



Епідеміологічний нагляд за антибіотикорезистентністю збудників ВЛІ

Системи епіднагляду за резистентністю до антибіотиків є важливими інструментами для визначення різних категорій резистентності, що зустрічаються в клінічній практиці, яка, в свою чергу, дає цінну інформацію для нових стратегій розробки антибіотиків.



Аїдин Салманов,

*головний спеціаліст
Державної санітарно-
епідеміологічної служби України,
кандидат медичних наук*

За даними ВООЗ, незважаючи на досягнення медичної науки за останні роки, внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ) залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я усіх країн світу і їх частота не має тенденції до зниження. Це значною мірою пов'язано з поширенням у хірургічних стаціонарах резистентних до дії антимікробних препаратів госпітальних штамів мікроорганізмів та спричинених ними спалахів ВЛІ.

Протягом останнього десятиріччя зумовлена різними механізмами резистентність збудників ВЛІ до антибіотиків поширилась, і це спостерігається в усіх країнах світу. В сучасній клініці резистентність бактерій до протимікробних препаратів призводить до зниження ефективності заходів профілактики й лікування інфекції, до збільшення тривалості госпіталізації, завдає значних соціально-економічних збитків суспільству.

Бактерії здатні швидко адаптуватися до нових умов навколишнього середовища, зокрема і зумовлених наявністю біологічно активних речовин протимікробної дії, внаслідок чого їх резистентність зростає паралельно зростанню впливу протимікробних засобів. Стурбованість поширенням резистентності нозокоміальних та позалікарняних патогенних мікроорганізмів до антибіотиків дедалі зростає. Ці питання розглядаються як на національному, так і міжнародному рівні.

Речовини з протимікробними властивостями входять до складу антибіотиків та біоцидів (дезінфектантів і антисептиків), які чинять бактерицидний/бактеріостатичний вплив на клітини бактерій. Згідно з визначенням Директиви 98/8/ЄС Європейського Парламенту та Ради Європи від 16 лютого 1998 року біоцидні продукти визначено як активні речовини та препарати, які містять одну або більше активних речовин, вироблені в формі, в якій вони постачаються споживачу, призначені для знищення, знешкодження, перешкодження дії, або забезпечення в інший спосіб контролю будь-яких шкідливих мікроорганізмів, за рахунок хімічного або біологічного впливу. За визначенням цього документа, біоциди – це активні хімічні молекули у складі продукту біоцидної дії, призначені для контролю розмноження або знищення бактерій.

Біоцидам та антибіотикам притаманні певні спільні властивості, в яких полягає їхня протимікробна дія, а також наявні спільні механізми резистентності клітин бактерій до обох видів протимікробних речовин. Дуже важливим завданням сьогодення є визначення ризику селективного впливу застосовуваних біоцидів на клітини бактерій, унаслідок чого виникає резистентність до антибіотиків, а також чітке усвідомлення зумовленого цими процесами ризику для здоров'я пацієнта.



До того ж розуміння механізмів селекції та розповсюдження патогенних мікроорганізмів, резистентних до біоцидів, є дуже важливим для боротьби з поширенням нозокоміальних інфекцій, а також із патогенними мікроорганізмами, носіями яких є медичні працівники та пацієнти, а за резервуар служать об'єкти лікарняного середовища.

У 2006 р. вартість ринку біоцидів у країнах Європейського Союзу становила 10–11 млрд євро, зростаючи протягом попередніх 15 років на 4–5 % на рік. Очікується подальше зростання ринку біоцидів. Унаслідок цього ризик селективного впливу на виникнення бактерій, резистентних до антибіотиків, зумовлений утворенням та розповсюдженням резистентних патогенних мікроорганізмів, може зростати. Тому визначення можливих наслідків появи резистентності до антибіотиків бактерій та їх поширення у закладах охорони здоров'я досить актуальне.

З усвідомленням ризиків виникнення ВЛІ та небезпеки, пов'язаної з існуванням резистентних до дії протимікробних препаратів штамів мікроорганізмів, було зосереджено увагу на стандартах гігієни об'єктів довкілля, а також ризиках, зумовлених станом приміщень у лікарнях і застосовуваного медичного обладнання, для пацієнтів та медичних працівників.

