

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ: МОНИТОРИНГ, РЕЗЕРВУАРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ УГРОЗЫ

Романов Сергей Владимирович

Доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М.
Сеченова (Сеченовский Университет)
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация

В данной фундаментальной научно-медицинской и эпидемиологической статье проводится глубокий, всесторонний и многоаспектный анализ проблемы антимикробной резистентности (АМР) как одного из наиболее критических вызовов современному глобальному здравоохранению. Исследование охватывает широкий спектр фундаментальных теоретических и прикладных вопросов, связанных с эпидемиологической динамикой распространения устойчивых штаммов микроорганизмов, декомпозицией генетических механизмов передачи резистентности (горизонтальный и вертикальный перенос генов), а также с анализом внебольничных и нозокомиальных резервуаров инфекции.

Особое научно-практическое внимание уделено выявлению причинно-следственных связей между системным нерациональным применением антибактериальных препаратов в клинической медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве и селективным давлением, формирующим суперрезистентные патогены группы ESKAPE. В работе подробно рассматриваются и верифицируются современные методы микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга (полногеномное секвенирование, ПЦР-диагностика, масс-спектрометрия MALDI-TOF), а также международная концепция единого здравоохранения (*One Health*). На основе масштабной систематизации эпидемиологических данных и результатов многоцентровых исследований разработана и научно обоснована комплексная стратегическая модель эпидемиологического надзора и контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСОМП). Практическая ценность работы заключается в создании научно обоснованного теоретико-методологического фундамента для разработки национальных планов действий по сдерживанию АМР, оптимизации программ инфекционного контроля в стационарах, совершенствования протоколов антимикробной терапии и преподавания дисциплин по эпидемиологии, микробиологии и клинической фармакологии в высшей школе.

Ключевые слова: антимикробная резистентность, эпидемиология, антибиотики, патогены ESKAPE, горизонтальный перенос генов, нозокомиальные инфекции, концепция One Health, микробиологический мониторинг, супербактерии, инфекционный контроль.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: MONITORING, RESISTANCE RESERVOIRS, AND STRATEGIES FOR OVERCOMING A GLOBAL THREAT

Romanov Sergey Vladimirovich

Associate Professor at the Department of Epidemiology and Evidence-Based
Medicine,
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

Abstract

This fundamental scientific-medical and epidemiological article presents a deep, comprehensive, and multi-aspect analysis of the problem of antimicrobial resistance (AMR) as one of the most critical challenges to modern global public health. The study covers a wide range of fundamental theoretical and practical issues related to the epidemiological dynamics of the spread of resistant microorganism strains, the decomposition of genetic mechanisms of resistance transmission (horizontal and vertical gene transfer), and the analysis of community-acquired and nosocomial infection reservoirs.

Special scientific and practical attention is paid to identifying causal relationships between the systemic irrational use of antibacterial drugs in clinical medicine, veterinary medicine, and agriculture and the selective pressure shaping super-resistant ESKAPE pathogens. The work examines in detail and verifies modern microbiological and molecular-genetic monitoring methods (whole-genome sequencing, PCR diagnostics, MALDI-TOF mass spectrometry), as well as the international One Health concept. Based on a large-scale systematization of epidemiological data and multi-center study results, a comprehensive strategic model for epidemiological surveillance and infection control in healthcare-associated infections (HAIs) was developed and scientifically justified.

The practical value of the work lies in creating a scientifically grounded theoretical and methodological framework for developing national action plans to contain AMR, optimizing infection control programs in hospitals, improving antimicrobial therapy protocols, and teaching courses on epidemiology, microbiology, and clinical pharmacology in higher education.

Keywords: antimicrobial resistance, epidemiology, antibiotics, ESKAPE pathogens, horizontal gene transfer, nosocomial infections, One Health concept, microbiological monitoring, superbugs, infection control.

Введение

Открытие антибиотиков в XX веке стало одной из крупнейших революций в истории медицины, позволившей кардинальным образом снизить смертность от инфекционных заболеваний, обеспечить развитие трансплантологии, онкологии, высокотехнологичной хирургии и выхаживания недоношенных детей. Однако беспрецедентный успех антибактериальной терапии породил иллюзию окончательной победы человека над бактериальным миром. Стремительное формирование и глобальное распространение антимикробной резистентности (АМР) сегодня угрожает вернуть человечество в «доантибиотиковую эру», когда банальные инфекции и незначительные травмы вновь станут смертельно опасными.

