

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

© 2024 г. Р. С. Козлов^{a,*}, А. Ю. Кузьменков^{a,**}, А. Г. Виноградова^{a,***}

^aСмоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия

*E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

**E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

***E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 03.12.23 г.

Принята к публикации 10.12.2023 г.

Рост и распространение антимикробной резистентности (АМР) — одна из главных угроз для системы здравоохранения. В настоящее время наряду с разработкой новых антимикробных препаратов (АМП) базовым подходом для противодействия распространению АМР считается рациональное использование существующих лекарственных средств. Выбор оптимального препарата с учётом его активности, дозы, кратности и пути введения — основа рациональной антимикробной терапии. Однако ввиду широкого распространения АМР крайне важна доступность актуальной информации об активности АМП. Поэтому мониторинг антибиотикорезистентности является ключевым мероприятием, обеспечивающим доказательную базу, на основе которой должны составляться формуляры антимикробных препаратов и протоколы терапии. Решением данных проблем в Российской Федерации активно занимается Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности — референс-центр по клинической фармакологии, созданный на базе НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: антимикробная резистентность, антимикробная терапия, мониторинг, антимикробные препараты, информатизация в здравоохранении, инфекции.

DOI: 10.31857/S0869587324010033, **EDN:** HBBZIW

На протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост и распространение антимикробной резистентности (АМР) среди микроорганизмов различных видов [1]. По некоторым прогнозам, при сохранении нынешних тенденций к 2050 г. вследствие АМР возбудителей инфекций смертность в мире может вырасти до 10 млн в год, а потери мирового ВВП составят около 100 трлн

долл. США. Чтобы предотвратить дальнейшее увеличение количества устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, предложен целый ряд инициатив различного уровня [2]. В 2015 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения был принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП) [3], а в Российской Федерации 25.09.2017 г. издано Распоряжение



КОЗЛОВ Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, ректор СГМУ. КУЗЬМЕНКОВ Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ. ВИНОГРАДОВА Алина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ.

Правительства РФ № 2045-р “О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.” [4].

Наряду с разработкой новых АМП, ключевой подход к решению проблемы антимикробной резистентности — рациональное использование существующих препаратов [5]. Соблюдение общих принципов использования АМП (в том числе выбор оптимального препарата с учётом его активности, дозы, кратности и пути введения) составляет основу рациональной антимикробной терапии. Получение актуальной информации по активности антимикробных препаратов невозможно без постоянного наблюдения за динамикой чувствительности к ним возбудителей и своевременного анализа получаемых данных [6]. Чтобы решить эту задачу, разрабатываются системы мониторинга АМП различного уровня.

Непрерывное эпидемиологическое наблюдение за резистентностью к антимикробным препаратам возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций у пациентов медицинских организаций различных регионов Российской Федерации организовано с целью выполнения пункта 11 Плана мероприятий на 2019–2024 гг. (распоряжение Правительства Российской Федерации № 604-р от 30.03.2019 г.) по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р от 25.09.2017 г.). Мониторинг осуществляется в рамках государственного задания Методическим верификационным центром по вопросам антимикробной резистентности — референс-центром по клинической фармакологии [7].

Актуальные тренды АМП. С точки зрения антибиотикорезистентности, распространённости и выбора антибактериальной терапии наибольшую проблему в РФ составляют такие возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, как представители порядка Enterobacterales, в первую очередь *Klebsiella pneumoniae*, и неферментирующих грамотрицательных бактерий *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [8, 9]. Роль *Staphylococcus aureus*, в особенности ранее широко распространённых штаммов MRSA, а также других грам(+) возбудителей, снизилась на фоне существенного увеличения доли проблемных резистентных грам(–) бактерий в структуре инфекций у госпитализированных пациентов.

Высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>70%), прежде всего у *K. pneumoniae* (>80%), исключает возможность применения препаратов этого класса для лечения серьёзных инфекций, вызванных Enterobacterales. Также следует отметить нарастающее увеличение доли изолятов,

резистентных к карбапенемным антибиотикам, в основном за счёт продукции карбапенемаз, в особенности ведущим возбудителем нозокомиальных инфекций — *Klebsiella pneumoniae* [10]. Высокая частота сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамам антибиотикам — аминогликозидам и фторхинолонам, в свою очередь не позволяет рекомендовать их широкое применение. Использование так называемых “препаратов резерва” — тигециклина, полимиксинов и фосфомицина — ограничено перечнем показаний для их применения (тигециклин), недостатками фармакокинетики (тигециклин, полимиксины), возможностью развития устойчивости в процессе терапии и в целом относительно высокой частотой устойчивости (за исключением полимиксинов). Заметная активность *in vitro* комбинации азтреонама с цефтазидимом/авибактамом, в том числе в отношении карбапенем-устойчивых изолятов, предполагает необходимость повышения частоты использования цефтазидима/авибактама и комбинации цефтазидим/авибактам+азтреонам при серьёзных инфекциях.

Остаётся актуальной проблема распространения штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, цефалоспорином III–IV поколения, фторхинолонам и аминогликозидам. В подавляющем большинстве случаев такие штаммы являются продуцентами металло-β-лактамаз и проявляют устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов. Полимиксины (колистин и полимиксин Б) — в настоящее время единственная группа препаратов, распространённость устойчивости к которым среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* не превышает 5%. Основные проблемы антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Российской Федерации связаны преимущественно с циркуляцией трёх успешных эпидемических клонов, что свидетельствует о важности усиления мер инфекционного контроля в стационарах.

Продолжается рост устойчивости изолятов *Acinetobacter* spp. к большинству антибактериальных препаратов. Следует обратить особое внимание на широкую распространённость устойчивости к карбапенемам, которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжёлых инфекций у госпитализированных пациентов. Фактически в настоящее время нет ни одной группы препаратов, кроме полимиксинов, которая сохраняла бы сколько-нибудь значимую активность в отношении данного возбудителя. Как и в случае с *P. aeruginosa*, экстремальная антибиотикорезистентность *Acinetobacter* spp. связана с распространением ограниченного числа успешных эпидемических клонов. Возможным решением при выборе терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., может стать скорейшая регистрация в РФ цефидерокола — нового антибиотика, уже доступного для применения в США и странах ЕС, а также

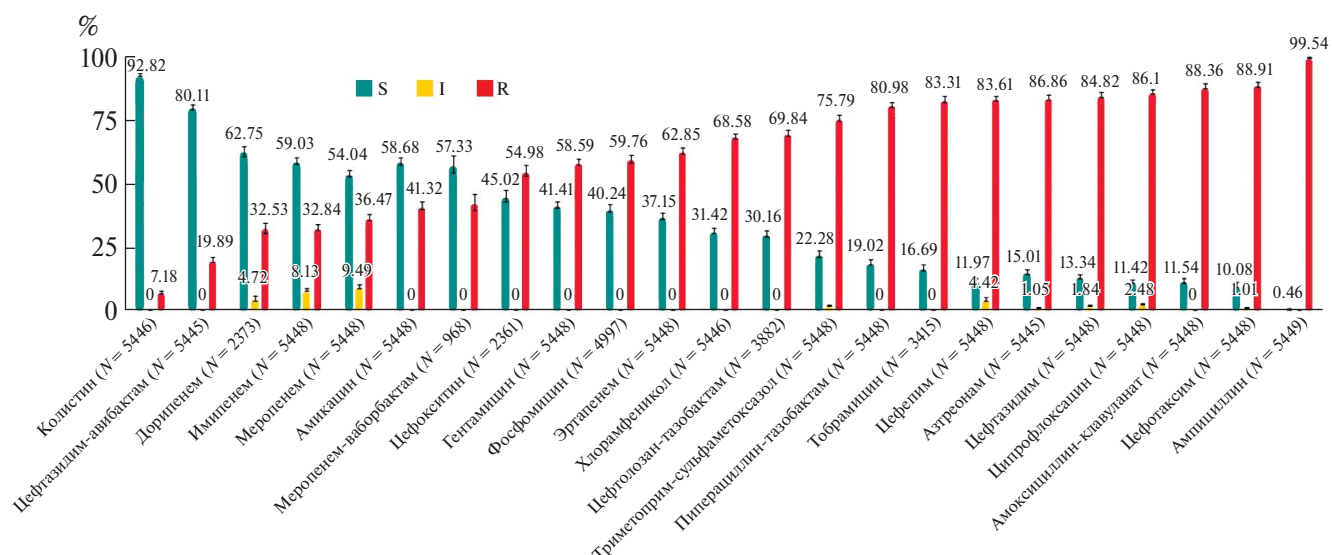


Рис. 1. Устойчивость *K. pneumoniae* к различным антибактериальным препаратам за 2016–2021 гг. в РФ