Оскільки гігієна лікарняного середовища є дуже важливим епідеміологічним аспектом, її забезпечення має бути першорядним завданням фахівців з питань контролю за інфекціями. Тому на заходи знезараження об'єктів лікарняного середовища щороку витрачаються чималі кошти, які складають значну частину бюджету закладів охорони здоров'я. Однак виникає доречне запитання: а до якої міри ураження антибіотико-резистентними бактеріями пацієнтів у вітчизняних лікарнях пояснюється низьким рівнем дотримання вимог гігієни та незабезпеченням належної чистоти або знезараження медичного обладнання.

Наразі, через відсутність в Україні достовірних даних про масштаби ВЛІ, постійні зміни біологічних вла-

стивостей основних їх збудників та кількості застосованих протимікробних препаратів, неможливо визначити, які саме фактори найбільше сприяють ризику виникнення резистентності до антибіотиків, антисептиків та дезінфектантів.

Ураховуючи здатність до тривалого виживання на об'єктах лікарняного середовища, ризик нозокоміальної передачі пацієнтам резистентних мікроорганізмів – збудників гнійно-запальних інфекцій, постає необхідність вивчення особливостей поширення цих мікроорганізмів, що важливо для розробки та впровадження ефективних заходів. Це сприятиме зменшенню випадків ВЛІ, ризику утворення резистентних штамів бактерій, фінансових витрат, необхідних для лікування післяопераційних інфекцій та збільшення ефективності лікування пацієнтів.

Останніми роками у світі спостерігається зростання резистентності збудників інфекційних хвороб, яка негативно впливає на результат лікування хворих. За даними літератури, до 70 % мікроорганізмів, що спричиняють ВЛІ, нечутливі до дії щонайменше одного антибіотика. Спостерігаються значні коливання резистентності до різних груп та класів антимікробних препаратів.

Збільшення досвіду щодо даних резистентності мікроорганізмів передбачає поліпшення розуміння шляхів передачі та ефективних заходів профілактики хірургічних інфекцій. Лікувально-профілактичні заклади істотно різняться між собою за своїми функціональними та технічними характеристиками. Це вимагає врегулювання заходів з контролю та запобігання розповсюдженню резистентних мікроорганізмів для кожного конкретного закладу охорони здоров'я. Профілактика та контроль за поширенням резистентності збудників ВЛІ у більшості країн світу є національним пріоритетом, де відповідальність за впровадження відповідних заходів бере на себе держава.

Багато країн упроваджують програми епідеміологічного нагляду (ЕН) для моніторингу резистентності до антибіотиків клінічно значимих патогенів. У системи ЕН за резистент-

ністю до антибіотиків є декілька важливих цілей. Серед них: визначення, розуміння та прогноз тенденцій резистентності; виявлення нових механізмів резистентності; розробка, впровадження та моніторинг впливу нових рекомендацій щодо призначення антибіотиків, інфекційного контролю та громадського здоров'я; визначення спалахів ВЛІ, спричинених резистентними мікроорганізмами; використання для виявлення актів біотероризму; визначення потреби в нових антибіотиках та визначення потенційних клітинних цілей для нових препаратів; визначення потреби в нових діагностичних дослідженнях; навчання медиків, пацієнтів та широкого загалу; надання даних для заявок на реєстрацію нових препаратів до відповідних державних органів.

Останнім часом з'явилися патогени, що набули резистентності до антибіотиків, які призначаються зараз, або такі, що мають природну резистентність до цих препаратів, або ж такі, що мають підвищену вірулентність. Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків можуть дати розуміння у сферах, в яких резистентність найбільш поширена або поширюється найшвидше, а також види, які становлять найбільшу загрозу для здоров'я населення. З огляду на потенціал змінності резистентності та мобільність резистентних організмів і детермінантів резистентності, можна легко зрозуміти потребу в здійсненні моніторингу та користь від нього. Доступ до своєчасних і достовірних даних про резистентність до антибіотиків може також допомогти медичним працівникам вибирати тактику щодо призначення антибіотиків.

Усі лабораторії, що проводять дослідження мікроорганізмів на чутливість до протимікробних препаратів, мають щорічно або частіше поширювати дані моніторингу серед усіх медичних фахівців, зокрема лікарів-епідеміологів. Для медичних працівників дані нагляду варто компонувати у вигляді таблиць відповідно до рекомендацій Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS). Місцевий нагляд полягає в постійному спостереженні за тенденціями резистентності до



антибіотиків всіх клінічно та епідеміологічно важливих ізолятів, що досліджуються у лікарні, з наданням результатів медичним працівникам та іншим зацікавленим особам. Центральні та обласні органи управління охорони здоров'я інформують медиків шляхом публікації відповідних звітів.

