

## **Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных**

**А. Н. Панин,**

академик РАН, Всероссийский государственный НИИ контроля,  
стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов  
Москва, Российская Федерация  
E-mail: Aleksaxder1983@gmail.com

**А. А. Комаров,**

профессор РАН, ВГНКИ, Москва, Российская Федерация

**А. В. Куликовский,**

профессор, ВГНКИ, Москва, Российская Федерация

**Д. А. Макаров,**

ВГНКИ, Москва, Российская Федерация

### **Аннотация**

**В** настоящее время проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам, имеющая важное социальное и экономическое значение, является одной из наиболее актуальных как в ветеринарии, так и в медицине. В статье представлен обзор современных мер, направленных на минимизацию распространения устойчивых к антибиотикам бактерий, а также примеры внедрения научно-обоснованных требований применения антибиотиков на национальном, региональном и глобальном уровнях, приведены данные по корреляции эффективности применения антибактериальных препаратов в ветеринарии и животноводстве с антибиотикорезистентностью.

**Ключевые слова:** антибиотики, антибиотикорезистентность, ветеринария, животноводство, зоонозные микроорганизмы.

---

**Veterinary science and zootechnics: *veterinary science***

## **Problem of antimicrobial resistance of zoonotic bacteria**

**A. N. Panin,**

Academician of the Russian Academy of Sciences, All-Russian state Institute of control,  
standardization and certification of veterinary preparations  
Moscow, Russian Federation  
E-mail: Aleksaxder1983@gmail.com

**A. A. Komarov,**

Professor of the Russian Academy of Sciences,  
VGNKI, Moscow, Russian Federation

**A. V. Kulikovskiy,**

Professor, VGNKI, Moscow, Russian Federation

**D. A. Makarov,**  
VGNKI, Moscow, Russian Federation

### Abstract

To date the problem of antimicrobial resistance is one of the most important for public health and has tremendous economical and social significance. Science-based requirements for proper antimicrobials use in medicine and veterinary practices play a crucial role in minimization of resistant microorganisms distribution. The article describes monitoring of resistant zoonotic bacteria and measures against antimicrobial resistance in different countries, with some examples of the most effective programs aimed at limitation of antimicrobials application in veterinary science and animal husbandry.

**Keywords:** antimicrobial resistance, veterinary science, animal husbandry, zoonotic microorganisms.

Антибиотики широко используются в медицине и ветеринарии. Открытые в начале прошлого века (1928 г.), они спасли жизни миллионов людей от инфекционных болезней. Однако уже в 40-х годах появились сообщения об устойчивости некоторых бактерий к воздействию антибиотиков. Инфекции и незначительные травмы, которые можно было эффективно лечить в прошлом на протяжении целого ряда десятилетий, снова оказались опасными и вызывают гибель человека.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость бактерий, в основном возбудителей зоонозных болезней, к антибиотическим лекарственным средствам в настоящее время представляет одну из самых больших угроз человечеству. Только в Европе в 2016 году резистентные микроорганизмы привели к смерти 37 тыс. человек и нанесли финансовые потери в семь млрд евро [1]. Всемирная организация здравоохранения животных (МЭБ), озабоченная стремительным развитием и распространением устойчивости к антибиотикам возбудителей болезней животных, разработала соответствующие рекомендации для ветеринарных служб [3].

По прогнозам Всемирного банка, продолжение развития резистентности к антибиотикам может привести к падению роста валового национального продукта в странах с низким уровнем дохода на 5% и привести к бедности до 28 млн человек в развивающихся странах [7]. В США по результатам, полученным в ходе выполнения программы национального мониторинга, установлено, что

устойчивые к антибиотикам бактерии ежегодно инфицируют более двух миллионов человек, из которых 23 тыс. умирают. Экономические потери в животноводстве, связанные с распространением устойчивых к антибиотикам возбудителей болезней животных составляют около 20 млрд долларов в год [11].

В глобальном масштабе, по данным ВОЗ, общее число случаев инфицирования человека устойчивыми патогенными микроорганизмами в мире неуклонно растёт [2].

