

Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать?

О.В. Кисиль^{✉1}, Н.И. Габриэлян², В.В. Малеев³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В мировом масштабе проводится серьезная работа по борьбе с антибиотикорезистентностью: сокращение назначения антибиотиков, запрет их использования в качестве стимулятора роста животных, совершенствование инфекционного контроля. Не только в каждом медицинском центре, но и на национальном уровне ведется систематическое наблюдение за устойчивостью к противомикробным препаратам. Собранные данные успешно используются для внедрения местных и национальных рекомендаций по оптимальному использованию антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотики, патогенные бактерии, антибиотикорезистентность, эпиднадзор

Для цитирования: Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? Терапевтический архив. 2023;95(1):90–95. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202040

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Antibiotic resistance – what can be done? A review

Olga V. Kisil^{✉1}, Nina I. Gabrielyan², Viktor V. Maleev³

¹Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia;

²Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Serious work is being carried out in the world in the field of combating antibiotic resistance: reducing the prescribing of antibiotics, banning the use of antibiotics as stimulators of animal growth, improving infection control. Antimicrobial resistance is systematically monitored not only in every medical center, but also at the national level. The collected data is successfully used to implement local and national recommendations on the optimal use of antibiotics.

Keywords: antibiotics, pathogenic bacteria, antibiotic resistance, epidemiological surveillance

For citation: Kisil OV, Gabrielyan NI, Maleev VV. Antibiotic resistance – what can be done? A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):90–95. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202040

Введение

Все новейшие достижения в области медицины находятся под угрозой из-за агрессивного распространения условно-патогенных бактерий, содержащих гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам. Особую озабоченность вызывают инфекции, обусловленные бактериями группы ESKAPE. Эту группу составляют *Enterococcus faecium*, устойчивая к ванкомицину (VRE), *Staphylococcus aureus*, устойчивая к метициллину (MRSA), *Klebsiella* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра (ESBL).

В 1996 г. J. McGowan и соавт. в статье «Предотвращает ли ограничение антибиотиков их устойчивость?» впервые использовали термин «управление противомикробными препаратами», акцентировав, что этот процесс следует рассматривать как неотъемлемую часть каждого решения

о лечении [1]. Первоначально идея «управление противомикробными препаратами» сформулирована как организованное вмешательство, ставящее своей целью улучшение использования антимикробных препаратов (АМП) при их назначении: выбор правильной дозы и продолжительности терапии без ущерба для результатов лечения. В течение 1990–2000 гг. программы «управления противомикробными препаратами» были разработаны и внедрены в практику многих стран. Среди первых следует назвать начатую в 1994 г. Шведскую стратегическую программу по борьбе с устойчивостью к антибиотикам STRAMA [2]. Тогда же, в 1990-х гг., в Дании и Швеции предприняты первые усилия по ограничению использования АМП в качестве стимуляторов роста в животноводстве [3]. В настоящее время существуют не только внутренние национальные системы эпиднадзора за антибиотикорезистентностью (АР), но и глобальные многонациональные системы, охва-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кисиль Ольга Валерьевна – канд. хим. наук, ученый секретарь ФГБНУ НИИНА. Тел.: +7(916)516-18-06; e-mail: olvv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-1318

Габриэлян Нина Индаровна – д-р мед. наук, зав. отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0003-1941-8311

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

✉Olga V. Kisil. E-mail: olvv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-1318

Nina I. Gabrielyan. ORCID: 0000-0003-1941-8311

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

тывающие несколько стран: GLASS, CAESAR, EARS-Net, WPRACSS, ReLAVRA.

Программы наблюдения за потреблением антибиотиков

Традиционно показатели рационального использования АМП фокусировались на стоимости используемых антибиотиков и технологических показателях. Так, в статье 2012 г. о программе управления АМП, внедренной в медицинском центре США (800 коек), оценивалась только экономия затрат, равная сокращению расходов на АМП за вычетом затрат на дополнительный рабочий штат из 2 врачей-инфекционистов и 3 фармацевтов [4]. Современные фармакоэкономические исследования показывают, что адекватная антибиотикотерапия связана в первую очередь с более низкой смертностью, меньшей продолжительностью лечения и пребывания в больнице, что она может не только снизить общую стоимость лечения, но и повысить безопасность пациентов [5].