Чутливість збудників ВЛІ до антибіотиків може коливатися залежно від демографії вибірки пацієнтів, яких обслуговує лабораторія, та від ізолятів, що досліджуються. Дані про резистентність також можуть бути пов'язані з програмами з інфекційного контролю та використання антибіотиків і можуть допомогти у розробці практичних заходів, призначених для боротьби з поширенням резистентності до антибіотиків.

Система ЕН за резистентністю має бути спрямована на своєчасне запобігання, а його ефективність залежить від швидкого поширення отриманої інформації зацікавленим особам для того, щоби вчасно розпочати заходи боротьби. Лабораторії клінічної мікробіології повинні своєчасно повідомляти дані про резистентність до антибіотиків медичним працівникам. Місцеві, регіональні, державні та міжнародні програми нагляду обов'язково мають бути відомі місцевим медикам, оскільки патогенні організми можуть без перешкод пересуватися між лікарнями, країнами та континентами.

Регіональні, державні та міжнародні системи ЕН використовують ізоляти з лікарняних лабораторій та лабораторій клінічної мікробіології, а також з державних лабораторій охорони здоров'я для прогнозування тенденцій розвитку резистентності, яких може не бути в окремих лікарнях, але вони важливі для поінформованості медичних працівників.

На нашу думку, програми ЕН за антибіотикорезистентністю мають бути ретельно продумані, добре підтримуватися, діяти тривалий час та включати в себе послідовну й належну співпрацю лабораторій. Є багато прикладів регіональних, державних та міжнародних систем нагляду в США, Європі та інших частинах світу.

У наявних системах ЕН за резистентністю до антибіотиків часто є недоліки. До них належать відсутність часової шкали при публікації даних у реферованих наукових журналах, недостатність інформації про розмір групи ризику при визначенні релевантності отриманих показників резистентності та включення повторних, помилково ідентифікованих або клонових штамів, які можуть спотворити дані нагляду. Окрім цього, велика кількість програм ЕН концентрується лише на одному або декількох організмах та обмеженому наборі антибіотиків, а також не є постійними.

Рівні резистентності, показані централізованими дослідженнями, можуть залежати від обраних організмів та кількості досліджених штамів. Децентралізовані ж дослідження, навпаки, можуть бути схильні до внутрішньолабораторних помилок дослідження. Репрезентативну картину закладів охорони здоров'я усіх типів може дати багаточасовий моніторинг. Однак наразі до його уваги найчастіше потрапляють лише великі лікарні, внаслідок чого він може показувати завищений рівень резистентності через типи пацієнтів, що в них лікуються. Для тлумачення результатів дослідження, включаючи визначення способу, яким результати можуть бути використані для контролю резистентності та спрощення оптимального використання отриманих даних медичними працівниками, слід брати до уваги вибірку пацієнтів, включену в будь-яке дослідження.

Безпечність та ефективність будь-якого препарату для лікування нозокоміальних інфекцій, викликаних конкретними бактеріальними патогенами, потрібно визначати в добре контрольованих дослідженнях. Режими лікування для пацієнтів з підозрюваними або доведеними інфекціями мають розроблятися з урахуванням симптомів, результатів лабораторних досліджень, а також у контексті відповідних місцевих та більш загальних тенденцій резистентності до антибіотиків.

Контроль за чутливістю до антибіотиків надає медичним працівникам певний (але не повний) обсяг інформації про два (тобто патоген та анти-

біотик) із трьох факторів, важливих для результату лікування. На приборкання інфекції може вплинути велика кількість побічних чинників, лише одним із них є чутливість патогена до обраного (обраних) для лікування антибіотика (антибіотиків) *in vitro*. Для успішного лікування важливим є призначення антибіотика на підставі фармакодинамічних принципів, що прогнозують ефективність, знищення бактерій та запобігання появі резистентності. Можливість спрогнозувати резистентність у окремо взятого пацієнта залежатиме від рівня чутливості до антибіотика у ймовірних патогенів у конкретній лікарні або певному регіоні. Значна кількість менш важливих з клініко-епідеміологічного погляду інфекцій вилікуються без використання антибіотиків.

Важливим для користувачів будь-якої системи ЕН за резистентністю до антибіотиків є той факт, що необ'єктивний відбір зразків може бути пов'язаний з відправкою частини зразків до клінічних лабораторій для діагностики. На збір зразків впливає не лише захворювання, а й інші чинники, наприклад, вік пацієнта. Скажімо, зменшення запитів лікарів на звичайні посіви сечі пацієнтів із гострим циститом можуть змінити спектр ізолятів, включений до даних нагляду.

