

Анализ проблемы антибиотикорезистентности

*М. А. МАЙСТРЕНКО, Е. Н. ЯКУШЕВА, Д. С. ТИТОВ

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Analysis of The Antibiotic Resistance Problem

*MARINA A. MAISTRENKO, ELENA N. YAKUSHEVA, DMITRY S. TITOV

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

Резюме

Антибиотикорезистентность — это глобальная проблема здравоохранения всего мира. Для её решения требуются согласованные усилия в масштабах мирового сотрудничества. Во многих странах действуют программы, направленные на предупреждение развития антибиотикорезистентности, а также на стимулирование разработки новых лекарственных препаратов с противомикробной активностью. В период пандемии COVID-19 возросло применение антибактериальных препаратов, в том числе ненадлежащее, что может способствовать росту антибиотикорезистентности. Целью настоящего исследования являлось изучение мероприятий, направленных на борьбу с растущей антибиотикорезистентностью в мире, анализ рынка противомикробных препаратов Российской Федерации, а также сбор и обработка информации об антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания, развивающиеся на фоне COVID-19. Проведён анализ государственного реестра Российской Федерации по антибактериальным препаратам. Выполнена математико-статистическая обработка антибиотикорезистентности, согласно данным Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями для *Klebsiella pneumoniae* в отношении фторхинолонов, аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения, а также комбинированной устойчивости к данным антибактериальным препаратам за последние шестнадцать лет.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; антибактериальные лекарственные препараты

Для цитирования: Майстренко М. А., Якушева Е. Н., Титов Д. С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 39–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.

Abstract

Antibiotic resistance is a global health problem. Its solution requires concerted efforts on the scale of global cooperation. Programs to prevent the development of antibiotic resistance, as well as to stimulate the development of new drugs with antimicrobial activity are implemented in a lot of countries. The use of antibacterial drugs, including inappropriate use, has increased during the COVID-19 pandemic, which may contribute to the growth of antibiotic resistance. The aim of this study is to assess the measures aimed at combating the growing antibiotic resistance in the world, analyze the market of antimicrobial drugs in the Russian Federation, as well as collect and process information on the antibiotic resistance of microorganisms that cause infectious diseases that develop against the backdrop of COVID-19. The analysis of the state register of the Russian Federation for antibacterial drugs was carried out. Mathematical and statistical processing of antibiotic resistance was performed according to the data of the European Surveillance Atlas of Infectious Diseases for *Klebsiella pneumoniae* in relation to fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins, as well as combined resistance to these antibacterial drugs over the past sixteen years.

Keywords: antibiotic resistance; antibacterial drugs

For citation: Maistrenko M. A., Yakusheva E. N., Titov D. S. Analysis of the antibiotic resistance problem. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (5–6): 39–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.

Актуальность

Антибиотикорезистентность — глобальная проблема современной медицины. Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) возникает, когда микроорганизмы развивают механизмы, позволяющие им защищаться от воздействия химиотерапевтических препаратов.

Частным случаем устойчивости к противомикробным препаратам является антибиотикорезистентность — устойчивость бактерий к антибактериальным лекарственным средствам.

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным лекарственным препаратам может быть природной и приобретённой. Истинная природная устойчивость характеризуется отсут-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Маяковского, д. 105, РязГМУ, г. Рязань, Россия, 390000.
E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 105 Mayakovskogo st., Ryazan State Medical University, Ryazan, 390000 Russia.
E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

ствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Под приобретённой устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретённую устойчивость. Появление у бактерий приобретённой резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов [1].

Биохимические механизмы устойчивости бактерий к противомикробным лекарственным препаратам возможны за счёт:

- модификации мишени для лекарственного препарата;
- инактивации антибиотика;
- эффлюкса антибиотика из микробной клетки;
- нарушения проницаемости внешних структур микробной клетки;
- формирования метаболического «шунта» [1].