Ситуация усугубляется ещё и тем, что резистентные к противомикробным препаратам микроорганизмы распространены повсеместно и их выделяют от человека, животных, из пищевой продукции и различных объектов окружающей среды. Научные данные свидетельствуют о том, что устойчивость к антибиотикам возникает вследствие селективного воздействия антимикробных препаратов на различные структуры микробной клетки. Особую опасность представляет бесконтрольное, необоснованное применение антибиотических средств при выращивании продуктивных животных [20].

Важную роль в появлении и распространении резистентных бактерий играет активное использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста при откорме животных, практикуемое со второй половины прошлого века, и к настоящему времени ставшее неотъемлемой частью интенсивного животноводства во многих странах мира [2, 11].

По данным Европейского медицинского агентства (ЕМА), в 2014 году в 26 странах ЕС было продано только для ветеринарных нужд 8122 тонны антибиотиков разных

классов. Наиболее активно коммерчески реализовывались антибиотики тетрациклинового ряда (~38% от общего количества), пенициллины (~25%), сульфаниламиды (~10%), макролиды (7%) и полимиксины (~6%) [21].

Две трети прогнозируемого прироста потребления ветеринарных препаратов в животноводстве объясняется увеличением количества продуктивных животных на планете, причем для трети из них используют интенсивные методы выращивания и откорма. В итоге, по прогнозу ВОЗ, уже к 2050 г. это может привести к дальнейшему распространению и увеличению числа резистентных к антибиотикам возбудителей болезней человека и гибели миллионов людей (рис.1).

Для предотвращения подобной ситуации в странах Евросоюза (ЕС), США, странах Карибского бассейна, Кении, Южной Кореи, Индии, Таиланде и других осуществляются национальные программы по контролю АМР.

В 28 странах ЕС проводится ежегодный анализ результатов изучения зоонозных и индикаторных микроорганизмов, выделенных от человека, животных и пищевых продуктов. Эти данные анализируются Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA) и Европейским центром по предотвращению и борьбе с заболеваниями (ECDC) и издаются в виде ежегодного отчёта.

В отчете за 2015 год [14] представлены результаты изучения резистентности к различным антибиотикам сальмонелл, кампилобактера, кишечной палочки и золотистого стафилококка. Установлен высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину и тетрациклину

У кампилобактерий, выделенных от откормочных свиней, резистентность к критически важным для медицины антибиотикам у бактерий, выделяемых от людей и животных, выявлялась достаточно редко.

Система государственного антимикробного надзора за микробной устойчивостью (СНМАУ) функционирует в США в течение многих лет (с 1996 г.) и систематически публикует консолидированный отчет по устойчивым к антибиотикам возбудителям пищевых инфекций (сальмонеллы, эшерихии, энтерококки, кампилобактерии), изолированным от человека, из мяса и животных в процессе убоя. Отчет фокусируется на наиболее актуальных для страны зоонозных патогенных бактериях, возбудителях пищевых инфекций, которые демонстрируют множественную устойчивость к антибиотикам (устойчивость к 3 или более классам антибиотиков) [16].