В работе С. Lai и соавт. в рамках 6-летнего ретроспективного исследования оценивались 3 медицинских центра одной и той же системы страхования Тайваня с аналогичным оборудованием [6]. В этих центрах использовались различные типы контроля за АР: в одном требовалась предварительная авторизация врачей-инфекционистов для назначения всех антибиотиков широкого спектра действия для всех отделений; второй использовал ту же программу, но исключил отделения реанимации и интенсивной терапии; в третьем осуществлялась только проверка использования антибиотика после выписки рецепта. В целом со временем использование антибиотиков широкого спектра действия всех классов увеличилось во всех 3 медицинских центрах, но самым низким оно было в первом, внедрившем программу предварительной авторизации. Несмотря на двукратное увеличение общего потребления антибиотиков в течение 6-летнего периода исследований, в этом медицинском центре зафиксированы тенденции к снижению резистентности *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

В Тайване в больнице, оказывающей неотложную помощь (1300 коек), была внедрена компьютеризированная система одобрения использования АМП [7]. Врач, выписывающий рецепт, должен предоставить данные, подтверждающие необходимость назначения, включая историю болезни, лабораторные отчеты, результаты посева. Каждый случай анализировался врачами-инфекционистами. Рекомендации по выбору подходящего антибиотика основывались на обнаруженных в источнике инфекции патогенах, основных заболеваниях пациента, больничной эпидемиологии. Если рецепт был отклонен, прием лекарства прекращался. Стоимость затрат на АМП в течение 7,5 года действия программы снизилась на 69,2%. Другим важным показателем стало снижение внутрибольничной смертности, связанной с инфицированием, а также снижение процента заболеваемости внутрибольничной пневмонией. Статистически значимо снизилось потребление фторхинолонов, карбапенемов, азтреонама и тейкопланина. Однако при этом поначалу увеличилось потребление меропенема, ванкомицина и цефалоспоринов расширенного спектра. Дальнейшие программы обучения медицинских работников привели к увеличению потребления цефалоспоринов узкого спектра и снижению потребления антибиотиков широкого спектра действия.

Анализ лечения 401 пациента с вентиляторно-ассоциированной пневмонией, проведенный в 51 французском отделении интенсивной терапии, продемонстрировал, что

8- и 15-дневное лечение имело сопоставимую клиническую эффективность, причем более короткая продолжительность лечения была связана с уменьшением количества патогенов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [8]. Лечение инфекций мочевыводящих путей показывает, что короткие курсы антибиотиков так же эффективны с точки зрения микробиологического и клинического успеха, как и длительные курсы [9].

Программы по ограничению использования АМП зачастую носят временный характер. Опубликованный в 2012 г. анализ рентабельности 7-летней программы «управления противомикробными препаратами», внедренной в университетской больнице в Мэриленде, США, показал интересные результаты [10]. За полный срок действия программы годовая экономия затрат составила 400 тыс. дол. в год. Когда программа была прекращена, затраты на АМП выросли на 2 млн дол. за последующие 2 года. Показано, что для того чтобы программы управления АМП обладали устойчивой эффективностью, необходимы повторные образовательные программы для медицинских работников.

В канадских учреждениях долгосрочного медицинского обслуживания проведено однодневное мероприятие, заключавшееся в рассылке руководств по назначению антибиотиков при инфекциях мочевыводящих путей, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, сепсисе. Врачи в экспериментальной группе получили рассылку дважды с интервалом в 4 мес, в то время как врачи в контрольной группе ее не получали. К концу исследования количество назначений антибиотиков снизилось на 20,5% в экспериментальной группе и на 5,1% в контрольной [11]. Следует понимать, что эффект от внедрения программы ограничения использования АМП обычно задерживается на 6 мес в отношении конечного микробиологического показателя – устойчивости к антибиотикам.