Приобретённая антибиотикорезистентность представляет собой всё более серьёзную угрозу для общественного здоровья во всём мире.

Для здравоохранения повсеместный рост антибиотикорезистентности означает, что:

- стандартные методы лечения инфекционных заболеваний больше не будут эффективно работать;
- течение инфекционных заболеваний будет тяжелее, а контролировать заболевание сложнее;
- повышается риск распространения инфекционных заболеваний;
- увеличиваются продолжительность заболевания и пребывание в стационаре, что влечёт за собой дополнительные экономические и социальные издержки;
- возрастает риск летальных исходов (в ряде случаев риск летальных исходов возрастает в два раза по сравнению с инфекционными заболеваниями, вызванными неустойчивыми бактериями).

Проблема антибиотикорезистентности требует согласованных усилий на местном, региональном и национальном уровнях, а также тес-

ного международного сотрудничества. Обеспечение разумного использования противомикробных препаратов является ключевым элементом в эффективном ответе на устойчивость микроорганизмов, поскольку нерациональное использование противомикробных препаратов способствует появлению и отбору устойчивых штаммов бактерий. В Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, а также в Европейском стратегическом плане действий ВОЗ по проблеме устойчивости к антибиотикам подчёркивается важность наблюдения за потреблением антибиотиков для выявления их нерационального использования [2]. 30 апреля 2014 г. ВОЗ впервые в своём докладе рассматривала проблемы устойчивости к антибиотикам на глобальном уровне. Глобальный план действий по решению растущей проблемы устойчивости к антибиотикам и другим противомикробным препаратам был одобрен на шестьдесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г. [3].

Данные об устойчивости отдельных видов микроорганизмов приведены на официальных сайтах ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)). Так, например, показатель устойчивости к ципрофлоксацину в 33 представивших данные странах варьируется от 8,4 до 92,9% [4].

Пенициллин был впервые применён в 1941 г., а пенициллиноустойчивый золотистый стафилококк появился уже в 1942 г., пенициллиноустойчивый *Streptococcus pneumoniae* — 1967 г., *Neisseria gonorrhoeae*, продуцирующая пенициллиназу — 1976 г. Цефалоспорины широкого спектра действия (цефотаксим) были созданы в 1980 г., а спустя всего 3 года в 1983 г. появилась *Escherichia coli*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра действия. Устойчивая к цефтазидиму-авибактаму *Klebsiella pneumoniae* появилась в тот же год, что и сам препарат — 2015 г. [5]. Однако не во всех случаях антибиотикорезистентность развивается так быстро, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу, устойчивая к имипенему появилась через 11 лет (в 1996 г.) после открытия препарата (в 1985 г.), ципрофлоксацинорезистентная *Neisseria gonorrhoeae* возникла спустя 20 лет (в 2007 г.) после создания препарата (в 1987 г.), устойчивая к азитромицину *Neisseria gonorrhoeae* появилась только спустя 31 год после появления препарата (1980 г.) [5].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным 5,9% штаммов *S. pneumoniae* относятся к категории резистентных к пенициллину, 14,3% резистентны к ампициллину, устойчивость к цефтриаксону выявлена у 5,4%, резистентны к эритромицину, кларитромицину, азитромицину

24,3, 28,5 и 31%, соответственно, уровень резистентности к тетрациклинам составляет 33,1% [6].

Инициативы, направленные на борьбу с ростом антибиотикорезистентности. С 2011 г. в 90 стационарах Российской Федерации действует программа «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ). СКАТ — это комплекс необходимых для стационара мероприятий по оптимизации использования антимикробных препаратов, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Он представлен в клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения антимикробных препаратов в стационарах Российской Федерации. Целями СКАТ являются: оптимизация применения антимикробных препаратов в стационарах (а именно стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности), а также сдерживание антибиотикорезистентности, включающее в себя уменьшение использования антибиотиков и замена антибиотиков, способствующих селекции резистентных микроорганизмов [7].

