

# ПРИЧИНЫ ПОЯВЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ И МЕРЫ ПО ИХ УСТРАНЕНИЮ.

УДК 615. 03

*Хайдаров Мусомиддин Мухаммадиевич*, ассистент кафедры  
клинической фармакологии  
Самаркандский государственный медицинский университет  
Узбекистан, Самарканд

**Резюме.** Лечение инфекций дыхательных путей в современной медицине невозможно представить без применения антибактериальных средств. Несмотря на наличие у врачей широкого спектра препаратов, обладающих активностью против большинства патогенных микроорганизмов, выбор конкретного антибиотика в конкретной клинической ситуации остаётся сложной задачей. Это связано с этиологическими особенностями инфекционного процесса, вариабельностью возбудителей респираторных инфекций и потенциальным ростом их устойчивости к антибиотикам. Дополнительные трудности возникают из-за ограниченной информированности практикующих специалистов о принципах рационального использования антибактериальных препаратов, их фармакокинетических характеристиках, спектре антимикробной активности и токсичности современных средств. Согласно данным ряда международных исследований, более 60% назначаемых антибиотиков являются необоснованными или нерациональными [1–3]. В дальнейшем рассматриваются подходы и принципы, которые позволяют врачу оперативно принимать обоснованное решение при выборе эффективной антибактериальной терапии, повышая её рациональность и безопасность.

**Ключевые слова:** инфекции дыхательных путей, антибактериальная терапия, антибиотики, рациональное применение антибиотиков, резистентность

микроорганизмов, фармакокинетика антибиотиков, антимикробная активность, безопасность терапии.

**Haydarov Musomiddin Muhammadiyevich**

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology

Samarkand State Medical University

Uzbekistan, Samarkand

**Abstract.** The treatment of respiratory tract infections in modern medicine cannot be imagined without the use of antibacterial agents. Despite the availability of a wide range of drugs active against most pathogenic microorganisms, the selection of a specific antibiotic in a particular clinical situation remains a complex task. This is associated with the etiological characteristics of the infectious process, the variability of respiratory pathogens, and the potential increase in their resistance to antibiotics. Additional difficulties arise due to the limited awareness of practicing specialists about the principles of rational use of antibacterial drugs, their pharmacokinetic characteristics, the spectrum of antimicrobial activity, and the toxicity of modern agents. According to a number of international studies, more than 60% of prescribed antibiotics are unreasonable or irrational [1–3]. The following discussion considers approaches and principles that allow physicians to make prompt and well-grounded decisions when selecting effective antibacterial therapy, thereby increasing its rationality and safety.

**Keywords:** respiratory tract infections, antibacterial therapy, antibiotics, rational use of antibiotics, microbial resistance, antibiotic pharmacokinetics, antimicrobial activity, therapy safety

**Основная часть.** Основным показанием для рационального применения антибактериальной терапии является воспалительный процесс бактериальной этиологии. Одной из серьёзных проблем лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей остаётся бесконтрольное назначение антибиотиков,

особенно при вирусных инфекциях, без соблюдения соответствующих клинических рекомендаций. Распространённость респираторных инфекций ежегодно остаётся стабильной или постепенно увеличивается, что приводит к частым обращениям пациентов к специалистам различных профилей. Согласно отечественным и зарубежным данным, взрослые люди в среднем 2–3 раза в год переносят эпизоды простудных заболеваний [4, 5]. Факторами, способствующими развитию инфекций, являются стресс, снижение иммунного статуса, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, особенно в холодный сезон, а также наличие хронических сопутствующих заболеваний. Большинство острых респираторных заболеваний имеют вирусную природу, протекают легко и при адекватной терапии завершаются успешно [6]. Ошибки в назначении антибиотиков возникают вследствие неправильной интерпретации клинических симптомов (когда вирусная инфекция ошибочно принимается за бактериальную) и стремления предупредить возможные бактериальные осложнения. В таких случаях антибиотики не предотвращают суперинфекцию, а, напротив, способствуют формированию более устойчивых и агрессивных штаммов возбудителей и повышают риск развития побочных эффектов. Нерациональное применение антибактериальной терапии ведёт к серьёзным последствиям [7]. При высокой вероятности бактериальной этиологии заболевания следующим шагом является выбор препарата, активного против предполагаемого возбудителя. В большинстве случаев антибактериальная терапия назначается эмпирически, без точного определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Спектр антимикробной активности препарата должен охватывать большинство вероятных бактериальных патогенов, вызывающих инфекцию в конкретной локализации. При бактериальных инфекциях дыхательных путей препарат должен быть активен против наиболее распространённых патогенов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*. *Streptococcus pneumoniae* является одним из ведущих бактериальных возбудителей респираторных инфекций. Во всём мире