На сегодняшний день регуляторный контроль является наиболее эффективным, хотя и грубым инструментом ограничения использования АМП. При этом врачи первичного звена должны четко знать, какими положениями они должны руководствоваться для решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам в своем регионе. В Швейцарии внедрение рекомендаций по индивидуальному назначению антибиотиков в сочетании с обязательными отчетами привело за 2 года к увеличению процента назначений рекомендуемых антибиотиков: пенициллинов узкого спектра действия при инфекции дыхательных путей и триметоприма/сульфаметоксазола при неосложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей [12]. С 2018 г. система здравоохранения Генри Форда, США, внедрила процедуру оптимального использования антибиотиков при выписке из больницы [13]. В рамках этой процедуры фармацевты сотрудничают с медсестрами «у постели больного», чтобы определить пациентов, которым выпишут пероральные антибиотики, и далее координируют свои действия с врачами, принимая в расчет местные рекомендации по лекарственной терапии, включая ее продолжительность. Фармацевты готовят рецепт на выписку в электронной медицинской карте, обязательно фиксируя дату прекращения приема антибиотика.

Примерами хорошо функционирующих национальных систем эпиднадзора с обратной связью могут быть шведская программа STRAMA (www.strame.se) и японская программа JANIS (<https://janis.mhlw.go.jp>). Рассмотрим их подробнее.

Шведская стратегическая программа по борьбе с устойчивостью к антибиотикам (Swedish Strategic Programme

for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance – STRAMA) разработана в 1995 г. [2]. Почти 30-летний опыт Швеции показывает, что ключевым элементом для достижения положительных долгосрочных изменений в борьбе с АР является прямое сотрудничество с лицами, назначающими лекарства на местном уровне. Поэтому в первую очередь STRAMA ставит своей целью контролировать назначение антибиотиков на уровне округов, в центрах первичной медико-санитарной помощи. Это и мониторинг АР, и участие в национальных точечных исследованиях по использованию антибиотиков, и просветительская работа среди персонала больниц и населения. Статистика рецептов (без указания диагнозов) и продаж антибиотиков из всех аптек Швеции ежемесячно фиксируется. С 1992 по 2016 г. количество рецептов на антибиотики в амбулаторных условиях, включая первичную медико-санитарную помощь, на 1 тыс. жителей в год сократилось на 43%, а среди детей в возрасте 0–4 года – на 73%. В частности, в соответствии с рекомендациями снизилось потребление всех антибиотиков, используемых при инфекциях дыхательных путей, и потребление хинолонов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей.

В 2007 г. растущее мировое распространение ESBL обусловило проведение мероприятий, направленных на дополнительное образование шведских врачей. Результатом стало существенное сокращение в период 2007–2009 гг. использования цефалоспоринов и увеличение использования пенициллинов узкого спектра действия, которое продолжается и до настоящего времени. В соответствии с законом Швеции об инфекционных заболеваниях под особым контролем находятся выявленные случаи инфицирования ESBL, MRSA, VRE, *Enterobacteriaceae* spp., устойчивой к карбапенему (CRE) и *Streptococcus pneumoniae*, устойчивой к пенициллину. Хочется отметить, что общий уровень резистентности в шведских больницах все же растет, но очень медленно. На сегодняшний день уровень использования антибиотиков и доля выявляемых АР микроорганизмов в Швеции – одни из самых низких в Евросоюзе и для людей, и в секторе животноводства.

Японский надзор за нозокомиальными инфекциями в медицинских учреждениях Японии (Japan Nosocomial Infections Surveillance – JANIS) инициирован Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии в 2000 г. [14]. JANIS собирает данные на основе образцов больничных диагностических микробиологических лабораторий и создает антибиотикограммы для 20 видов бактерий. Устойчивость к АМП отслеживается для 7 инфекционных заболеваний. Из них 3, вызванные MRSA, МЛУ *P. aeruginosa* и *Streptococcaceae* spp., устойчивой к пенициллину, – это болезни «дозорного» эпиднадзора, о которых больницы сообщают на ежемесячной основе. JANIS публикует агрегированные данные как на национальном уровне, так и на уровне префектур на своем веб-сайте. По состоянию на 2021 г. почти 1/4 всех больниц Японии (более 2000) участвовали в программе JANIS. Для Японии наибольшую опасность с точки зрения АР представляют штаммы MRSA, распространение которых в стране пришлось на 1980-е годы. В начале 1990-х годов уже 70% *S. aureus*, выделенных из клинических образцов, относились к MRSA. Хотя инфекционный контроль в больницах был усилен с начала эпидемии MRSA, в то время не было достаточно обученных инфекционистов, а администрация больниц не очень хорошо понимала необходимость мер инфекционного контроля. Доля инфекционных заболеваний, опосредованных MRSA, росла вплоть до 2010-х годов, когда