Существующая система основана на сотрудничестве Минздрава США, Центра

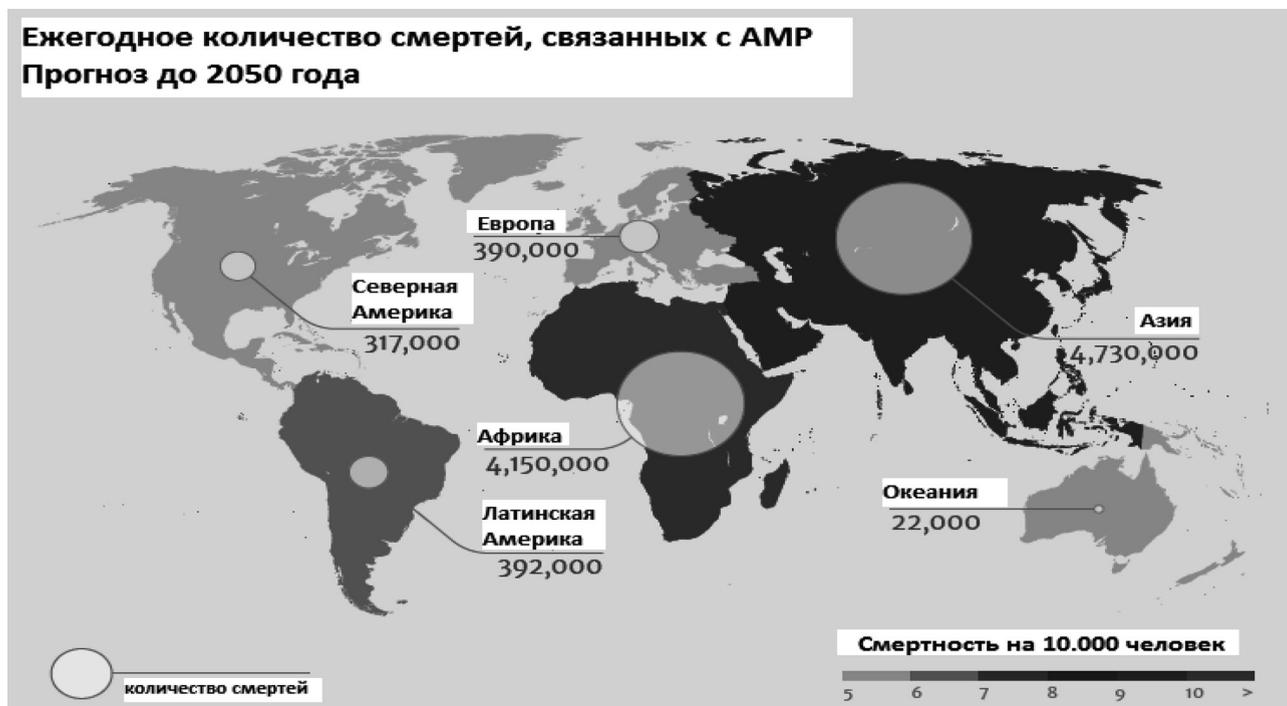


Рис. 1. АМР – антибиотикоустойчивость

(института) по борьбе и профилактике болезней и Министерства сельского хозяйства, которые курируют вопросы, связанные с устойчивостью к антибиотикам возбудителей пищевых инфекций.

По данным СНМАУ за 2014 год около 80% микробных изолятов, полученных от человека, не были резистентными ни к одному из испытанных антибиотиков, что является относительно стабильным показателем за последние 10 лет. Устойчивость изолятов сальмонелл к трем критически важным препаратам (ceftriaxone, azithromycin, ciprofloxacin) оставалась ниже 3%. В отчете высказана озабоченность снижением чувствительности сальмонелл к ципрофлоксацину (S. Dublin), выделенных от человека и крупного рогатого скота в 2003 году. Данный серовар достаточно редко инфицирует людей, но течение заболевания довольно тяжелое.

Высокие и все еще продолжающие расти уровни устойчивости к ципрофлоксацину были установлены у *Campylobacter jejuni*, выделенного от человека (26,7% резистентных изолятов), из мяса цыплят (28%), и *Campylobacter coli* (35%) – от изолятов человека.

В Российской Федерации в 2010–2015 годах Всероссийским центром качества и стандартизации кормов и лекарственных средств для животных (ФГБУ «ВГНКИ») были проведены сравнительные исследования резистентности 200 штаммов сальмонелл, отобранных в коллекцию микроорганизмов в период с 1948 по 2009 год и 108 культур сальмонелл, поступивших в лабораторию из различных регионов страны в период с 2010 по 2012 год [4].

Сальмонеллы были выделены из пищевых продуктов, кормов и биоматериалов животных. В результате исследований установлено, что среди сальмонелл, выделенных в 2009–2012 гг., количество изолятов, устойчивых к ампициллину, доксициклину и стрептомицину, было в два раза выше, чем среди сальмонелл, полученных до 2000 г. Кроме того, значительно возросло количество сальмонелл, имеющих устойчивость к ципрофлоксацину (в 3,9 раза) и норфлоксацину (в 5,6 раз). Многократное повышение доли изолятов, устойчивых к фторхинолонам, вызывает особую озабоченность, поскольку данная группа антибиотиков относится к критически важным

для медицины антибиотикам, являющимися препаратами «последней надежды».