Условные обозначения: S — чувствительные изоляты, I — чувствительные при увеличенной экспозиции препарата, R — резистентные

ускоренное внедрение в клиническую практику ряда препаратов, находящихся на стадии клинических исследований.

Роль грамположительных бактерий в этиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, остаётся относительно низкой, перечень антимикробных препаратов, сохраняющих активность в отношении данных микроорганизмов можно считать достаточным.

Среди бактериальных возбудителей внебольничных инфекций проблема антибиотикорезистентности стоит менее остро. Наиболее серьёзные опасения вызывает высокая частота устойчивости внебольничных штаммов *Escherichia coli* к цефалоспорином и фторхинолонам [11].

Цифровые сквозные технологии для контроля АМР. С целью контроля эпидемиологии антимикробной резистентности сотрудниками Смоленского государственного медицинского университета разработан комплекс программных продуктов, включая:

- карту антимикробной резистентности Российской Федерации (AMRmap.ru);
- платформу для локального мониторинга АМР в медицинских организациях (AMRcloud.net);
- онлайн-справочник антимикробной терапии (AMRbook.ru);
- сервис для формирования и обмена алгоритмами терапии инфекций с учётом локальных данных АМР (AMRnote.net).

Карта антимикробной резистентности Российской Федерации AMRmap (AMRmap.ru, AMRmap.

com) — это онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам. База данных AMRmap регулярно пополняется и обновляется в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) Смоленского государственного медицинского университета и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 50 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ начиная с 1997 г. по настоящее время, тестирование которых проводится в центральной лаборатории НИИАХ [12]. AMRmap обеспечивает возможность фильтрации данных по ряду параметров: источнику возникновения инфекции (внебольничная/нозокомиальная), географической локализации (для пользователей со стандартными правами доступа — до уровня отдельных городов, для пользователей с расширенным доступом — до уровня отдельных медицинских организаций), типу и локализации инфекции, виду клинического материала, профилю отделения, возрасту пациента, группе/видам микроорганизмов и антибиотику.

В настоящее время реализованы следующие виды анализа и графического представления результатов:

интерактивные диаграммы распределения групп и видов микроорганизмов по частоте встречаемости; интерактивные таблицы и диаграммы распределения изолятов по категориям чувствительности (столбчатые диаграммы с накоплением или столбчатые диаграммы с указанием доверительных интервалов), диаграммы распределения изолятов по уровням устойчивости к антибиотикам (значениям МПК); интерактивные карты с указанием абсолютных и относительных показателей распространённости резистентности; графики трендов изменения чувствительности/резистентности с оценкой значимости различий между отдельными периодами; графики регрессии с возможностью визуализации распределения показателей резистентности в разных городах относительно общей линии тренда и анализа “выпадающих точек” с аномально высокими или низкими показателями устойчивости; матрицы, графы, тренды и таблицы анализа показателей перекрёстной и ассоциированной устойчивости к различным антибиотикам [13]. На рисунке 1 представлен пример интерактивного графика, отражающего уровень устойчивости *K. Pneumoniae* к различным антимикробным препаратам. Кроме того, доступен анализ распространения важнейших генетических детерминант АМР, в частности, генов приобретённых карбапенемаз (групп: NDM, VIM, IMP, KPC, GES-2/5, OXA-48, OXA-23, OXA24/40, OXA-58) у грамотрицательных возбудителей (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.).

Число постоянных пользователей Карты антимикробной резистентности, которые получают доступ к данным национального мониторинга АМР, составляет около 22000 человек, средняя длительность сеанса взаимодействия с системой — 5 минут.