в больницах Японии была внедрена программа «компенсации за медицинские услуги в связи с практикой инфекционного контроля». Больницы, отвечавшие требованиям инфекционного контроля, имели право на получение выплат от государства в размере 1000 иен (9–10 дол. США) за каждого пациента за 1 прием. Это был значимый экономический стимул для найма на полную ставку специалиста по инфекционному контролю. Эта компенсация увеличена в 2012 г. до 4000 иен. Однако до сих пор MRSA-штаммы изолируются практически во всех больницах Японии. В то же время благодаря совершенствованию практики инфекционного контроля и обучению соответствующих специалистов Японии удалось контролировать VRE, CRE и МЛУ *A. baumannii*, распространение которых пришлось на 2000-е годы, что лишний раз подчеркивает важность мер по сдерживанию распространения АР патогенов на ранней стадии их выявления.

«Циклические» программы использования противомикробных препаратов

Ряд успешно реализованных политик по всему миру подтверждает успешность программ управления противомикробными препаратами. В Австралии использование хинолонов в качестве препарата лечения ограничено руководящими национальными инструкциями, которые определили их статус как резервных АМП [15]. Например, для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей не рекомендован ципрофлоксацин, а в качестве средства лечения острого пиелонефрита он указан только в случаях, если доказана резистентность ко всем другим рекомендованным препаратам или возбудителем является *P. aeruginosa*. Австралия на государственном уровне запретила использование хинолонов в животноводстве и для производства продуктов питания. Как следствие, устойчивость к хинолонам среди вирулентных патогенов, таких как *Escherichia coli*, в стране очень низкая. Следует отметить, что Австралия имеет безопасную систему водоснабжения и не импортирует сырое мясо из стран с высоким уровнем АР бактерий.

На местном больничном уровне «циклические» программы, которые периодически исключают определенный АМП/класс препаратов в качестве стандартной рекомендованной терапии с последующим его повторным введением (периодическая плановая ротация) для обращения вспять АР или предотвращения нозокомиальных инфекций, вызванных МЛУ патогенами, остаются спорными. В больнице Шотландии внедрена программа «Снижение рутинного использования цефтриаксона и ципрофлоксацина в пользу аминопенициллинов», в результате потребление цефтриаксона снизилось на 95%, а ципрофлоксацина – на 73%. Частота внутрибольничных опосредованных MRSA инфекций снизилась на 25%, ESBL вызванных инфекций – на 17%, внутрибольничное инфицирование *Clostridium difficile* – на 77%. Программа дала стойкий эффект до 3 лет спустя [16]. В больнице Франции в 2001 г. были запрещены фторхинолоны, что за 10 лет привело к сокращению их использования на 90% и, как следствие, к значительному снижению доли MRSA в бактериальных изолятах [17]. Однако затем доля MRSA снова возросла, и фторхинолоны опять были введены в больничную практику. Дальнейшие исследования в той же больнице показали, что менее ограничительное использование фторхинолонов (снижение на 20%) в сочетании с улучшенной гигиеной рук равнозначимо снижает частоту появления MRSA и уменьшает показатели устойчивости к фторхинолонам для *P. aeruginosa*.

По итогам исследований циклических ограничений применения амоксициллина/клавулановой кислоты и пиперациллина/тазобактама в течение 2-летнего периода в больнице общего профиля Ирландии (447 коек) устойчивость изолятов ESBL к перечисленным антибиотикам снизилась [18]. Однако после возвращения к стандартным протоколам больницы устойчивость к пиперациллину/тазобактаму снова увеличилась. Проведенный в 2020 г. метаанализ показал, что стратегия циклического приема антибиотиков не снижает общую частоту инфекций или колонизацию АР бактериями [19].