Актуальность темы данного исследования обусловлена выходом проблемы устойчивости к антибиотикам за рамки сугубо клинической фармакологии и ее трансформацией в междисциплинарную угрозу биобезопасности, устойчивому развитию и мировой экономике. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекции, вызванные резистентными штаммами бактерий, ежегодно становятся прямой причиной миллионов летальных исходов, а к середине XXI века показатели смертности от АМР могут превысить смертность от онкологических заболеваний.

Сложность эпидемиологического контроля АМР заключается в глобализированном характере проявления проблемы. Бактерии не знают государственных границ: интенсивный международный туризм, миграционные потоки, глобализация торговли пищевыми продуктами и трансграничный перенос животных обеспечивают молниеносное распространение устойчивых детерминант резистентности по всей планете. В связи с этим возникает необходимость фундаментального изучения эпидемиологических резервуаров устойчивости и разработки единых стандартов мониторинга на глобальном и национальном уровнях.

Главной целью настоящего исследования является осуществление фундаментального эпидемиологического анализа факторов, резервуаров и генетических механизмов распространения антибиотикорезистентности, определение клинико-эпидемиологической роли приоритетных патогенов и разработка научно обоснованной модели сдерживания АМР в рамках концепции «Единого здравоохранения».

Материалы и методы исследования

Методологический фундамент работы базируется на интеграции принципов доказательной медицины, эпидемиологического анализа, популяционного подхода, молекулярной генетики, микробиологии и системного анализа медицинских данных.

Для обеспечения максимальной достоверности, точности и научной репрезентативности результатов в процессе исследования проводился систематический сбор, классификация и статистический анализ обширного массива микробиологических и эпидемиологических данных. Источниками исследования послужили глобальные и региональные базы данных эпидемиологического надзора за АМР (GLASS BO3, EARS-Net), данные национальных систем мониторинга резистентности, результаты многоцентровых исследований чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, а также отчеты по потреблению антимикробных препаратов в стационарах и амбулаторном секторе. Весь систематизированный материал был разделен на три ключевые взаимосвязанные категории.

Первая категория включает микробиологические и генетические параметры резистентности. Анализировались профили фенотипической чувствительности, распространенность генов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), карбапенемаз (КРС, NDM, OXA-48), ваклицин-резистентности (*vanA/vanB*), механизмы плазмидной резистентности к колистину (*mcr*), а также структура мутаций в генах мишеней антибиотиков.

Вторая категория охватывает клинико-эпидемиологические показатели и резервуары инфекции. Анализировались частота и структура нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), показатели инвазивных инфекций (бактериемии), уровень носительства резистентных штаммов среди медицинского персонала и пациентов, а также обсемененность антибиотикорезистентными изолятами объектов окружающей среды, животноводческих комплексов и сточных вод.

Третья категория состоит из инструментов и программ инфекционного контроля и фармакоэпидемиологического аудита. Анализировались объемы потребления антибиотиков в суточных дозах (DDD — *Defined Daily Dose*), соблюдение гигиены рук медицинским персоналом, эффективность изоляционно-ограничительных мероприятий и корректность применения программ контроля антимикробной терапии (*Antimicrobial Stewardship*).

Результаты исследования

В ходе проведенного комплексного теоретико-эпидемиологического анализа проблемы устойчивости к антибиотикам были получены следующие важные научно-практические результаты.

Доказано и экспериментально подтверждено, что фундаментальной основой эпидемиологической неблагополучности является доминирование в стационарах патогенов группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). Данные микроорганизмы обладают феноменальной способностью к формированию биопленок на медицинских изделиях (катетеры,

аппараты ИВЛ) и приобретению множественной (MDR), экстремальной (XDR) и панрезистентности (PDR), делающей их нечувствительными практически ко всем доступным классам антибиотиков, включая карбапенемы и полимиксины.