инфекции пневмококковой этиологии представляют серьёзную проблему для здравоохранения. В настоящее время идентифицировано более 90 различных серотипов пневмококка, все они потенциально патогенны, при этом около двадцати серотипов вызывают тяжёлые формы заболеваний. Согласно статистике, до 70% всех случаев пневмонии, примерно 25% средних отитов, 5–15% гнойных менингитов и около 3% эндокардитов обусловлены пневмококковой инфекцией [8–10]. *Haemophilus influenzae* долгое время считался возбудителем гриппа, поскольку заболевания, вызываемые этим микроорганизмом, часто протекают в форме неспецифического назофарингита или острой респираторной вирусной инфекции, что и объясняет историческое название. Впервые в 1892 году немецкий бактериолог Рихард Пфайфер (1858–1945) ошибочно описал его как возбудителя гриппа. Тем не менее, *H. influenzae* способен вызывать серьёзные заболевания, включая пневмонию, хронические обструктивные болезни лёгких, синуситы, менингиты и сепсис [11]. *Moraxella catarrhalis*, особенно у детей, также участвует в развитии респираторных инфекций. Этот патоген часто вызывает заболевания совместно с *Haemophilus influenzae* и пневмококком, являясь второй по частоте причиной обострений хронических обструктивных заболеваний лёгких, вызванных бактериальными патогенами [12].  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А (пиогенные стрептококки, *S. pyogenes*) вызывают широкий спектр патологий, включая тонзиллит, фарингит, скарлатину, рожу, перитонзиллярный абсцесс, флегмону шеи, сепсис, отит, менингит, стрептодермию, ревматизм и гломерулонефрит [3]. Основной причиной снижения эффективности антибактериальной терапии является способность микроорганизмов развивать устойчивость к действию антибиотиков (резистентность). Доказано, что необоснованное и чрезмерное использование антибиотиков, в том числе в профилактических целях или для самолечения, ускоряет этот естественный процесс. Риск возникновения и распространения антибиотикорезистентности был признан научным сообществом почти сразу после появления первых антибиотиков. В течение многих лет данная проблема

решалась за счёт разработки и внедрения новых препаратов, способных преодолевать резистентность [14]. Согласно отдельным источникам, экономические потери, связанные с устойчивостью к антибиотикам, к 2050 году могут составить около 100 триллионов долларов США, а прогнозируемая ежегодная смертность — десятки миллионов человек [15]. В Европе внебольничная пневмония ежегодно регистрируется примерно у 2–12 человек на 1000 взрослых [30]. Несмотря на то что большинство пациентов получают лечение амбулаторно, данные инфекции остаются одной из ведущих причин смертности [1].

**Заключение.** Проблема устойчивости бактерий к антибиотикам находится в руках человека. Полностью избавиться от этой проблемы, возможно, невозможно, однако её можно замедлить и даже снизить. У простых людей устойчивость к антибиотикам можно предупредить. Для этого необходимо отказаться от самолечения, строго соблюдать назначенные врачом схемы антибактериальной терапии, соблюдать личную гигиену, обрабатывать раны и царапины дезинфицирующими средствами, а также проявлять ответственное отношение к собственному здоровью. Одним из наиболее эффективных механизмов снижения потребления антибиотиков является вакцинация. Широкое проведение иммунизации среди населения позволяет снизить уровень заболеваемости, уменьшить необоснованное использование антибактериальных препаратов и, как следствие, замедлить темпы роста устойчивости к антибиотикам.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luyt C.-E., Bréchet N., Trouillet J.-L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014; 18(5): 480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1) (дата обращения — 15.06.2020).