Передача генов устойчивости к антибиотикам через окружающую среду

Гены устойчивости к АМП выявлены в различных экологических источниках, таких как поверхностные и подземные водные резервуары, сточные воды, аквакультурные и животноводческие фермы и даже нетронутая окружающая среда [20]. Механо-биологические технологии очистки сточных вод не могут полностью удалить АР бактерии. N. Makowska и соавт. показали, что штаммы VRE и MRSA присутствуют на каждом этапе процесса очистки сточных вод и, что наиболее важно, в конечных стоках [21]. Более того, различные отсеки на станциях очистки сточных вод могут содержать субингибирующие концентрации антибиотиков, которые оказывают селекционное давление на микробные сообщества, что приводит к мутациям в микробиоме сточных вод. Таким образом, обычные очистные сооружения не только не устраняют АР бактерии, но благодаря селективному давлению и латеральному переносу генов, как бы парадоксально это ни звучало, увеличивают их содержание в конечных стоках, обогащая, таким образом, резистом окружающей среды.

Высокий уровень производства животного белка во всем мире долгое время поддерживался использованием антибиотиков в субтерапевтических концентрациях для стимулирования роста и сокращения времени выхода на рынок, а также широкомасштабным лечением здоровых животных (метафилактией), которых кормили АМП для предотвращения возможных заболеваний. В последние годы 3/4 АМП, используемых в животноводстве, принадлежали к тем же классам, что и препараты, используемые в медицине для человека [22]. Присутствие ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков у людей, которые впервые поступают в больницу, а ранее ни разу не были госпитализированы и не принимали антибиотики, предполагает, что эти штаммы могли быть переданы через пищевую цепочку в результате использования гликопептидного антибиотика авопарцина, аналога ванкомицина, в кормах для животных [23]. В 1997 г. авопарцин запрещен для применения в Европе. В 2018 г. в Великобритании проведена оценка распространения VRE штаммов на животноводческих фермах, в розничной торговле мясом и очистных сооружениях [24]. *E. faecium* обнаружен практически на всех фермах (28 из 29 хозяйств), но ни один из изолятов не был VRE. Это свидетельствует о снижении распространенности VRE со времени последнего обследования сектора животноводства в Великобритании в 2003 г., когда VRE был обнаружен на 27 из 33 птицеводческих и 4 из 14 свинофермах. Однако в исследовании 2018 г. VRE обнаружен в 1–2% сырых мясных продуктов (3,7% куриного мяса) и повсеместно распространен на очистных сооружениях. То есть полностью ванкомицин-устойчивые штаммы энтерококков в животноводческом секторе не исчезли, несмотря на 18-летний запрет по использованию авопарцина. Известна передача АР генов от

энтерококков к другим, более вирулентным грамположительным бактериям, таким как стафилококки [25].

В перечень критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подраздел «Препараты наивысшего приоритета», входит Колистин. Среди мер, принимаемых для сохранения клинической эффективности таких препаратов, ВОЗ рекомендует избегать их использования в сельском хозяйстве. Тем не менее в некоторых странах Колистин применяется в животноводстве в терапевтических и профилактических целях, а также для стимулирования роста [26]. К сожалению, против определенных кишечных и респираторных патогенов крупного рогатого скота, например МЛУ штаммы *E. coli*, вызывающие диарею у свиней и телят, действительно отсутствуют альтернативы применению Колистина. Точно так же макролиды критически важны для лечения респираторных заболеваний мясного скота, свиней, домашней птицы и лошадей [27].

Заключение

Опыт ряда стран показывает, что можно выращивать здоровый и продуктивный скот с минимальным использованием антибиотиков. Так, в 2017 г. в Бельгии показано, что за счет оптимизации управления стадом, стратегий вакцинации и антигельминтной терапии можно сократить использование АМП в свиноводстве без ущерба для производственных параметров [28]. Исследование экономического влияния сокращения АМП при выращивании бройлеров, проведенное в 2019 г. в Нидерландах на 20 фермах, показало, что среднесуточный привес и смертность увеличились после вмешательства, однако конверсия корма и затраты на использование АМП снизились, и в целом экономические показатели после сокращения использования АМП были выше, чем до интервенций [29]. Китай, крупнейший потребитель ветеринарных антибиотиков, в рамках «Рабочей программы по сокращению использования противомикробных препаратов у животных (2018–2021 гг.)» планировал с 2020 г. перестать использовать лекарственные добавки в кормах [30]. Тот факт, что бактериальные штаммы животного происхождения идентифицированы у людей без прямого контакта с животными, подтверждает необходимость большей интеграции между системами эпиднадзора за людьми и животными. В работе 2020 г. из 71 системы наблюдения за устойчивостью к АМП из 35 стран 53 были нацелены исключительно на человека, 12 – на людей и животных, а 6 – только на животных [31]. В контексте того, что АР штаммы могут быть переданы через пищевую цепочку, ВОЗ постулировала концепцию «Единого здравоохранения», определяющий программный тезис которой декларирует, что системы надзора за устойчивостью к АМП должны включать надзор за резистентностью микроорганизмов, циркулирующих не только у людей, но и у животных, и в окружающей среде.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования России в рамках реализации комплексного плана научных исследований «Комплексный анализ текущего состояния исследований, направленных на снижение антимикробной резистентности (АМР), в том числе на изучение механиз-

мов возникновения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, разработку противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний».

Funding source. This article was prepared with support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia as a part of Program «Comprehensive analysis of the current state of research aimed at reducing antimicrobial resistance, including the study of mechanisms of emergence of microbial resistance to antibiotics, development of antimicrobial drugs and alternative methods, technologies and means of prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases».

Список сокращений

АМП – антимикробный препарат
 АР – антибиотикорезистентность
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
 CRE – *Enterobacteriaceae* spp., устойчивая к карбапенему
 ESBL – *Enterobacter* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра

JANIS – Japan Nosocomial Infections Surveillance
 MRSA – *Staphylococcus aureus*, устойчивая к метициллину
 STRAMA – Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance
 VRE – *Enterococcus faecium*, устойчивая к ванкомицину

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz.* 1996;4(3):370-6.
- Mölstad S, Löfmark S, Carlin K, et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ.* 2017;95(11):764-73. DOI:10.2471/BLT.16.184374
- Guardabassi L, Prescott JF. Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015;45(2):361-76. DOI:10.1016/j.cvsm.2014.11.005
- Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):398-400. DOI:10.1086/664922
- Кондрашова Н.М., Куколь Л.В. Фармакоэкономические исследования при инфекциях нижних дыхательных путей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2003;4:7-12 [Kondrashova NM, Kulol LV. Pharmacoeconomic researches under inferior respiratory tract infections. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2003;4:7-12 (in Russian)].
- Lai CC, Shi ZY, Chen Y, et al. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):74-82. DOI:10.1016/j.jmii.2015.05.011
- Huang TY, Hung CH, Lai LJ, et al. Implementation and outcomes of hospital-wide computerized antimicrobial approval system and on-the-spot education in a traumatic intensive care unit in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(5):672-80. DOI:10.1016/j.jmii.2017.10.004
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588-98. DOI:10.1001/jama.290.19.2588
- Баранова О.Н. Современные взгляды на антибактериальную терапию неосложненных инфекций мочевыводящих путей. *Вестник ВолГМУ.* 2012;4(44):108-13 [Baranova ON. Modern approaches to antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. *Vestnik VolGМУ.* 2012;4(44):108-13 (in Russian)].
- Standiford HC, Chan S, Tripoli M, et al. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):338-45. DOI:10.1086/664909
- Monette J, Miller MA, Monette M, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1231-5. DOI:10.1111/j.1532-5415.2007.01250.x
- Hürlimann D, Limacher A, Schabel M, et al. Improvement of antibiotic prescription in outpatient care: a cluster-randomized intervention study using a sentinel surveillance network of physicians. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):602-8. DOI:10.1093/jac/dku394
- Antibiotic Use in the United States, 2021 Update: Progress and Opportunities. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/pdfs/stewardship-report-2021-H.pdf>. Accessed: 05.10.2022.
- Suzuki SA. View on 20 years of antimicrobial resistance in Japan by two national surveillance systems: the National epidemiological surveillance of infectious diseases and Japan nosocomial infections surveillance. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(10):1189. DOI:10.3390/antibiotics10101189
- Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, et al. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1453-60. DOI:10.3201/eid1809.111515
- Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):137-42. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.10.013
- Parietti JJ, Cattoir V, Thibon P, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect.* 2011;78(2):118-22. DOI:10.1016/j.jhin.2011.03.008
- Conlon-Bingham GM, Aldeyab M, Scott M, et al. Effects of Antibiotic Cycling Policy on Incidence of Healthcare-Associated MRSA and *Clostridioides difficile* Infection in Secondary Healthcare Settings. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(1):52-62. DOI:10.3201/eid2501.180111
- Li XJ, Liu Y, Du L, Kang Y. The effect of antibiotic-cycling strategy on antibiotic-resistant bacterial infections or colonization in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2020;17(4):319-28. DOI:10.1111/wvn.12454
- Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистомы, ее объем, разнообразие и развитие. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013;58(5-6):38-48 [Vinogradova KA, Bulgakova VG, Polin AN, Kozhevnikov PA. Microbial antibiotic resistance: resistomes, its volume, diversity and development. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2013;58(5-6):38-48 (in Russian)].
- Makowska N, Bresa K, Koczura R, et al. Urban wastewater as a conduit for pathogenic Gram-positive bacteria and genes encoding resistance to β-lactams and glycopeptides. *Sci Total Environ.* 2021;765:144176. DOI:10.1016/j.scitotenv.2020.144176
- Van Boeckel TP, Pires J, Silvester R, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science.* 2019;365(6459):aaw1944. DOI:10.1126/science.aaw1944

23. Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Антибиотики и родственные вещества. М.: Лаборатория знаний, 2022 [Shchekotihin AE, Olsufeva EN, Yankovskaya VS. Antibiotics and related compounds. Moscow, 2022 (in Russian)].
24. Gouliouris T, Raven KE, Ludden C, et al. Genomic surveillance of *Enterococcus faecium* reveals limited sharing of strains and resistance genes between livestock and humans in the United Kingdom. *mBio*. 2018;9(6):e01780-18. DOI:10.1128/mBio.01780-18
25. Каменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):38-48 [Kamenkova TS, Zaitceva EA. Modern View on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* resistance mechanisms to antibiotics. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2020;65(11-12):38-48 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48
26. Lhermie G, La Ragione RM, Weese JS, et al. Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1671-80. DOI:10.1093/jac/dkaa104
27. Лавренова В. Обзор ветеринарных антибиотиков группы макролидов. *Ценовик. Сельскохозяйственное обозрение*. 2018;1:93-109 [Lavrenova V. Review of veterinary antibiotics of the macrolide group. *Tsenovik. Sel'skhozyaistvennoe obozrenie*. 2018;1:93-109 (in Russian)].
28. Postma M, Vanderhaeghen W, Sarrazin S, et al. Reducing antimicrobial usage in pig production without jeopardizing production parameters. *Zoonoses Public Health*. 2017;64(1):63-74. DOI:10.1111/zph.12283
29. Roskam JL, Lansink AGJMO, Saatkamp HW. The technical and economic impact of veterinary interventions aimed at reducing antimicrobial use on broiler farms. *Poult Sci*. 2019;98(12):6644-58. DOI:10.3382/ps/pez517
30. China will reduce the use of antibiotics on farms. April 27, 2018. Available at: https://www.pig333.com/latest_swine_news/china-will-reduce-the-use-of-antibiotics-on-farms_13669/ Accessed: 05.10.2022.
31. Diallo OO, Baron SA, Abat C, et al. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:430-8. DOI:10.1016/j.jgar.2020.10.009

Статья поступила в редакцию/The article received: 13.04.2022



OMNIDOCTOR.RU