Результаты исследований подтверждают актуальность проблемы антибиотикорезистентности в ветеринарной сфере для нашей страны.

Меры, связанные с контролем применения антибиотиков в животноводстве и ветеринарии разных стран, имеют много общего и включают:

- организацию мониторинга резистентных бактерий и использование антибиотиков в животноводстве,

- гармонизацию национальных методов определения чувствительности к антибиотикам с международными методами,

- координацию сотрудничества и совместных усилий на национальном, региональном и глобальном уровнях различных ведомств, вовлеченных в данную проблему,

- укрепление законодательной базы в отношении применения антибиотиков в животноводстве, правил регистрации ветеринарных антибиотиков и других,

- снижение уровня применения в ветеринарии антибиотиков, выраженное в конкретных численных значениях их целевых уровней (например, снизить общее использование на 20%),

- снижение уровня использования антибиотиков, в первую очередь критически важных для медицины, включая цефалоспорины 3-го–4-го поколений и фторхинолоны,

- издание руководств, инструкций и других информационных материалов по результатам мониторинга антибиотиков в ветеринарии, доступных не только специалистам, но и широким слоям населения.

Главным компонентом национальных программ является организация и проведение мониторинга распространения устойчивых к антибиотикам бактерий. Очевидно, что сбор и анализ данных мониторинга по выделению устойчивых бактерий из различных источников – человека, животных, объектов окружающей среды, продукции животного происхождения – трудно переоценить. Без них невозможно представить объективную картину, связанную с устойчивыми бактериями, просчитать экономический ущерб, наносимый ими, риски распространения особо вирулентных штаммов, для человека и животных,

разработать и оценить эффективность научно-обоснованных программ по минимизации распространения устойчивых бактерий в первичных звеньях пищевой цепи.

В настоящее время программы мониторинга за распространением устойчивых бактерий проводятся в большинстве развитых стран. Так, во Франции в 2011 году Министерством сельского хозяйства был принят план – «Ecoantibio», рассчитанный до 2017 года включительно. Бюджет плана составляет 2 млн евро в год. В результате внедрения плановых мер было снижено ветеринарное применение цефалоспоринов 3–4-го поколения на 28%, при этом на 85% – в свиноводстве, фторхинолонов – на 24% (в целом по ветеринарии) [18].

В Бельгии разработана и действует с 2016 года. Национальная программа мониторинга продажи антибиотиков и специальный Центр по экспертизе применения антимикробных средств в ветеринарии и антимикробной резистентности (AMCRA). Главной целью национальной программы к 2020 году – 50% снижение применения антибиотиков в ветеринарии и полный отказ от применения антибиотиков для профилактики или откорма животных. В феврале 2017 года в Бельгии была введена обязательная регистрация применения антибактериальных средств, используемых для свиней, кур-несушек, цыплят-бройлеров и телят на откорме, с целью получения более точных данных об объёмах применения антибактериальных средств в ветеринарии [8].

В Нидерландах в 2015 году добились снижения общего применения антибиотиков на 58% и крайне низкого уровня применения фторхинолонов и цефалоспоринов [17].

В Испании разработан и действует Национальный план по борьбе с антибиотикорезистентностью, в реализации которого принимают участие представители 6 министерств (здравоохранения, сельского хозяйства, образования, экономики, внутренних дел и обороны) и все автономные регионы страны. План предполагает налаживание тесного взаимодействия между всеми указанными секторами экономики [6].

В Дании усилия страны по борьбе с проблемой базируются на результатах многочисленных научных исследований по резистентности бактерий и тесно связаны с

квалифицированным ветеринарным использованием антибиотиков. В настоящее время в стране применяют антибиотики по назначению ветеринара и их запрещено выписывать для профилактических целей [5].

Фторхинолоны используют в Дании только в качестве антибиотиков «последней надежды», при этом необходимо документальное подтверждение такой необходимости. Использование критически важных для медицины фторхинолонов запрещено с 2002 года [15].

План по борьбе с АМП есть у Китая, который основан на принципе «Единое здоровье» – неразрывной связи здравоохранения человека и здоровья животных. В сфере ветеринарии происходит усиление надзора за применением антибиотиков, осуществляются перепроверки оценки риска ряда антимикробных средств и прекращается использование препаратов особого риска. В стране введен запрет на применение колистина в качестве кормовой добавки, планируется запрет или ограничение на использование в животноводстве ряда критически важных для медицины фторхинолонов и других групп антибиотиков [13].