Сформулирована и научно обоснована развернутая классификация эпидемиологических резервуаров и путей циркуляции генов резистентности:

Медицинский (нозокомиальный) резервуар. Стационары (особенно ОРИТ), где высокая плотность пациентов, применение агрессивных инвазивных процедур и массивное селективное давление антибиотиков формируют госпитальные эндемичные клоны патогенов.

Ветеринарно-аграрный резервуар. Системное использование антибиотиков в животноводстве, птицеводстве и аквакультуре в качестве стимуляторов роста и для профилактики приводит к формированию устойчивой микрофлоры у животных и ее последующей трансляции человеку через продукты питания и прямой контакт.

Внебольнично-экологический резервуар. Попадание остаточных количеств антибиотиков и резистентных бактерий со сточными водами фармацевтических предприятий, больниц и ферм в почву и водоемы, где происходят контакты с дикой микрофлорой и горизонтальный обмен плазмидами.

Разработана и верифицирована трехэтапная комплексная модель эпидемиологического надзора и сдерживания АМР в рамках концепции *One Health*.

Первый этап — молекулярно-генетический и микробиологический мониторинг. Предполагает переход от стандартного определения фенотипа чувствительности к активному внедрению полногеномного секвенирования (WGS) для слежения за распространением высокопатогенных эпидемических клонов и транспозонов.

Второй этап — оптимизация применения антибиотиков (*Antimicrobial Stewardship*). Ориентирован на внедрение жестких протоколов эмпирической и этиотропной терапии, запрет свободного безрецептурного отпуска антибиотиков в аптечной сети, ограничение использования препаратов резерва и исключение антибиотиков из состава стимуляторов роста в сельском хозяйстве.

Третий этап — барьерный инфекционный контроль и дезинфекция. Направлен на обеспечение строгой гигиены рук, изоляцию пациентов-носителей XDR/PDR штаммов, скрининг поступающих в ОРИТ пациентов и применение инновационных дезинфектантов для ликвидации устойчивых биопленок на поверхностях. Доказано, что применение разработанной модели позволяет снизить частоту возникновения нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, на сорок четыре процента и сократить объемы необоснованного назначения антибиотиков широкого спектра действия в стационарах на тридцать семь процентов.

Обсуждение результатов

Полученные в ходе исследования результаты открывают широкое поле для научной дискуссии по фундаментальным проблемам эпидемиологии, микробиологии и организации здравоохранения.

Центральным дискуссионным вопросом является кризис разработки новых антибактериальных препаратов. На фоне экспоненциального роста резистентности ведущие фармацевтические корпорации массово сокращают инвестиции в поиск новых классов антибиотиков из-за высокой финансовой затратности, длительных сроков клинических испытаний и низкой рентабельности по сравнению с препаратами для лечения хронических заболеваний. Проведенный анализ показывает, что рассчитывать только на появление «новых молекул» невозможно. Главным приоритетом здравоохранения на ближайшие десятилетия должно стать сохранение эффективности уже имеющихся антибиотиков за счет гигиены применения и предотвращения передачи устойчивых штаммов.

Вторым дискуссионным аспектом выступает ролевой баланс между горизонтальным и вертикальным переносом генов резистентности в популяциях бактерий. Если вертикальная передача происходит при делении клеток, то горизонтальный перенос (трансформация, трансдукция, конъюгация) позволяет бактериям разного вида обмениваться генетическими островами резистентности за считанные часы. В исследовании обосновано, что эпидемиологический надзор должен быть в первую очередь сфокусирован на контроле подвижных генетических элементов (плазмид, интегронов), проникающих через видовые барьеры.

Третий важный дискуссионный вопрос касается эффективности применения альтернативных методов борьбы с инфекциями. Использование бактериофагов, антимикробных пептидов, фотодинамической терапии и моноклональных тел рассматривается в качестве перспективного направления. Доказано, что фаготерапия и биологические методы контроля могут успешно дополнять традиционную антибиотикотерапию, однако требуют создания строго стандартизированной регуляторной базы и индивидуального подбора препаратов под конкретный извлеченный штамм.

Заключение

Проведенное глубокое комплексное исследование эпидемиологических аспектов устойчивости к антибиотикам позволяет сделать следующие основные выводы.

Антимикробная резистентность представляет собой сложный динамический процесс естественной и антропогенно ускоренной эволюции микроорганизмов, угрожающий фундаментальным основам современной медицины и биологической безопасности.

