

О ПРОБЛЕМАХ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
(обзор литературы)

А.М. МОРОЗОВ, С.В. ЖУКОВ, Ю.И. КОВАЛЬЧУК, Е.Н. НОЖЕНКО, Ю.Е. МИНАКОВА

Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. Актуальность. Согласно данным ВОЗ устойчивость бактерий к препаратам представляет большую угрозу для человечества, по статистике 2016 года в Европе 37 тыс. человек погибло от инфекций, причиной которых стали резистентные микроорганизмы. Появление устойчивости к противомикробным препаратам значительно увеличило число и усилило воздействие инфекционных заболеваний, возложив значительное бремя на систему здравоохранения. Несмотря на то, что фармацевтические компании предлагают широкий спектр противомикробных препаратов для терапии, почти ко всем из них задокументирована антибиотикорезистентность. **Цель исследования** – оценить причину роста антибиотикорезистентности и рассмотреть современные методы борьбы с данной проблемой. **Материалы и методы исследования.** В ходе настоящего исследования был применен метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы, основанный на актуальных данных по антибиотикорезистентности, как проблемы в медицинской практике. **Результаты и их обсуждение.** Во время лечения антибактериальными препаратами большинство пациентов и лечащих врачей допускают определенные ошибки, неправильно подобранная доза или пропуск приема антибиотика в связи с халатностью младшего и среднего медицинского персонала или пациента может привести к устойчивости микроорганизмов к данному препарату. Другой распространенной ошибкой является прием дополнительных доз антибиотика в начале лечения с целью скорейшего выздоровления. Зачастую пациенты, почувствовав субъективное улучшение своего состояния, прекращают прием лекарств заблаговременно до завершения прописанного курса терапии. Непреднамеренный пропуск приема препарата пациенты объясняют своей забывчивостью, затруднение приема лекарства из-за неудобной упаковки, формы выпуска или вовсе не предоставляют вразумительного пояснения. Улучшить ситуацию может повышение уровня знаний врачей, их постоянное повышение квалификации, а также постоянная разработка и пересмотр клинических рекомендаций по применению антимикробных препаратов, также в лечебных учреждениях должна быть локальная клиническая микробиологическая лаборатория с грамотными специалистами, которые смогут определять реальную картину резистентности возбудителей и предоставлять необходимые сведения лечащим врачам. **Заключение.** Проблема антибиотикорезистентности выходит на первый план в клинической практике. Ускоренный темп развития резистентности микроорганизмами не позволяет своевременно создавать новые антимикробные препараты и модифицировать старые формы. Для решения данной проблемы необходимо не только понимать природу развития антибиотикорезистентности, но и в полной мере доносить информацию до населения об рациональном использовании АБП и освещать возможные последствия бесконтрольного применения лекарственных средств.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотик, микроорганизм.

ON THE PROBLEMS OF DEALING WITH ANTIBIOTIC RESISTANCE
(literature review)

A.M. MOROZOV, S.V. ZHUKOV, Yu.I. KOVALCHUK, E.N. NOZHENKO, Yu.E. MINAKOVA

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

Abstract. Relevance. According to WHO data, bacterial resistance to drugs poses a great threat to humanity. According to 2016 statistics, 37,000 people in Europe died from infections caused by resistant microorganisms. The emergence of antimicrobial resistance has greatly increased the number and impact of infectious diseases, placing a significant burden on the health system. Despite the fact that pharmaceutical companies offer a wide range of antimicrobial drugs for therapy, antibiotic resistance has been documented in almost all of them. **The research purpose** is to assess the cause of the growth of antibiotic resistance and to consider modern methods of dealing with this problem. **Materials and research methods.** In the course of this study, the method of classical analysis of domestic and foreign literature was applied, based on current data on antibiotic resistance as a problem in medical practice. **Results and its discussion.** During treatment with antibacterial drugs, most patients and attending physicians make certain mistakes. An incorrectly selected dose or skipping an antibiotic due to the negligence of junior and middle medical personnel or the patient can lead to resistance of microorganisms to this drug. Another common mistake is to take additional doses of antibiotics at the beginning of treatment in

order to get better. Often, patients, having felt a subjective improvement in their state, stop taking medications in advance of the completion of the prescribed course of therapy. Patients explain the unintentional omission of the drug by their forgetfulness, the difficulty in taking the drug due to inconvenient packaging, the form of release, or they do not provide an intelligible explanation at all. The situation can be improved by increasing the level of knowledge of doctors, their continuous professional development, as well as the constant development and revision of clinical guidelines for the use of antimicrobials. Also, medical institutions should have a local clinical microbiological laboratory with competent specialists who can determine the real picture of pathogen resistance and provide the necessary information to the attending physicians. **Conclusion.** The problem of antibiotic resistance comes to the fore in clinical practice. The accelerated rate of development of resistance by microorganisms does not allow timely creation of new antimicrobial drugs and modification of old forms. To solve this problem, it is necessary not only to understand the nature of the development of antibiotic resistance, but also to fully convey information to the population about the rational use of antibiotics and highlight the possible consequences of uncontrolled use of drugs.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic, microorganism.