В рамках Национального плана по борьбе с антимикробной резистентностью Министерство здравоохранения США подготовило специальное руководство для компаний, производящих лекарственные препараты для животных, согласно которому они должны изменить маркировку антимикробных ветеринарных препаратов, применяемых с кормом или водой, для производства которых используют антибиотики, важные для медицины.

Большинство стран (Франция, Дания, Нидерланды, Германия, Бельгия, Испания, Китай, США и другие) строят свою стратегию антимикробной безопасности на том, что применение (АМП) в животноводстве является ключевым фактором появления резистентных микроорганизмов в хозяйствах, а ограничение ветеринарного применения антибиотиков приводит к снижению резистентности.

Так, запрет на ветеринарное использование авиламицина, эритромицина, ванкомицина, виргиниамицина и тилозина, утановленный в Дании в 90-е годы уже через несколько лет привёл к многократному снижению резистентности выделяемых от

птицы и свиней энтерококков. Запрет на авопарцин в 1995 году привёл к снижению процента устойчивых к гликопептидам изолятов *E. faecium*, выделенных из бройлеров, с 72,7% в 1995 до 5,8% в 2000. Напротив, увеличение применения антибиотиков коррелировало с увеличением доли резистентных к ним микроорганизмов [5].

Подобная тенденция была зафиксирована и в Нидерландах, где в 2015 году снизили общее применение антибиотиков на 58% при крайне низком уровне применения фторхинолонов и цефалоспоринов. В результате не было достигнуто снижения уровня резистентности патогенных бактерий на 22%. Общее уменьшение использования антибиотиков более чётко коррелировало со снижением АМР, чем классо-специфическое [17].

В Бельгии (2013 г.) провели ретроспективное исследование отчётов и материалов из 7 стран Европы по объёмам применения ветеринарных антимикробных средств и распространённости резистентных изолятов *E. coli*, выделяемых от животных. Методами статистического анализа было показано наличие чёткой корреляции между ростом применения антимикробных средств в животноводстве и увеличением антимикробной резистентности бактерий. Корреляция была установлена для фторхинолонов, амфениколов, цефалоспоринов третьего поколения и сульфаниламидов, аминопенициллинов, стрептомицина и гентамицина, тетрациклина [12].

В Германии было показано, что резистентность в молочных стадах КРС, выращенных на «органических» фермах (где не применяют антибиотики), значительно ниже, чем на фермах традиционного типа. Так, если в первом случае (на органических фермах), наблюдалась устойчивость только к старым и широко распространённым антибиотикам, то во втором – к широкому спектру антимикробных средств [9].

Появляющиеся на фермах резистентные зоонозные микроорганизмы могут заражать человека тремя основными способами: через продукты питания, при контактах с животными (в группе риска ветеринары и животноводы) и через окружающую среду.

Проведённые исследования показали, что в случае с метициллин-резистентным

стафилококком, 3,4% всех выделенных у людей штаммов имели происхождение от животных с ферм. Активное заражение людей может осуществляться в хозяйствах эмерджентными патогенными микроорганизмами с бета-лактамазами расширенного спектра [10].

Устойчивость к колистину – одному из важнейших антибиотиков «последней надежды» – была впервые выявлена в Китае, где антибиотик имеет широчайшее применение в качестве стимулятора роста в животноводстве. В медицине колистин в Китае не применяют. Несмотря на это, в 2017 году в больницах двух крупных городов Китая была выделена кишечная палочка, устойчивая к колистину [23].

Треть изолятов кишечной палочки, выделенных в Китае на фермах, из животноводческой продукции и розничной сети оказались устойчивыми к карбапенемам (другому классу критически важных для медицины антибиотиков), а четверть – к колистину. Кроме того, устойчивые к колистину бактерии выделяли от мух и экскрементов птицы и собак на птицефермах.