Локальный мониторинг АМР (AMRcloud.net). Несмотря на несомненные преимущества системы мониторинга, включающей широкий перечень субъектов РФ, такой уровень представления данных может быть использован преимущественно в качестве базовой стартовой информации, поскольку для каждой медицинской организации характерны свои индивидуальные показатели антибиотикорезистентности (распределение возбудителей, чувствительность к антимикробным препаратам, клинико-эпидемиологические данные). Поэтому более объективную картину можно получить, проводя локальный мониторинг АМР [14], то есть мониторинг в рамках отдельного учреждения. В ходе локального мониторинга могут возникать существенные трудности, особенно на одном из самых трудозатратных этапов — при анализе и оценке итоговых (объединённых) данных. Для того чтобы упростить данный процесс, была создана онлайн-платформа по анализу, визуализации и представлению данных по антибиотикорезистентности — AMRcloud (<https://amrcloud.net/>) [15].

Основная идея проекта заключается в предоставлении медицинским и прочим организациям онлайн-платформы для аккумуляции и анализа рутинно получаемых в микробиологической



Рис. 2. Общая схема функционирования онлайн платформы AMRcloud

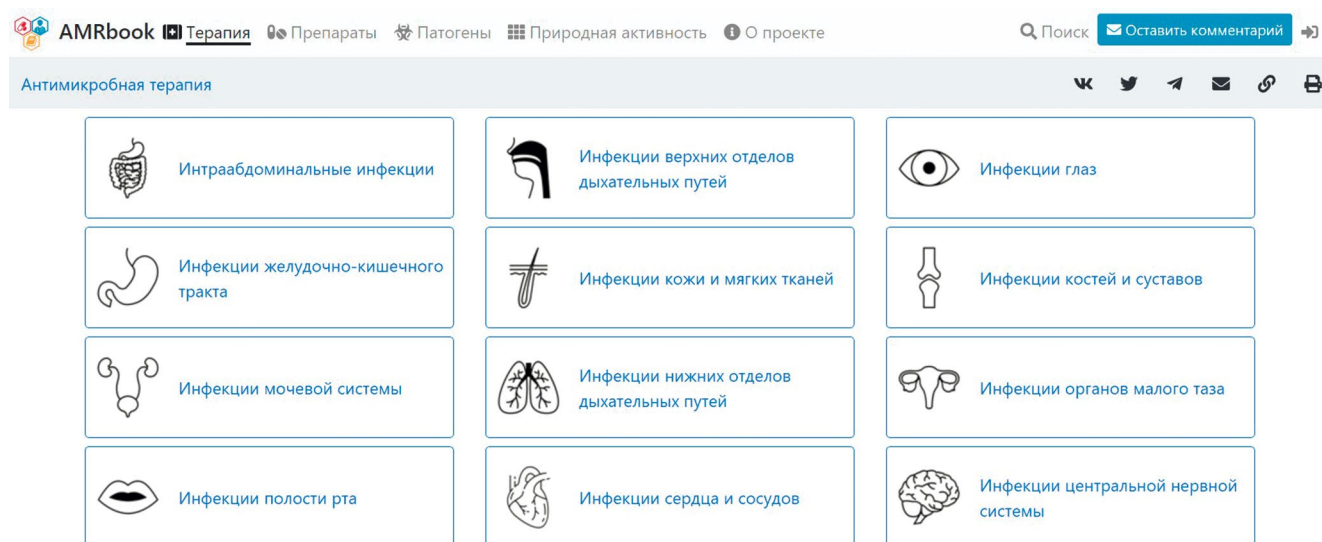


Рис. 3. Общий вид страницы AMRbook.ru



Рис. 4. Основные направления использования платформы AMRnote

лаборатории данных по чувствительности к антимикробным препаратам в закрытом режиме, с доступностью для лечащего врача 24/7. Общая схема функционирования платформы показана на рисунке 2. AMRcloud спроектирован с возможностью гибкой настройки под нужды конкретной организации. Данный подход позволяет в режиме реального времени в интерактивной форме доводить информацию до специалистов для оперативного получения информации о спектре возбудителей инфекций и их чувствительности к антимикробным препаратам. Такая информация необходима для корректировки стартовых схем антимикробной терапии. Платформа активно используется: в настоящий момент пользователями создано порядка

1500 локальных карт АМР — от отдельно взятых стационаров до целых регионов.