Слід визнати, що чимало лікарняних лабораторій приймають деякі зразки від пацієнтів поза межами лікарень, але певна кількість зразків прямо залежить від прийнятих у відповідній місцевості практики та інфраструктури, а також джерела зразка; все це впливає на патогени, які вирощуються в лабораторії, ідентифікуються та випробовуються на вразливість до антибіотиків. Крім того, більшість пацієнтів, які приймають антибіотики, не здають зразки на посіви, тому вразливість їхніх ізолятів залишається невідомою.

Резистентність до антибіотиків – динамічне явище, яке є вагомою рушійною силою для промисловості щодо розробки та вдосконалення антибіотиків і залежить від різноманітних факторів, зокрема від поширення певних бактеріальних, вірусних, грибових і паразитарних патогенів



людини. Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків є важливими інструментами для визначення різних категорій резистентності, які зустрічаються в клінічній практиці, яка, в свою чергу, дає цінну інформацію для нових стратегій розробки антибіотиків.

Резистентність до антибіотиків може виникати *de novo* в організмах, резистентність яких до препарату раніше не зустрічалась (наприклад, ванкомицин-резистентні стафілококи), або ж бути епідемічною, тобто виникати внаслідок посилення і поширення раніше відомого фенотипу. Обидва типи резистентності слід брати до уваги та оцінювати при прогнозуванні потреби в антибіотиках майбутнього. Наявні у світі системи ЕН показали, що виникнення та розвиток резистентності нерівномірні для різних організмів, а вперше їй кореляцію з використанням препаратів встановити не можна.

Водночас, регулярні дослідження з ЕН за резистентністю до протимікробних препаратів нададуть корисні дані про тенденції резистентності протягом тривалого часу, що дасть змогу забезпечити наявність у продукту комерційного потенціалу, який відповідав би медичним потребам. Розробник фармацевтичних продуктів отримує цінну інформацію навіть у разі негативних даних спостережень, які допоможуть у прийнятті рішення про відмову від потенційних продуктів, які не мають переваг перед іншими наявними на той час препаратами, або ж від тих, що перестали бути ефективними проти патогенів, на які вони спрямовані, внаслідок зростання резистентності.

Стає очевидно, що ефективність деяких наявних на ринку протимікробних препаратів знижується внаслідок виникнення резистентності в основних патогенів. У бактеріальних патогенів виробився широкий спектр механізмів, які дали їм стійкість до великої кількості різних класів антибіотиків. Наприклад, бактерії можуть набути властивостей дезактивації антибіотика, зміни його дії або активного виведення антибіотика з клітини. Велика кількість патогенів не лише показують резистентність до окремих препаратів, а й у деяких випадках мо-



жуть бути мультирезистентними, що типово визначається як резистентність до трьох або більше класів антибіотиків.

Виникнення резистентності до багатьох антибіотиків, таких як бета-лактамі антибіотики, макроліди, хінолони та ванкомицин, стає важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Різноманітні програми нагляду за резистентністю до антибіотиків виявили проблеми, пов'язані з виникненням резистентності грамположитивних мікроорганізмів. Однією з найзначніших проблем виявився метицилінрезистентний золотистий стафілокок, рівні резистентності якого досягли 60 % в Японії та 40 % у США.

Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків надають вченим важливу інформацію для визначення клінічно важливих ізолятів для відкриття та розробки нових антибіотиків, які обходять наявні механізми резистентності. До великих переваг моніторингу резистентності належить ідентифікація рідкісних або важ-

ливих ізолятів, які слугуватимуть корисними інструментами для скринінгу антибіотиків. Клінічні ізоляти з новітніми фенотипами резистентності будуть корисними в додаткових дослідженнях з метою визначення механізму (механізмів) резистентності, а також слугуватимуть інструментами для створення прототипів нових структур протимікробних препаратів.

Таким чином, системи ЕН за чутливістю збудників ВЛІ до антимікробних препаратів надають не лише цінні дані про резистентність та сфери потреб, а й виявляють ключові ізоляти з клінічно важливими фенотипами, які служать важливим інструментом для пошуку, оцінки та оптимізації заходів, що сприятиме зниженню частоти виникнення ВЛІ в майбутньому. Ймовірно, що дані, отримані у великих наглядних дослідженнях, які проводилися протягом багатьох років, стануть цінною частиною майбутніх моделей передбачення тенденцій резистентності, а також допоможуть підтвердити або спростувати попередні прогнози.