Устойчивость бактерий, изолированных в больницах и на фермах, определялась одними и теми же генетическими детерминантами, поэтому учёные пришли к выводу, что устойчивые к колистину бактерии возникают в птицеводческом секторе, а затем попадают в окружающую среду. Перенос микроорганизмов мухами – один из наиболее вероятных путей заноса резистентных бактерий с ферм в больницы [24].

Помимо прямого попадания резистентных бактерий с ферм в организм человека, важным фактором передачи устойчивости является горизонтальный перенос генов. Всё больше научных исследований говорит о том, что в этом процессе определенную роль играют не только гены устойчивости, обнаруживаемые у клинических патогенов, но и общая совокупность патогенных, комменсальных и свободно живущих бактерий, бактериофагов и мобильных генетических элементов. Все они являются резервуаром резистентности, так называемой «резистомой», из которой клинические патогены могут получать гены устойчивости путём горизонтального переноса.

Для некоторых клинически значимых генов резистентности была показана передача их патогенным микроорганизмам от комменсальных и свободно живущих бактерий. Основным механизмом переноса генетического материала является конъюгация. Кроме того, в последнее время появились сведениями о том, что механизмы трансформации и трансдукции играют более существенную роль, чем считалось ранее [22].

Однако, несмотря на многочисленные исследования устойчивых к антибиотикам микроорганизмов и изучение механизма возникновения устойчивости к антибиотикам, проводимые во многих странах мира, достижения в профилактике и распространении этих бактерий, особенно среди животных, незначительны.

Сложившаяся ситуация объясняется тем, что во многих странах мира, включая Российскую Федерацию, до сих пор отсутствуют национальные программы по мониторингу и контролю устойчивых к антибиотикам возбудителей болезней, гармонизированные с международными требованиями Всемирной организации здравоохранения животных (МЭБ). Организация и проведение мониторинга и контроля антибиотикорезистентности микроорганизмов, попавших в пищевую цепь, является одной из самых важных задач как ветеринарной, так и медицинской службы любой страны.

### Литература

1. ВОЗ, Европейское Бюро, Всемирная неделя правильного использования антибиотиков. М., 2016.
2. Информационный бюллетень ВОЗ: спецвыпуск. Ноябрь 2016.
3. Кодекс здоровья животных. МЭБ, 2016.
4. Ленёв С. В. и др. Изучение антибиотикорезистентности сальмонелл. Отчёт о научной работе. ФГБУ «ВГНКИ», 2015.
5. Aarestrup et al. Antimicrobial and Chemotherapy. 2001. July. 45(7). P. 2054–2059.
6. Antonio Lopez, 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals, 2015.
7. Banque Mondiale, Press-releas. 18.09.2016.
8. Benedicte Callens, 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals. 2015. P. 30.

9. Bernd-Alois Tenhagen. Abstracts. 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals, 2015.
10. Bernd-Alois Tenhagen. Personal contacts, Epid. Bull. 31/2015.
11. Center for Disease Control and Prevention. Antibiotics Resistance Threats in the USA, 2013.
12. Chantziaras et al. J Antimicrob Chemother. 2014 Mar; 69(3). P. 827–834.
13. Dengpan Bu. 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals, 2015.
14. EFSA and ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015.
15. Elisabeth Okholm Nielsen. 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals. 2015. P. 32.
16. FDA releases 2014 NARMS integrated Report. 2016. November 18.
17. Hetty van Beers-Schreurs. 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals, 2015.
18. Jean-Pierre Orand. 4th International Conference on Responsible Use of Antibiotics in Animals, 2015.
19. Lord Jim O'Neil. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
20. Schwarz et al. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. Vet Dermatol. 2017.
21. The fifth ESVAC report, 2014.
22. von Wintersdorff et al. Front Microbiol. 2016. Feb 19. No. 7. P. 173.
23. Wang et al. Lancet Infect Dis. 2017. Jan 27. PII: S1473-3099(16)30527-8.
24. Wang et al. Nat Microbiol. 2017. Feb 6. No. 2. P. 16260.

### References

1. The world health organization, European Office, world week of appropriate antibiotic use (2016).
2. Newsletter who: special edition. Nov. 2016.
3. The code of animal health. OIE (2016).
4. Lenev S. V. (2015) Study of antibiotic resistance of Salmonella. The report on research work.