В рамках государственного задания 2015 г. была начата разработка онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (Карты антибиотикорезистентности России (AMRmap)), целью которой является анализ и визуализация данных антибиотикорезистентности. AMRmap — это онлайн-платформа, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам. База данных AMRmap регулярно пополняется и обновляется в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 45 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997–2019 гг., тестирование которых проводилось в центральной лаборатории НИИАХ. Категории чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам определяются в соответствии с действующими рекомендациями The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) и Российскими клиническими рекомендациями [8–10]. Однако, к сожалению, на сегодняшний день в базе данных AMRmap не для всех субъектов Российской Федерации представлена исчерпывающая информация.

В 2017 г. Минздрав России разработал и внёс в Правительство Российской Федерации Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. [11].

Несмотря на рост антибиотикорезистентности, сокращения применения антибактериальных препаратов в мире не наблюдается. В исследовании «Изменения в потреблении противомикробных препаратов в Европейском регионе, 2014–2018 гг. ESAC-Net и Европейское региональное бюро ВОЗ» представлены данные общего потребления антибактериальных средств для системного применения (АТС J01), выраженные в установленных суточных дозах (defined daily dose (DDD)) на 1000 жителей в день, по фармакологическим подгруппам в 2018 г. Среди стран, предоставивших информацию, страной, где потребление (суточной дозы на 1000 населения) парентеральных антимикробных препаратов является максимальным, стала Греция. Минимальное потребление у Азербайджана. Российская Федерация (РФ) находится на 35-м месте по количеству применяемых антибиотиков [12].

В настоящее время мониторинг устойчивости к антибиотикам и передачу соответствующих данных осуществляет рекордное количество стран, что знаменует важный шаг вперёд в глобальной борьбе с антибиотикорезистентностью [13]. Однако коронавирусная инфекция 2019 г. (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) и охватившая весь мир, негативно отразилась на проблеме антибиотикорезистентности. Во время пандемии COVID-19 развитие устойчивости к антибиотикам может значительно ускориться, к сожалению, в том числе из-за их нерационального применения.

Используя данные объёма государственных закупок лекарств, отражённых в Едином структурированном справочнике-каталоге лекарственных препаратов (ЕСКЛП), можно проследить тенденцию роста объёма закупок в денежном выражении некоторых антибактериальных препаратов, которые применялись для лечения присоединённых бактериальных инфекций в разгар пандемии COVID-19. В качестве примера были рассмотрены: цефтриаксон, амоксициллин и азитромицин (рис. 1). В сравнении 2019 г. и 2020 г. по всем МНН произошёл значительный рост объёма закупок (в денежном выражении) антибактериальных препаратов (на 92% выросли закупки амоксициллина, на 256% — цефтриаксона и на 742% азитромицина). В интервале 2020–2021 гг. самый большой прирост закупок наблюдался у цефтриаксона (133%), что в денежном выражении составило 1 858 492 392,46 руб. В сравнении 2021 г. и 2022 г. наблюдается спад уровня закупок, по азитромицину и амоксициллину: стоимость государственных закупок практически вернулась к «доковидному» уровню [14].

Однако, согласно данным Национального института передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), сопутствующие бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19 встречаются реже, чем в 10% случаев, а неоправданное применение антибиотиков ведёт к росту антимикробной резистентности, к риску псевдомембранозного колита, связанного с антибиотик-ассоциированной инфекцией *Clostridioides difficile* [15].

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по применению антибактериальных препаратов для стартовой терапии COVID-19 для пациентов с поражением нижних дыхательных путей, на первых этапах временные методические рекомендации (версия от 01.05.2020) включали в себя амоксициллин-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, линезолид. Азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином входил в этиотропную терапию заболевания. Однако уже в 10 версии рекомендаций (от 08.02.2021) отсутствуют антибактериальные препараты при этиотропной терапии. А антибактериальная терапия осуществляется только в случае подтверждённого присоединения бактериальной инфекции со следующих препаратов — амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III поколения, макролиды [16, 17].