Онлайн-справочник антимикробной терапии (AMRbook.ru). С целью оперативного доступа к стартовым алгоритмам антимикробной терапии был создан веб-портал и мобильное приложение AMRbook.ru. Этот ресурс позволяет в доступном виде в режиме реального времени представлять схемы алгоритмов антимикробной терапии для инфекций различных локализаций, содержит информацию о АМП, спектре их природной активности, а также описание микроорганизмов. На рисунке 3 представлен общий вид страницы AMRbook.ru с выбором инфекций различных локализаций. AMRbook ежемесячно используют в практической деятельности более 5000 специалистов.

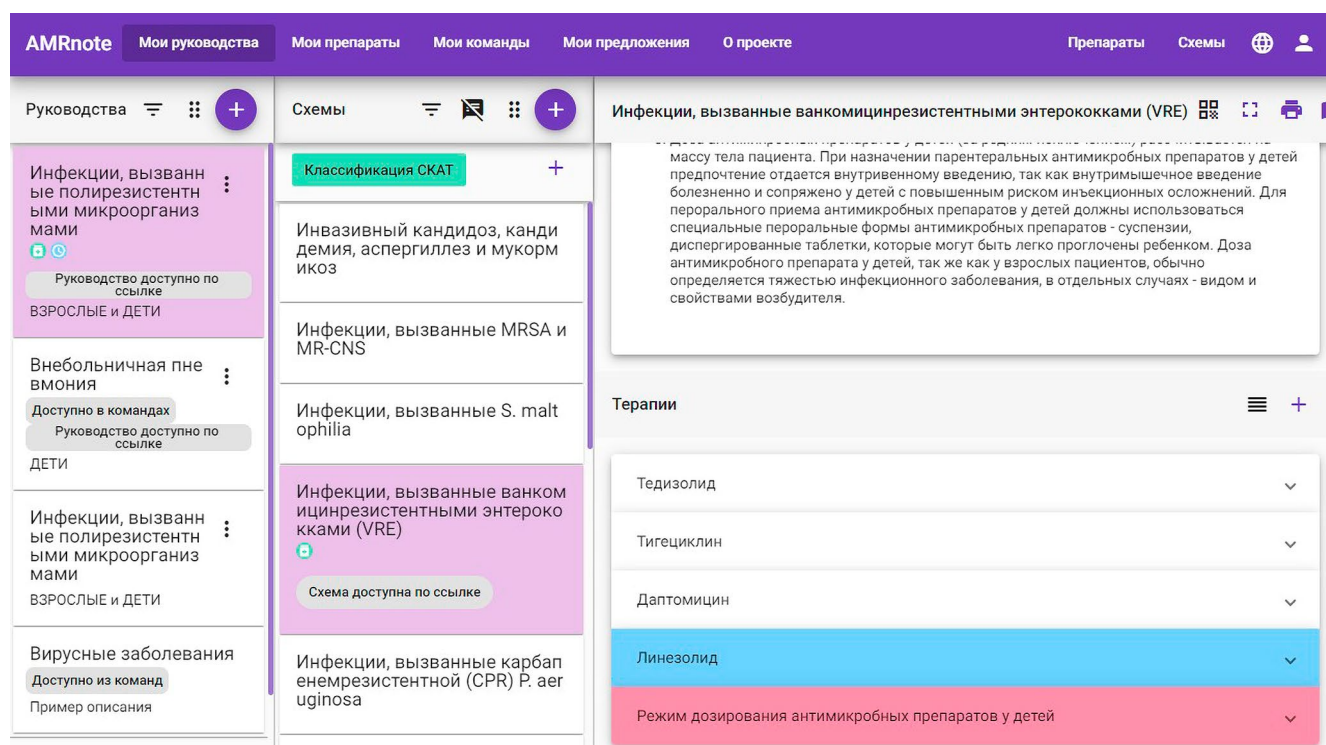


Рис. 5. Общий вид алгоритмов антимикробной терапии, реализованных с учётом локальных данных по АМР с использованием платформы AMRnote

Онлайн-справочник курируют эксперты, он оперативно обновляется в режиме реального времени.

Сервис для формирования и обмена алгоритмами терапии инфекций с учётом локальных данных АМР (AMRnote.net). Цель этого проекта – предоставление платформы для создания и обмена алгоритмами антимикробной терапии с учётом клинических рекомендаций и локального уровня устойчивости микроорганизмов в конкретном учреждении. Основная идея заключается в предоставлении медицинским и прочим организациям онлайн-платформы для создания, аккумуляции, непрерывного обновления и обмена алгоритмами антимикробной терапии с учётом данных локального мониторинга АМР в закрытом режиме, с доступностью для лечащего врача в режиме 24/7. Основные направления использования платформы и её общий вид представлены на рисунках 4 и 5. Платформа AMRnote позволяет приблизить схемы эмпирической антимикробной терапии к реалиям эпидемиологии АМР в конкретном стационаре, а также повысить уровень стандартизации подходов к лечению тяжёлых инфекций.

Таким образом, для достижения наибольшей эффективности эмпирической антимикробной терапии конкретного пациента необходимо использовать комплексный подход, включая как формирование системы мониторинга АМР национального уровня, так и создание локальных (в рамках конкретных медицинских учреждений) систем

мониторинга антибиотикорезистентности с последующим использованием полученных данных для формирования локальных протоколов антимикробной терапии. Разработанный комплекс электронных платформ позволяет решать соответствующие вопросы и снижать риски, связанные с распространением антибиотикорезистентности, рационально использовать антимикробные препараты в соответствии с рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, причём с учётом ситуации в конкретной медицинской организации, повышать качество оказания медицинской помощи и в конечном счёте сокращать расходы системы здравоохранения. Описанная экосистема реализует концепцию управления политикой использования антимикробных препаратов для конкретного пациента, основанного на данных конкретной медицинской организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tillotson G.S., Zinner S.H. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2017. № 15(7). P. 663–676.
2. Козлов P.C., Голуб A.B. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(4). С. 310–315.

3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Geneva, Switzerland. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1>
4. Распоряжение правительства Российской Федерации от 25 Сентября 2017 г. № 2045-р “Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года”. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>
5. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management // Front. in public Health. 2014. № 2. P. 145.
6. Tacconelli E., Sifakis F., Harbarth S. et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance // Lancet Infect. Dis. 2018. № 18(3). P. 99–106.
7. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2020 г. № 1366 “Об утверждении перечня референс-центров по отдельным видам медицинской деятельности в целях обеспечения системного мониторинга распространения антимикробной резистентности”. <https://www.antibiotic.ru/files/337/prikaz-po-referens-centra.pdf>
8. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(2). С. 147–159.
9. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2013–2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 19(1). С. 37–41.
10. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(2). С. 125–133.
11. Козлов Р.С., Палагин И.С., Голуб А.В. Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(3). С. 225–228.
12. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. № 23(2). С. 198–204. DOI:10.36488/stas.2021.2.198–204
13. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap – национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности // Справочник поликлинического врача. 2020. № 1. С. 5–8.
14. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. № 22(2). С. 137–141.
15. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. № 21(2). С. 119–124.

ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A MEDICAL PROBLEM

R. S. Kozlov^{1,#}, A. Yu. Kuzmenkov^{1,##}, A. G. Vinogradova^{1,##}

¹Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of RF, Smolensk, Russia

[#]E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

^{##}E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

^{##}E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

The growth and spread of antimicrobial resistance (AMR) is one of the main threats to the healthcare system. Currently, along with the development of new antimicrobial drugs (AMPs) the basic approach to countering the spread of AMR is the rational use of existing medicines. Selection of the optimal drug taking into account its activity, doses, frequency and route of administration are the basis of rational antimicrobial therapy. However, due to widespread availability of AMR, availability of up-to-date information on activity of AMP is extremely important. Therefore, monitoring of antibiotic resistance is a key activity to ensure providing the evidence base on which antimicrobial formularies should be drawn up drugs and treatment protocols. In the solution of these problems in the Russian Federation active role plaies the Methodological Verification Center on Antimicrobial Resistance – Reference center for clinical pharmacology, created on the basis of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation.

Keywords: antimicrobial resistance, antimicrobial therapy, monitoring, antimicrobial new drugs, informatization in healthcare, infections.