brahmachari S.K. et al. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. Drug Resist Updat 2011; 14 (2): 88–94.
16. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP). Resistance Map. <https://resistancemap.cddep.org/>.
17. BEAM (Biotech companies in Europe combating AntiMicrobial Resistance) Alliance. <http://beam-alliance.eu>.
18. World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Глобальная система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). <http://www.who.int/drugresistance/surveillance/ru/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ефименко Татьяна Александровна — н. с., Сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва
Терехова Лариса Петровна — д. б. н., профессор, руководитель Отдела микробиологии, заведующий Лабораторией

таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва
Ефременкова Ольга Владимировна — к. б. н., руководитель Сектора поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва