

doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-15-17

Постантибиотиковая эра: человечество теряет контроль над инфекцией

Екатерина Куминова, «Ремедиум»

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам в скором времени может перечеркнуть все завоевания современной хирургии. Даже после успешно проведенной сложнейшей операции с применением высоких технологий пациент может умереть от сепсиса, если весь больничный арсенал антибиотиков окажется бессилем против таких давно известных возбудителей, как кишечная палочка или золотистый стафилококк.

Лет десять назад подобные случаи называли «казуистикой», но сегодня по поводу антибиотикорезистентности бьют в набат врачи во всем мире. На уровне государств принимаются программы и стратегии с крупными бюджетами, направленные на борьбу с внутрибольничной инфекцией. Об этой недооцененной микробиологической угрозе журналистам рассказали ведущие российские врачи, знающие о проблеме из опыта собственной многолетней работы в стационарах.

«В мире ежегодно фиксируется 50 млн случаев сепсиса, а каждая пятая смерть так или иначе связана с гнойно-септическим осложнением», – сообщил главный врач городской клинической больницы №40 ДЗМ и главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Департамента здравоохранения г. Москвы **Денис Проценко**. По его мнению, гнойно-септические осложнения можно считать маркером уровня развития здравоохранения: 85% смертей в странах с низким и средним уровнем финансовых вложений в систему здравоохранения связаны с развитием у пациентов гнойно-септических осложнений и сепсиса.

По словам доктора, в России не ведется целенаправленный статистический учет случаев сепсиса, поэтому говорить о масштабах этой проблемы в нашей стране сложно: в 99,9% случаев сепсис является осложнением, а наша статистика фиксирует основное заболевание и основную причину исхода. Необходимо создание национального регистра сепсиса.

Говоря о сепсисе, трудно обойти опыт, полученный 40-й больницей в Коммунарке. Новые площади старой больницы в момент их запуска были полностью отведены под лечение больных коронавирусной инфекцией. С первых чисел марта там было пролечено почти 8 тыс. пациентов. Анализ показал, что новая клиника очень быстро контаминировалась

пятью хорошо известными возбудителями – клебсиеллой, ацинетобактером, синегнойной и кишечной палочкой, золотистым стафилококком. «Мы проанализировали летальность и установили, что среди умерших были в основном пациенты с внебольничной вирусной пневмонией, в подавляющем большинстве случаев вызванной ковидом, – прокомментировал Д. Проценко. – Среди причин ранней (в первые 72 ч) летальности преобладали тяжелая гипоксемия, тромбоэмболические осложнения (гораздо чаще), а также очень быстрая и тяжелая декомпенсация сопутствующих патологий. Однако подавляющее большинство неблагоприятных исходов – 72% были представлены поздней летальностью. Здесь основной причиной были госпитальные осложнения в виде сепсиса, вызванного суперинфекцией, полиорганная недостаточность. Большею частью это оказались госпитальные инфекции, занесенные из других стационаров, из которых к нам переводили наиболее тяжелых больных. Сейчас у нас практически каждый второй выявленный возбудитель – это клебсиелла со множественной антибиотикоустойчивостью. За три месяца резистентность микробов в количественном и качественном отношении в больнице прогрессировала».

Наладить регистрацию случаев сепсиса необходимо для того, чтобы на основании реальных количественных данных обеспечить

круглосуточный доступ к эффективным антибиотикам для тяжелых больных. Д. Проценко призвал выйти с такой инициативой к властям.

Началом эры антибиотиков принято считать открытие в 1928 г. Александром Флемингом антибактериальных свойств плесневого грибка *Penicillium notatum*. Получение на его основе в 1940 г. английскими учеными Г. Флори и Э. Чейном нового лекарственного препарата пенициллина и организация его промышленного производства в 1943 г. в США произвели революцию в медицине. В 1944 г. массовый выпуск антибиотика начали в СССР. Сегодня в РФ, как и в других странах мира, зарегистрировано уже более 200 антимикробных препаратов, самая большая группа из которых – антибактериальные. Появление совсем недавно препарата прямого действия на вирус гепатита С стало прорывом в лечении этой вирусной инфекции. Антибиотики дали мощный толчок развитию хирургии. А это, в свою очередь, имело значимые последствия для экономики. Об этом рассказал чл.-корр. РАН, ректор Смоленского государственного медицинского университета, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и главный внештатный специалист МЗ РФ по клинической микробиологии и антимикробной резистентности **Роман Козлов**. «Внедрение в клиническую практику

кесарева сечения привело к росту глобального ВВП на 2%. Внедрение в онкологию высокоэффективных препаратов дало еще +1%, замена суставов еще +0,65%, трансплантация органов +0,1%, – отметил профессор. – Но сегодня все эти манипуляции находятся под серьезной угрозой. Если резистентность будет нарастать темпами, которые мы видим, то потери мировой экономики составят примерно 7% мирового ВВП, или более 210 трлн долларов. Ежегодно будет умирать 10 млн человек, и к 2050 г. умрет более 300 млн – это половина населения Евросоюза. В настоящее время от резистентности, по расчетным данным, погибает примерно 700 тыс. человек в год. Таковы подсчеты и прогнозы различных международных источников».

Р. Козлов подчеркнул, что необходимы фундаментальные исследования в области микробиологии, ведь инфекционный ландшафт меняется: если в 40–50-е годы прошлого века преобладали грамположительные микроорганизмы, то в начале 21-го века на первый план вышли грамотрицательные бактерии, приводящие к существенным проблемам в клинической практике. Эволюционирует и сама резистентность – от монорезистентности, нечувствительности к одному классу препаратов до полирезистентности – нечувствительности к нескольким классам антибиотиков и, наконец, к панрезистентности – полной индифферентности.

Это происходит на фоне снижения успехов в разработке новых антибиотиков. Если в 1980-е годы в их создании участвовали 18 крупных фармкомпаний, то к 2011 г. их количество уменьшилось до пяти. По словам Р. Козлова, в последнее время эту тенденцию стараются переломить. Государства, включая Россию, делают все возможное, чтобы фармкомпании возвращались к созданию новых антибиотиков. «Минпромторг подтвердил, что в программе «Фарма-2030» будет особое внимание уделено этой

проблеме. Я надеюсь, что в ближайшие 3–5 лет мы получим как минимум 15–20 новых antimикробных препаратов, в т.ч. и отечественных», – отметил он.

В России два правительственных документа направлены на решение проблемы antimикробной устойчивости: Распоряжение Правительства РФ № 2045р от 25.09.2017 г., утверждающее «Стратегию предупреждения распространения antimикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.», и Распоряжение Правительства РФ № 604р от 30.03.2019 г., определяющее план мероприятий по реализации данной Стратегии до 2024 г. Среди предусмотренных мер – информирование населения, повышение уровня подготовки специалистов, разработка профстандарта специалистов по микробиологии. «Если нам удастся выполнить эту стратегию хотя бы на 75%, то негативное влияние резистентности на качество медицинской помощи будет существенно снижено», – полагает эксперт.

Пневмония, как и сепсис, определяет очень высокую летальность. В России ежегодно регистрируется порядка 600 тыс. случаев пневмонии, однако эту цифру заведующий кафедрой пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и главный внештатный специалист МЗ РФ по пульмонологии **Сергей Авдеев** считает неадекватной по той же причине, что и статистику сепсиса. «Очень часто пневмония становится осложнением основного заболевания, а такие случаи учитываются не всегда. Сегодня есть данные, которые позволяют считать, что в России происходит не менее 1 млн 200 тыс. случаев внебольничной пневмонии в течение года», – отметил он. При этом, по словам специалиста, 60% всех причин септического шока приходится на пневмонию. Среди пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией каждый третий получает септический шок (30%), который вдвое увеличивает риск летального исхода. Это относится и к ковидным больным с тяжелой пневмонией.

«Сепсис – это неотложное состояние, требующее незамедлительной терапии, – подчеркнул С. Авдеев. – Современные рекомендации содержат пять неотложных мероприятий, которые необходимо осуществить в течение одного часа с момента появления пациента с сепсисом, среди них – назначение антибиотиков широкого спектра».

Исследование американских ученых «Сроки раннего применения антибиотиков и госпитальная летальность при сепсисе», опубликованное в марте 2017 г., подтвердило, что чем раньше назначены антибиотики, тем выше шансы благоприятного исхода у таких больных.

«Колонизация пациентов полирезистентными микроорганизмами в стационарах происходит довольно быстро. Но чувствительность возбудителя быстро установить не удастся. На это уходит 2–3 дня, – рассказал профессор кафедры госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов **Сергей Яковлев**. – В реальности время назначения антибиотиков – через трое суток и более. Результат бактериологического анализа врачи получают на второй день, и если нужного антибиотика нет в стационаре, то еще 1–2 дня потребуются, чтобы закупить его». По его словам, сегодня реальная стоимость 10-дневного лечения сепсиса, вызванного клебсиеллой, устойчивой к карбапенемам, составляет 220–307 тыс. рублей, что в 3–4 раза превышает прошлогодний тариф ОМС.

Анализируя случаи из клинической практики, когда антибиотики не смогли спасти пациентов при сепсисе, С. Яковлев выделил один общий фактор – неоднократное в недалеком прошлом применение антибиотиков у этих пациентов по поводу простуды, к чему зачастую приводит доступность их в аптеках и самолечение.

Но попадают антибиотики в организм человека и помимо его собственной воли. Практически

не контролируется их использование в сельском хозяйстве. Применение антибиотиков в агроиндустрии – это один из источников возникновения и распространения полирезистентных штаммов. Необходимость такого контроля предусматривается в «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ».

Заместитель главного врача по терапии Городской клинической больницы №24 г. Москвы и заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов **Сергей Зырянов** считает, что основная проблема – это доступность антибиотиков. Но уже не в смысле свободного отпуска в аптеках, а в смысле наличия новых эффективных препаратов в стационарах.

«Можно сколько угодно говорить о разработке новых препаратов, но если все эти инновации не поступят в реальную практику, то грош им цена. Резистентные грамотрицательные инфекции, с которыми мы в последние годы сталкиваемся, – это общемировая тенденция. Растет число случаев осложненной

интраабдоминальной инфекции, осложненной инфекции мочевыводящих путей, вызванной грамотрицательной мультирезистентной флорой, – отметил доктор. – ВОЗ составила список патогенов, против которых требуется скорейшая разработка новых препаратов». Однако, как подчеркнул С. Зырянов, в России стоимость одного курса нового антибиотика, регистрация которого ожидается в ближайшие 2–3 года и который уже доступен в других странах, может превышать 900 тыс. руб. Благодаря инициативе ФФОМС появилась возможность дополнительно оплачивать терапию пациентов с полирезистентной инфекцией. «В методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи из средств ОМС (№17151/26-1 от 13.12.2019 г.) расширен перечень случаев применения коэффициентов сложности лечения пациентов (КСЛП) и дополнительно введен КСЛП «Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» в размере 1,4–1,8. Теперь на лечение таких больных врачи могут потратить

вдвое больше денег, чем на лечение инфекции, вызванной нерезистентной флорой, – рассказал С. Зырянов. – В планах федерального фонда введение отдельной клинко-статистической группы (КСГ) для оплаты помощи при полирезистентной инфекции».

В государствах всего мира разрабатываются модели возмещения затрат фармкомпаний на создание инновационных жизнеспасующих препаратов, к которым относятся антибиотики. Например, в Англии правительство готово платить фармкомпаниям ежегодную абонентскую плату в размере до 10 млн фунтов стерлингов за разработку нового антибиотика независимо от того, используется он или нет. Российские специалисты надеются, что меры по стимулированию отечественных разработок будут предусмотрены в «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» («Фарма-2030»), проект которой Минпромторг представил на общественное обсуждение в июле 2018 г. и которая продолжает дорабатываться. 



кроме того...

Тезепелумаб обеспечил снижение частоты обострений астмы у широкой популяции пациентов

Компании AstraZeneca и Amgen сообщили о положительных результатах исследования III фазы NAVIGATOR по оценке эффективности нового лекарственного препарата тезепелумаб у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой.

В исследовании NAVIGATOR была достигнута первичная конечная точка оценки эффективности добавления тезепелумаба к поддерживающей терапии БА – статисти-

чески и клинически значимое снижение ежегодной частоты обострений БА в общей популяции пациентов по сравнению с группой плацебо.

В подгруппе пациентов с исходным количеством эозинофилов крови менее 300 клеток/мкл также была достигнута первичная конечная точка – тезепелумаб обеспечил статистически и клинически значимое снижение ежегодной частоты обострений БА. Сопоставимое снижение ежегодной частоты обострений БА наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови менее 150 клеток/мкл.

Тезепелумаб обладает благоприятным профилем безопас-

ности у пациентов с тяжелой БА. Предварительный анализ не показал клинически значимых различий при оценке безопасности между группами тезепелумаба и плацебо.

Тезепелумаб – это первое в своем классе человеческое моноклональное антитело, ингибирующее TSLP, – ключевой эпителиальный цитокин, участвующий во множестве воспалительных каскадов и имеющий важное значение в иницировании и сохранении аллергического, эозинофильного и других типов воспаления дыхательных путей, ассоциированных с тяжелой БА. TSLP высвобождаются в ответ на различные триггеры, связанные

с обострениями БА, в т.ч. на аллергены, вирусы и другие передающиеся воздушным путем частицы. Экспрессия TSLP увеличивается в дыхательных путях у пациентов с БА и коррелирует с тяжестью заболевания. Блокирование TSLP может предотвратить высвобождение провоспалительных цитокинов иммунными клетками, что приведет к предотвращению обострений БА и улучшению контроля заболевания. Тезепелумаб действует на верхнем уровне каскада воспалительных реакций и потенциально может использоваться для лечения широкой популяции пациентов с тяжелой БА независимо от типа воспаления.