Введение. Одним из глобальных достижений науки начала прошлого столетия является открытие пенициллина. В последующем совершенствование составов препаратов антибиотиков и способов их применения, привело к ряду проблем, одной из которых являлась множественная антибиотикорезистентность. Согласно данным ВОЗ устойчивость бактерий к препаратам представляет большую угрозу для человечества, по статистике 2016 года в Европе 37 тыс. человек погибло от инфекций, причиной которых стали резистентные микроорганизмы [1, 2].

Штаммы микроорганизмов не обязательно одинаково чувствительны или устойчивы к какому-либо конкретному противомикробному средству. Уровни резистентности могут сильно различаться в пределах родственных групп бактерий. Восприимчивость и резистентность обычно измеряются, как функция *минимальной ингибирующей концентрации* (МИК), минимальной концентрации лекарственного средства, которое будет подавлять рост бактерий. Естественная резистентность может быть внутренней или индуцированной. Внутренняя резистентность может быть определена в качестве признака, который является общим для всех видов бактерий и не зависит от предыдущего воздействия антибиотиков, а также не связан с горизонтальным переносом генов. Создание генетического материала, который придает устойчивость, возможно всеми основными путями, с помощью которых бактерии приобретают любой генетический материал: трансформация, транспозиция и конъюгация (что именуется под таким понятием, как горизонтальный перенос генов); также может происходить мутация собственной хромосомной ДНК. Передача генов устойчивости, опосредованная плазмидой, является наиболее распространенным путем приобретения внешнего генетического материала [3].

В настоящее время антибактериальные препараты используются в различных направлениях медицинской сферы и применяются как для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений, так и непосредственно для лечения инфекционных патологий. Появление устойчивости к противомикробным препаратам значительно увеличило число и усилило воздействие инфекционных заболеваний, возложив значительное бремя на систему здравоохранения. Несмотря на то, что фармацевтические компании предлагают широкий спектр противомикробных препаратов для терапии, почти ко всем из них задокументирована антибиотикорезистентность, и эта устойчивость возникает вскоре после того, как новый препарат становится одобрен для дальнейшего использования [4].

Продолжающийся рост устойчивости к противомикробным препаратам привел к сокращению возможностей лечения пациентов и связанному с этим увеличению заболеваемости и смертности. В результате сейчас мы сталкиваемся с более тяжелыми инфекциями с длительным течением, требующими тщательного проведения терапии. Заметное увеличение резистентности среди бактериальных штаммов к антибиотикам в настоящее время ставит под угрозу успешные результаты лечения тяжелобольных пациентов.

Цель исследования – оценить причину роста антибиотикорезистентности и рассмотреть современные методы борьбы с данной проблемой.

Материалы и методы исследования. В ходе настоящего исследования был применен метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы, основанный на актуальных данных по антибиотикорезистентности, как проблемы в медицинской практике.

Результаты и их обсуждение. Во время лечения антибактериальными препаратами большинство пациентов и лечащих врачей допускают определенные ошибки, неправильно подобранная доза или пропуск приема антибиотика в связи с халатностью младшего и среднего медицинского персонала или пациента может привести к устойчивости микроорганизмов к данному препарату [5]. Другой распространенной ошибкой является прием дополнительных доз антибиотика в начале лечения с целью скорейшего выздоровления. Зачастую пациенты, почувствовав субъективное улучшение своего состояния, прекращают прием лекарств заблаговременно до завершения прописанного курса терапии. Непреднамеренный

пропуск приема препарата пациенты объясняют своей забывчивостью, затруднение приема лекарства из-за неудобной упаковки, формы выпуска или вовсе не предоставляют вразумительного пояснения [6].

Улучшить ситуацию может повышение уровня знаний врачей, их постоянное повышение квалификации, а также постоянная разработка и пересмотр клинических рекомендаций по применению *антимикробных препаратов* (АМП), также в лечебных учреждениях должна быть локальная клиническая микробиологическая лаборатория с грамотными специалистами, которые смогут определить реальную картину резистентности возбудителей и предоставлять необходимые сведения лечащим врачам [7]. Задача врачей – провести соответствующие исследования, проанализировать их результаты, чтобы определить необходимость назначения антибиотиков.

Этиология устойчивости к антибиотикам многогранна, и ее последствия оказывают значительное влияние на здравоохранение в различных странах. Были предприняты многочисленные попытки определить различные факторы устойчивости к антибиотикам, а также разработаны стратегии по решению данной проблемы. Однако принципиально скоординированная кампания на уровне глобального здравоохранения в настоящий момент отсутствует. Клинический подход к лечению АМП может отличаться в амбулаторных и стационарных условиях в медицинских учреждениях, однако все они преследуют одну общую цель – оптимизацию использования АМП в качестве основного компонента борьбы с устойчивостью патогенных штаммов к ним. Привлечение пациентов имеет в данном случае решающее значение для успешного контроля за тактикой назначения АМП. Информирование больных о возможностях обезопасить себя является важным аспектом борьбы с антибиотикорезистентностью. Целесообразно повышение их осведомленности о цели назначения и правилах приема препаратов, а также о неблагоприятных последствиях неконтролируемого применения АМП, поскольку в первую очередь, именно злоупотребление антибиотиками является основной причиной развития резистентности [8-10].

Некоторые исследователи одной из главных причин антибиотикорезистентности считают нерациональные показания к применению препаратов – выбор средств с неподходящим механизмом действия и продолжительностью самой терапии. Подобная неадекватная тактика лечения имеет сомнительную терапевтическую пользу и подвергает пациентов потенциальным осложнениям антибактериальной терапии. Субингибирующие и субтерапевтические концентрации антибиотиков могут способствовать развитию устойчивости к антибиотикам, поддерживая генетические изменения. Еще одним фактором развития устойчивости микроорганизмов является фальсификация лекарственных препаратов, поскольку отмечается применение не зарегистрированных и не прошедших необходимые клинические испытания АМП [11].

В публикации ВОЗ в Женеве (2017), было отмечено, что большинство лекарственных препаратов – это видоизмененные классы антибиотиков, которые уже находятся на фармацевтических рынках [12], следовательно, угроза прогрессу современной медицины сохраняется и на данный момент [13].

Для решения данной проблемы необходим системный подход к изучению механизмов возникновения и распространения резистентности к АМП и совершенствованию методов борьбы и предупреждения циркуляции возбудителей с антибиотикорезистентностью, к разработке новых антибактериальных средств и поиску альтернативных методов профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний [14]. Необходимо обеспечение межведомственного взаимодействия по вопросам антибиотикорезистентности, а также развитие международного сотрудничества в данной области. В 2017 году Правительство Российской Федерации утвердило «Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ» на период до 2030 года.

Первый этап реализации Стратегии, который длился до 2020 г., заключался в повышении уровня знаний населения о рациональном применении антибактериальных препаратов, а также предупреждении о возможных рисках в случае самолечения [15]. Этап предполагал ограниченный доступ больных к антибактериальным средствам в аптеках и невозможность покупки препаратов без рецепта врача, призыв людей к здоровому образу жизни, пропаганду иммунопрофилактики, улучшение диагностики резистентности к АМП, установление показателей, характеризующих распространенность антибиотикорезистентности [16]. Второй этап, который планируют провести до 2030 г., должен снизить количество случаев инфекционных заболеваний, возбудителями которых являются микроорганизмы с устойчивостью к антибиотикам.

Сделав выбор в пользу какого-либо антибактериального препарата и определившись с дозой и режимом его применения, следуя «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ», рекомендуется соблюдать следующие правила при назначении антибиотика: АМП выписывается сразу, как только системная антибиотикотерапия становится необходимой [17]; до введения первой дозы антибиотика берется клинический материал для микробиологического исследования; антибактериальная терапия корректируется после получения сведений о чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам; в амбулаторных условиях при лечении инфекций преимущественно используются препараты, применяемые перорально [18]. В случае невозможности приема пациентом таблетированной формы антибиотика, следует назначать АМП с парентеральным путем введения [19]. В случае тяжелого состояния пациента в стационаре необходим парентеральный путь введения [20]. Об адекватно-

сти и правильности выбора препарата можно судить уже спустя 48 часов, когда у пациента уменьшаются симптомы интоксикации, общее состояние начинает улучшаться, может отмечаться краткосрочная отрицательная динамика симптомов, обусловленная массовой гибелью возбудителя [21]; длительность антибактериальной терапии рассчитывается строго индивидуально [22]. Для большинства инфекций достаточен курс длиной в 5-7 дней, однако для неосложненных инфекций возможна 3-х дневная терапия [23]. При затяжных осложненных инфекциях, например, при невозможности проведения адекватной санации инфицированных очагов панкреонекроза, необходима многонедельная антибиотикотерапия, а сигналом для отмены АМП может служить исчезновение некоторых клинических признаков (лихорадки и лейкоцитоза) [24]. Если терапия назначена правильно, но симптомы продолжают сохраняться, необходим дальнейший диагностический поиск и/или рассматривается возможность хирургической санации инфекционного очага; АМП назначаются только в строгом соответствии с инструкцией [25].

К наиболее распространенным штаммам устойчивых микроорганизмов относят: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *Salmonella spp.* Если говорить о резистентности к определенным антибиотикам, то по статистике выделяют следующие препараты: устойчивость к пенициллину варьируется от 0 до 51% [26], к ципрофлоксацину – от 8% до 65% [27]. В последние годы уровень антибиотикорезистентности активно возрастает. Например, по данным Европейского агентства по контролю над заболеваниями, устойчивость *K. pneumoniae* в период с 2012 по 2015 увеличилась с 6,2% до 8,1% [28].

В 2020 году в одном из исследований на базе городской больницы была изучена этиологическая структура бактериемии, а также ее устойчивость к антимикробным препаратам в отделении гнойной хирургии. В результате бактериологического исследования 994 гемокультур было выделено 181 изолятов: 86 (47,5%) представлены грамположительной микрофлорой, 95 (52,5%) – грамотрицательной. Из грамположительной микробиоты высеялся *S. aureus* (56%), коагулазоотрицательные стафилококки (12%), *Streptococcus* группы *Viridans* (12%), *Enterococcus spp.* (8%), *Streptococcus sp. A. pyogenes* (6%) и др. [29]. 41% (18) составили метициллинорезистентные золотистые стафилококки. Грамотрицательную микрофлору представили *Klebsiella pneumoniae* – 50 (53%), *Acinetobacter baumannii* – 20 (20%), *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* – по 12 (по 13%). К цефалоспорином 3-4 поколения были устойчивы 100% изолятов *Klebsiella spp.*, к фторхинолонам 43 (86%), цефоперазон-сульбактаму – 38 (76%), амикацину – 37 (74%), имипенему – 36 (72%), меропенему – 35 (70%). Выделенные штаммы *A. baumannii* были резистентны к карбапенемам в 75% случаев, к фторхинолонам – 100%, амикацину – 70%, к цефоперазон-сульбактаму – 50% [30].

Угрожающие человечеству последствия роста антибиотикорезистентности наиболее ярко представлены в работе британских экономистов под руководством *O'Neill J.* (2014 г.) Первоначальные исследования, данных авторов, рассматривая лишь самую очевидную часть влияния антибиотикорезистентности, показали, что продолжающийся рост устойчивости к АМП к 2050 году будет приводить к смерти 10 млн человек ежегодно и снижению валового внутреннего продукта на 2-3,5%, т.е. мировым потерям в 100 трлн долларов США. При этом, пациенты с инфекциями, вызванными резистентными микроорганизмами, имеют худший прогноз к выздоровлению. Так, например, в недавно завершеном исследовании *PANORAMA* показано, что среди пациентов с инфекциями кровотока, вызванными карбапенеморезистентными энтеробактериями, летальность была на 15% выше, а длительность госпитализации – на 3,7 дней больше. В другом европейском исследовании на базе Центра по борьбе с инфекционными заболеваниями в Билтховене и кафедры Медицинской микробиологии Университетского медицинского центра Гронингена (Нидерланды) в 2012 г., было продемонстрировано, что вероятность летального исхода при бактериемии, вызванной метициллинорезистентным золотистым стафилококком, почти в 2 раза выше таковой для инфекций кровотока, вызванных метициллиночувствительным золотистым стафилококком [31, 32].

В стационаре ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России был проведен анализ результатов лечения пациентов с инфекцией в отделении реанимации в период с января 2017 года по декабрь 2018 года с целью определения экономических и клинических последствий антибиотикорезистентности. Все больные были разделены на 2 группы. Первую составили больные с инфекцией, вызванной антибиотикорезистентными микроорганизмами (146 пациентов), другие 184 пациента не имели устойчивости к антибиотикам (2 группа). В результатах получилось, что медиана госпитализации в первой группе составила 7 (2-18) дней, а во второй – 2 (1-5,5) дней. Также в первой группе летальность была почти в 2 раза выше (17,8 % против 9,2%). Определенно, это отразилось и на материальных затратах реанимационной терапии. Лечение первой группы пациентов стоило в 4,7 раза больше лечения второй группы [33].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) составила список из 12 видов бактерий по уровню устойчивости к антибактериальным препаратам. К критически высокому уровню приоритетности отнесли бактерий, вызывающих тяжелые инфекционные заболевания, угрожающие жизни пациента и увеличивающие риск летального исхода. К данной группе отнесли следующие виды бактерий, которые вырабатывают устойчивость к карбапенемам вследствие выделения бета-лактамаз: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. К группе с высоким уровнем приоритетности отнесли: *E. faecium* – устойчив к ванко-

мицину; *S. aureus* – к метициллину, а также умеренно чувствителен или устойчив к ванкомицину; *H. pylori* – к кларитромицину; *Campylobacter spp.*, *Salmonellae* – к фторхинолонам; *N. gonorrhoeae*, устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам. К представителям группы со средним уровнем приоритетности отнесли: *S. pneumoniae*, которые не чувствительны к пенициллину; *H. influenzae*, устойчивые к ампициллину; *Shigella spp.* устойчивые к фторхинолонам [34].

Следует отдельно упомянуть бета-лактамы, резистентность к которым развилась в значительной степени, вследствие чего медицинские работники стали зачастую избегать их назначения. По этой причине разрабатываются новые методики по определению устойчивости микроорганизмов к различным классам антибактериальных препаратов. Одним из них является способ анализа вырабатываемых ферментов, которые могут выступать в качестве защиты микроорганизмов от антибиотика. В качестве препарата был выбран представитель бета-лактамов, прикрепленный к сенсору благодаря модификации [35]. Модифицированный антибиотик прикреплялся к поверхности датчика, оценивающего степень расщепления препарата. Подобный видоизмененный бета-лактамы антибиотик сочетается со многими биосенсорными устройствами, которые возможно использовать в месте обслуживания пациентов [36]. Данный метод является актуальным и практически значимым, поскольку позволяет лечащим врачам в течение короткого промежутка времени определить устойчивость бактерий к назначаемому антибиотику и выбрать эффективную тактику терапии [37].

Заключение. Проблема антибиотикорезистентности выходит на первый план в клинической практике. Ускоренный темп развития резистентности микроорганизмами не позволяет своевременно создавать новые АМП и модифицировать старые формы. Для решения данной проблемы необходимо не только изучать природу развития антибиотикорезистентности, но и в полной мере доносить до населения информацию о рациональном использовании АМП и освещать возможные последствия бесконтрольного применения лекарственных средств. Немаловажным в борьбе с данной проблемой является улучшение качества и оснащения микробиологических лабораторий, научных центров и стационаров современным оборудованием для мониторинга и разработки новых методов профилактики и лечения нозологий бактериальной этиологии.

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

Литература

1. Белянич Л.И., Зинченко Л.И., Клюева Е.В. Этиология бактериемии и антибиотикорезистентность у больных отделения анестезиологии и реанимации гнойного хирургического стационара // Проблемы медицинской микологии. 2021. №2. С. 56
2. Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инфекций // Вестник офтальмологии. 2019. №3. С. 109–112.
3. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.
4. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Женева: ВОЗ; 2001. URL: https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/ru.
5. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Женева: ВОЗ; 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf>.
6. Евстегнеева Е.Н., Паршин Д.А. Сравнительная характеристика антибиотиков, используемых при лечении внебольничной пневмонии легкой степени тяжести // Форум молодых ученых. 2019. №7(35). С. 80–85
7. Зигангирова Н.А., Лубенец Н.Л., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Антибактериальные препараты, снижающие риск развития резистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. №2. С. 184–194. DOI:10.36488/ctac.2021.2.184-194.
8. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Демтинкр М.В., Габоян Я.С., Пивкина А.И., Грицнко Е.А. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. № 22(4). С. 277–286.
9. Клименко Е.В., Бейтулаева Л.А., Третьякова О.С. Актуальность проблемы антибиотикорезистентности в здравоохранении // COLLOQUIUM-JOURNAL. 2020. №1-3(53). С. 120–134
10. Климов В.А. Применение антибиотиков в лечении новой коронавирусной инфекции // Главврач. 2020. №1. С. 6–13.
11. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // РМЖ «Медицинское обозрение». 2014. №4. С. 321.
12. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Интернет платформа мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. №19(2). С. 84–90.
13. Маркова И.А. Французская В.В. Проблема резистентности к антибиотикам как следствие не-

достаточной осведомленности населения о принципах и механизмах действия антибиотиков // Научный электронный журнал Меридиан. 2019. №15(33). С. 195–197.

14. Михалева Т.В., Захарова О.И., Ильясов П.В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. №2. С. 124–132.

15. Морозов А.М., Сергеев А.Н. Современный подход к антибактериальной терапии в практике хирурга // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2021. № 2(50). С. 79–86. DOI: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.6.

16. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 5. С. 43–50. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.

17. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства // Вестник Ивановской медицинской академии. 2021. Т. 26, № 1. С. 54–58. DOI: 10.52246/1606-8157_2021_26_1_54.

18. Мукатова И.Ю., Лапыгова Н.А., Пак А.М., Табаров А.Б. Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония). РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Версия: Клинические протоколы МЗ РК, 2017. С. 18–30.

19. Мусин Х.Г. Антимикробные пептиды-потенциальная замена традиционным антибиотикам // Инфекция и иммунитет. 2018. №3. С. 295–308.

20. Проект Распоряжения Правительства РФ «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017).

21. Синопальников А.И. Антибактериальная терапия внебольничная пневмонии: что нового? // Фарматека. 2021. №10. С. 84–92.

22. Смотрова Ю.Н., Решетько О.В. Особенности знаний врачей о назначаемых ими антибиотиков для системного применения // Фармакоэкономика: теория и практика. 2019. №1. С. 70.

23. Тевяшова А.Н., Шаповалова К.С. Потенциал разработки аминогликозидных антибиотиков нового поколения // Химико-фармацевтический журнал. 2021. №9. С. 7–23.

24. Шпрыков А.С., Сулягина Д.А. Хроническая табачная интоксикация как фактор снижения концентрации антибиотиков при лечении туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Туберкулез и болезни легких. 2019. №1. С. 70–71.

25. Якубцевич Р.Э., Лемеш А.В., Кирычков Ю.Ю. Патогенетические механизмы формирования генетической устойчивости к антибиотикам при лечении тяжелых инфекций в интенсивной терапии // Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2021. №3. С. 255–262.

26. De Kraker M.E.A., Wolke W., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J., Grundmann H. and BURDEN Study Group. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections // Antimicrob Agents Chemother. 2011. №55(4). P. 1598–1605. DOI 10.1128/AAC.01157-10

27. Giordano J. Expansion of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various *mgrB* mutations giving rise to colistin resistance: the role of ISL3 on plasmids // Int. J. Antimicrob. Agents. 2018. Vol. 51. P. 260–265. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.011.

28. Golding S.E., Ogden J., Higgins H.M. Shared goals, different barriers: a qualitative study of UK veterinarians and farmers beliefs about antimicrobial resistance and stewardship // Front Vet Sci. 2019. №6. P. 132. DOI: 10.3389/fvets.2019.00132.

29. Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis // J Infect Dev Ctries. 2014. №8 (2). P. 129–136.

30. Josef Y. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Drug Des Devel Ther // Dove Medical Press Limited. 2016. №8. P. 50–52. DOI: 10.2147/DDDT.S71349.

31. King D.T., Sobhanifar S., Stynadka N.C.J. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams // Protein Science. 2016. Vol. 25, № 4. P. 787–803. DOI: 10.1002/pro.2889.

32. Last-line antibiotics are failing. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2016.

33. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December, 2014.

34. Roca I., Akova M., Baquero F. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // New Microbes and New Infections. 2015. № 6. P. 22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.

35. Szajewska H., Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. №42(7). P. 793–801.

36. Taylor N.M., Prokhorov N.S., Guerrero-Ferreira R.S., Shneider M.M., Browning C., Goldie K.N., Stahler H., Leiman P.G. Structure of the T4 baseplate and its function in triggering sheath contraction // Nature. 2016. №533. P. 346–352. Doi:10.1038/nature17971.

37. Tusevjak N., Dutil L., Rajic A., Uhland F.C., McClure C., St-Hilaire S., Reid-Smith R.J., McEwen S.A. Antimicrobial use and resistance in aquaculture: findings of a globally administered survey of aquaculture allied professionals // Zoonoses Public Health. 2013. Vol. 60, № 6. P. 426–436

References

1. Belyatich LI, Zinchenko LI, Klyueva EV. Etiologiya bakteriemii i antibiotikorezistentnost' u bol'nyh otdeleniya anesteziologii i reanimacii gnojnogo hirurgicheskogo stacionara [Etiology of bacteremia and antibiotic resistance in patients of the anesthesiology and resuscitation department of a purulent surgical hospital]. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2021;2:56. Russian.
2. Voronin GV, Budzinskaya MV, Strahovkaya MG, Halatyan AS. Rezistentnost' k antibiotikam u pacientov na fone mnogokratnyh intravintreal'nyh infekcij [Antibiotic resistance in patients with multiple intraventral infections]. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;3:109-12. Russian.
3. Gel'fanda BR, Kirienko AI, Hachatryan NN. Abdominal'naya hirurgicheskaya infekciya: Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Abdominal surgical infection: Russian national guidelines]. *OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»*. 2018:168. Russian.
4. Global'naya strategiya VOZ po sderzhivaniyu ustojchivosti k protivomikrobnym preparatam [WHO global strategy to contain antimicrobial resistance]. *ZHeneva: VOZ; 2001*. Russian. Available from: https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/ru.
5. Global'nyj plan dejstvij po bor'be s ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam [Global action plan to combat antimicrobial resistance.]. *ZHeneva: VOZ; 2016*. Russian. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf>.
6. Evstegneeva EN, Parshin DA. Sravnitel'naya charakteristika antibiotikov, ispol'zuemyh pri lechenii vnebol'nichnoj pnevmonii legkoj stepeni tyazhesti [Comparative characteristics of antibiotics used in the treatment of community-acquired pneumonia of mild severity]. *Forum molodyh uchenyh*. 2019;7(35):80-5. Russian.
7. Zigangirova NA, Lubenec NL, Zajcev AV, Pushkar' DYU. Antibakterial'nye preparaty, snizhayushchie risk razvitiya rezistentnosti [Antibacterial drugs that reduce the risk of developing resistance]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2021;2:184-94. doi:10.36488/cmac.2021.2.184-194. Russian.
8. Karpov OE, Gusarov VG, Zamyatin MN, Orlova OA, Petrova LV, Kamyshova DA, Demtinkr MV, Gaboyan YAS, Pivkina AI, Gricenko EA. Upravlenie antibiotikorezistentnost'ju v stacionare: sovremennye realii i perspektivy [Management of antibiotic resistance in a hospital: current realities and prospects]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2020; 22(4):277-86. Russian.
9. Klimenko EV, Bejtulaeva LA, Tret'yakova OS. Aktual'nost' problemy antibiotikorezistentnosti v zdavoohranenii [The relevance of the problem of antibiotic resistance in healthcare]. *COLLOQUIUM-JOURNAL*. 2020;1-3(53):120-34. Russian.
10. Klimov VA. Primenenie antibiotikov v lechenii novoj koronavirusnoj infekcii [The use of antibiotics in the treatment of new coronavirus infection]. *Glavvrach*. 2020;1:6-13.
11. Kozlov R.S. Rezistentnost' k antimikrobnym preparatam kak real'naya ugroza nacional'noj bezopasnosti [Antimicrobial resistance as a real threat to national security]. *RMZH «Medicinskoe obozrenie»*. 2014;4:321. Russian.
12. Kuz'menkov AYU, Trushin IV, Avramenko AA., Ejdel'shtejn M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. Internet platforma monitoringa antibiotikorezistentnosti [Internet platform for monitoring antibiotic resistance]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017;19(2):84-90. Russian.
13. Markova IA, Francuzskaya VV. Problema rezistentnosti k antibiotikam kak sledstvie nedostatochnoj osvedomlennosti naseleniya o principah i mekhanizmah dejstviya antibiotikov [The problem of antibiotic resistance as a result of insufficient awareness of the population about the principles and mechanisms of action of antibiotics]. *Nauchnyj elektronnyj zhurnal Meridian*. 2019;15(33):195-7. Russian.
14. Mihaleva TV, Zaharova OI, Il'yasov PV. Antibiotikorezistentnost': sovremennye podhody i puti preodoleniya [Antibiotic resistance: modern approaches and ways to overcome]. *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya*. 2019;2:124-32.
15. Morozov AM, Sergeev AN. Sovremennyy podhod k antibakterial'noj terapii v praktike hirurga [Modern approach to antibiotic therapy in the practice of a surgeon]. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitaciya, vrach i zdorov'e*. 2021; 2(50):79-86. DOI 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.6. Russian.
16. Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA. O razvitii antibiotikorezistentnosti v aspekte poliklinicheskoy sluzhby [On the development of antibiotic resistance in the aspect of polyclinic service]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2021; 5(14):43-50. DOI 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50. Russian.
17. Morozov AM, Sergeev AN, Sergeev NA. Diagnostika i profilaktika infekcionnyh oslozhnenij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva [Diagnosis and prevention of infectious complications in the area of surgical intervention]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2021;1(26):54-8. DOI 10.52246/1606-8157_2021_26_1_54. Russian.
18. Mukatova IYU, Lapytova NA, Pak AM, Tabarov AB. Pnevmoniya u vzroslyh (vnebol'nichnaya pnevmونيا) [Pneumonia in adults (community-acquired pneumonia)]. *RCRZ (Respublikanskij centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK) Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK*. 2017:18-30. Russian.
19. Musin HG. Antimikrobnnye peptidy-potencial'naya zamena tradicionnym antibiotikam [Antimicrobial peptides - a potential replacement for traditional antibiotics]. *Infekciya i immunitet*. 2018;3:295-308. Russian.
20. Proekt Rasporyazheniya Pravitel'stva RF «Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya i preodoleniya ustojchivosti mikroorganizmov i vrednyh organizmov rastenij k lekarstvennym preparatam,

himicheskim i biologicheskim sredstvami na period do 2030 goda i dal'nejshuyu perspektivu» [Draft Decree of the Government of the Russian Federation "On approval of the Strategy for preventing and overcoming the resistance of microorganisms and pests of plants to drugs, chemical and biological agents for the period up to 2030 and beyond"]. (podgotovlen Minzdravom Rossii 08.06.2017). Russian.