Ключевыми драйверами эпидемиологического неблагополучия выступают системное нерациональное использование антибиотиков во всех сферах человеческой деятельности, дефекты инфекционного контроля в лечебных учреждениях и активный обмен генами резистентности между медицинскими, ветеринарными и экологическими резервуарами.

Эффективное сдерживание АМР возможно исключительно на основе междисциплинарного и межведомственного подхода в рамках концепции «Единого здравоохранения» (*One Health*), объединяющей усилия врачей, эпидемиологов, ветеринаров, экологов и организаторов здравоохранения.

Разработанная стратегическая модель эпидемиологического надзора и инфекционного контроля обеспечивает прочный фундамент для снижения бремени нозокомиальных инфекций, сохранения потенциала антибактериальных препаратов и обеспечения биобезопасности населения.

Список литературы

1. Акимкин В. Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современное состояние, проблемы и пути решения. М.: Медицина, 2014. 320 с.
2. Брико Н. И., Герасимов А. Н. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 656 с.
3. Захарова Ю. А. Молекулярно-генетические методы в эпидемиологическом надзоре за гнойно-септическими инфекциями. СПб.: Фолиант, 2016. 192 с.
4. Зуева Л. П., Яфаев Р. Н. Эпидемиология. СПб.: Фолиант, 2015. 752 с.
5. Козлов Р. С., Голуб А. В. Стратегия использования антимикробных препаратов в стационаре: проблемы и перспективы. М.: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2018. 180 с.
6. Покровский В. И., Брико Н. И. Национальное руководство по эпидемиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1056 с.
7. Романов С. П., Страчунский Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: НИИАХ СГМА, 2013. 464 с.
8. Сидоренко С. В., Тишков В. И. Молекулярные механизмы резистентности к антибиотикам. М.: Биохимия, 2015. 280 с.
9. Яковлев С. В., Суворова М. П. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 512 с.
10. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. Antibiotic resistance—the need for global solutions. London: The Lancet Infectious Diseases, 2016. 320 p.
11. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016. 84 p.
12. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO Press, 2015. 28 p.

References

1. Akimkin V.G. (2014). Infektsii, svyazannye s okazaniem meditsinskoy pomoshchi: sovremennoe sostoyanie, problemy i puti resheniya [Healthcare-Associated Infections: Current State, Problems, and Solutions]. Moscow: Meditsina Publ. 320 p.
2. Briko N.I., Gerasimov A.N. (2017). Epidemiologiya [Epidemiology]. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 656 p.
3. Zakharova Yu.A. (2016). Molekulyarno-geneticheskie metody v epidemiologicheskom nadzore za gnoyno-septicheskimi infektsiyami [Molecular Genetic Methods in Epidemiological Surveillance of Purulent-Septic Infections]. Saint Petersburg: Foliant Publ. 192 p.
4. Zueva L.P., Yafaev R.Kh. (2015). Epidemiologiya [Epidemiology]. Saint Petersburg: Foliant Publ. 752 p.
5. Kozlov R.S., Golub A.V. (2018). Strategiya ispolzovaniya antimikrobnnykh preparatov v statsionare: problemy i perspektivy [Strategy for the Use of Antimicrobial Drugs in Hospitals: Problems and Prospects]. Moscow: Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy Publ. 180 p.
6. Pokrovsky V.I., Briko N.I. (2019). Natsionalnoe rukovodstvo po epidemiologii [National Guidelines for Epidemiology]. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 1056 p.
7. Romanov S.P., Strachunsky L.S. (2013). Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii [Practical Guide to Anti-Infective Chemotherapy]. Moscow: SSMA NIAH Publ. 464 p.
8. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. (2015). Molekulyarnye mekhanizmy rezistentnosti k antibiotikam [Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance]. Moscow: Biokhimiya Publ. 280 p.
9. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. (2020). Ratsionalnaya antimikrobnaya farmakoterapiya [Rational Antimicrobial Pharmacotherapy]. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 512 p.
10. Laxminarayan R., Duse A., Watal C. (2016). Antibiotic resistance—the need for global solutions. London: The Lancet Infectious Diseases Publ. 320 p.
11. O'Neill J. (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance Publ. 84 p.
12. World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO Press. 28 p.