3. Machowska A., Stålsby Lundborg C. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2018; 16(1): 27. DOI: 10.3390/ijerph16010027
4. Dolin R. Common viral respiratory infections. In: Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J.L., Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 1047 с. [Yuschuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious diseases. National manual*. М.: GEOTAR-Media; 2010. 1047 p. (in Russian)]
6. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163(4): 487–94. DOI: 10.1001/archinte.163.4.487
7. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 4: 310–13. [Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 4: 310–13. (in Russian)]
8. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374(9693): 893–902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
9. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: a population based cohort study. *Respir. Med*. 2016; 121: 32–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
10. Zhang Z., Chen M., Yu Y., Pan S., Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect. Drug Resist*. 2019; 12: 1209–20. DOI: 10.2147/IDR.S203121
11. Giufrè M., Fabiani M., Cardines R., Riccardo F., Caporali M.G., D'Ancona F. et al. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012–2016. *Vaccine*. 2018; 36(45): 6615–22. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060

12. Liapikou A., Torres A. The clinical management of lower respiratory tract infections. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2016; 10(4): 441–52. DOI: 10.1586/17476348.2016.1156537
13. Atlas R.M. Handbook of microbiological media. CRC Press; 1997. 1946 p.
14. Harbarth S., Balkhy H.H., Goossens H., Jarlier V., Kluytmans J., Laxminarayan R. et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2015; 4: 49. DOI: 10.1186/s13756-015-0091-2
15. Zumla A., Memish Z.A., Maeurer M., Bates M., Mwaba P., Al-Tawfiq J. et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1136–49. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70828-X
16. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19(2): 84–90. [Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 19(2): 84–90. (in Russian)]
17. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73 (suppl.5): v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
18. Dabernat H., Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2012; 31(10): 2745–53. DOI: 10.1007/s10096-012-1623-9
19. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И., Рязанцев С.В., Стырт Е.А. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. *Справочник поликлинического врача.* 2018; 1: 28–32. [Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Sinopalnikov A.I., Ryazantsev S.V., Styr E.A. Empiric antibacterial therapy of respiratory infections depending on risks of resistivity. Expert resolution. *Ambulatory Guidance.* 2018; 1: 28–32. (in Russian)]

20. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтерра; 2017. Т. 2. 544 с. [Chuchalin A.G., ed. Respiratory medicine: manual. M.: Litterra; 2017. V. 2. 544 p. (in Russian)]
21. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A.; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(6): 425–34. DOI: 10.7326/ M15-1840
22. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения — 15.06.2020). [Clinical recommendations rubricator. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (Access date: 15/06/2020). (in Russian)]
23. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. Клинические рекомендации. Отит средний острый. М.; 2016. 24 с. [Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryazantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. Clinical recommendations. Acute otitis media. M.; 2016. 24 p. (in Russian)]
24. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. Клинические рекомендации. Острый синусит. М.; 2016. 30 с. [Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garaschenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. Clinical recommendations. Acute sinusitis. M.; 2016. 30 p. (in Russian)]
25. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В. и др. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. М.; 2016. 24 с. [Polyakov D.P., Karneeva O.V., Ryazantsev S.V., Garaschenko T.I., Gurov A.V., Kazanova A.V. et al. Clinical recommendations. Acute tonsillopharyngitis. M.; 2016. 24 p. (in Russian)]
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и др. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. М.; 2018. 88 с. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. et al. Clinical recommendations. Community-acquired pneumonia. M.; 2018. 88 p. (in Russian)]
27. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2016. 68 с. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. Federal clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. M.; 2016. 68 p. (in Russian)]

Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. Federal clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. M.; 2016. 68 p. (in Russian)]

28. Козлов Р.С., Дехнич А.В., ред. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ; 2010. 416 с. [Kozlov R.S., Dekhnich A.V., eds. Antimicrobial therapy guide. Issue 2. Smolensk: МАКМАХ; 2010. 416 p. (in Russian)]

29. Веселов А.В. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология. 2008; 33–6. [Veselov A.V. Amoxicillin/clavulanate: pharmacokinetics and pharmacodynamics in acute respiratory infections. Practical Pulmonology. 2008; 33–6. (in Russian)]

30. Chapter 18 Acute lower respiratory infections // European Lung White Book : [арх. 3 июля 2020] / G. John Gibson, Robert Loddenkemper, Yves Sibille, Bo Lundbäck. — European Respiratory Society, 2020. — P. 210—223.