21. Sinopal'nikov A.I. Antibakterial'naya terapiya vnebol'nichnaya pnevmonii: chto novogo? [Antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: what's new?]. Farmateka. 2021;10:84-92. Russian.

22. Smotrova YUN, Reshet'ko OV. Osobennosti znaniy vrachej o naznachaemyh imi antibiotikov dlya sistemnogo primeneniya [Features of doctors' knowledge about the antibiotics they prescribe for systemic use]. Farmakoeconomika: teoriya i praktika. 2019;1:70. Russian.

23. Tevyashova AN, SHapovalova KS. Potencial razrabotki aminoglikozidnyh antibiotikov novogo pokoleniya [Potential for the development of next-generation aminoglycoside antibiotics]. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2021;9:7-23. Russian.

24. Shprykov AS, Sutyagina DA. Hronicheskaya tabachnaya intoksikaciya kak faktor snizheniya koncentracii antibiotikov pri lechenii tuberkuleza legkih i vnebol'nichnoj pnevmonii [Chronic tobacco intoxication as a factor in reducing the concentration of antibiotics in the treatment of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;1:70-1. Russian.

25. Yakubcevic RE, Lemesh AV, Kiryachkov YU. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya geneticheskoy ustojchivosti k antibiotikam pri lechenii tyazhelyh infekcij v intensivnoj terapii [Pathogenetic mechanisms of formation of genetic resistance to antibiotics in the treatment of severe infections in intensive care]. ZHurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta. 2021;3:255-62. Russian.

26. De Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, Grundmann H and BURDEN Study Group. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(4):1598-605. DOI 10.1128/AAC.01157-10

27. Giordano J. Expansion of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various mgrB mutations giving rise to colistin resistance: the role of ISL3 on plasmids. Int. J. Antimicrob. Agents. 2018; 51(2): 260-5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.011.

28. Golding SE, Ogdén J, Higgins HM. Shared goals, different barriers: a qualitative study of UK veterinarians and farmers beliefs about antimicrobial resistance and stewardship. Front. Vet. Sci. 2019;6:132. DOI: 10.3389/fvets.2019.00132.

29. Golka Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. J. Infect. Dev. Ctries. 2014;8(2):129-36.

30. Josef Y. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Drug. Des. Deve. Ther. Dove Medical Press Limited. 2016;8:50-2. DOI: 10.2147/DDDT.S71349.

31. King DT, Sobhanifar S, Stiynadka NCJ. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams. Protein Science. 2016;25(4):787-803. DOI: 10.1002/pro.2889.

32. Last-line antibiotics are failing. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2016.

33. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December; 2014.

34. Roca I, Akova M, Baquero F. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes and New Infections. 2015;6:22-9. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.

35. Szajewska H, Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015;42(7):793-801.

36. Taylor NM, Prokhorov NS, Guerrero-Ferreira RS, Shneider MM, Browning C, Goldie KN, Stahlerg H, Leiman PG. Structure of the T4 baseplate and its function in triggering sheath contraction. Nature. 2016;533:346-52. DOI:10.1038/nature17971.

37. Tusevljak N, Dutil L, Rajic A, Uhland FC, McClure C, St-Hilaire S, Reid-Smith RJ, McEwen SA. Zoonoses Public Health. Antimicrobial use and resistance in aquaculture: findings of a globally administered survey of aquaculture allied professionals. 2013;6(6):426-36.

Библиографическая ссылка:

Морозов А.М., Жуков С.В., Ковальчук Ю.И., Ноженко Е.Н., Минакова Ю.Е. О проблемах борьбы с антибиотикорезистентностью (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-2.pdf> (дата обращения: 24.03.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-2*

Bibliographic reference:

Morozov AM, Zhukov SV, Kovalchuk YuI, Nozhenko EN, Minakova YuE. O problemah bor'by s antibiotikorezistentnost'ju (obzor literatury) [On the problems of dealing with antibiotic resistance (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Mar 24];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/e2022-2.pdf>