Крупнейшие организации по охране здоровья всего мира продолжают поднимать тему опасности развития антибиотикорезистентности, особенно в последствиях COVID-19. Многие из этих организаций разработали стратегии поощрения разработчиков новых антибиотиков. Так, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) в качестве одного из механизмов стимулирования создания новых антибиотиков рассматривает предоставление экономических стимулов разработчикам. В качестве примера может выступать программа, специально разработанная для антибактериальных и противогрибковых препаратов, предназначенных для лечения серьёзных или опасных для жизни инфекций (Qualified infectious disease product — QIDP). Препараты, регистрируемые в рамках данной программы, получают приоритетный статус. Кроме того, после одобрения им предоставляется пятилетнее продление срока действия исключительных прав [18]. Вероятно, существующие на сегодняшний день механизмы стимуляции разработки новых противомикробных препаратов недостаточны, так как FDA продолжает вести поиск дополнительных стимулов. В настоящее время обсуждается возможность изменения

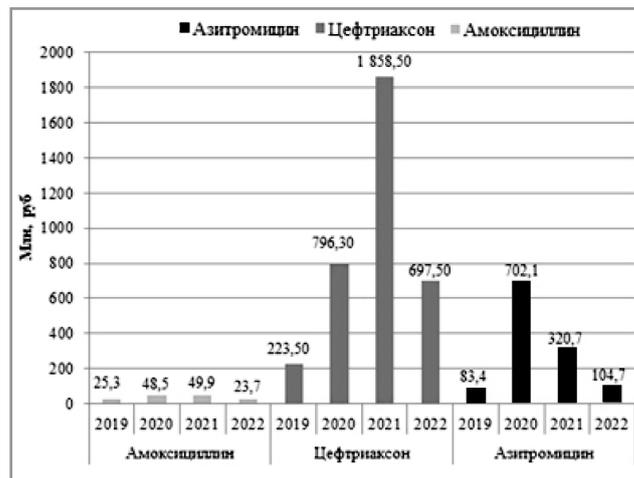


Рис. 1. Государственная закупка антибактериальных препаратов в РФ с 2019 по 2022 гг. (в денежном выражении).

Fig. 1. State procurement of antibacterial drugs in the Russian Federation from 2019 to 2022 (in monetary terms).

модели возмещения стоимости ряда новых противомикробных препаратов, которые отвечают важнейшим потребностям общественного здравоохранения (обладают эффективностью против опасных инфекций, устойчивых к нескольким противомикробным лекарственным средствам). Рассматривается инициатива перехода от возмещения стоимости лекарств на модель лицензирования, при которой клиники, назначающие данные лекарственные препараты, будут выплачивать фиксированный лицензионный сбор за доступ к препарату, получая право использовать определённое количество доз. Также FDA одобрило программу применения антибиотиков для ограниченного контингента пациентов Limited Population Antibacterial Drug (LPAD), а также меры, направленные на разумное использование антибиотиков в учреждениях здравоохранения и сельском хозяйстве [18]. На наш взгляд часть описанных выше механизмов, предлагаемых FDA, при недостаточной проработке регуляторных механизмов могут спровоцировать социальное неравенство и разобщение разных социальных слоёв граждан в отношении реализации их прав на оказание качественной медицинской помощи на современном научно-техническом уровне.

Несмотря на все принимаемые регуляторами разных стран меры по борьбе с антибиотикорезистентностью, в начале 2020 г. на официальном сайте Организации объединённых наций (ООН) появились сведения о сокращении финансирования частными компаниями разработки новых антибиотиков из-за отсутствия прорыва в данной области [19].

Для решения проблемы финансирования и изыскания источников инвестиций для разра-

ботки новых антибиотиков ВОЗ и некоммерческой организацией по исследованию и разработке лекарств — Инициатива «Лекарства от забытых болезней» (DND i) было организовано «Глобальное партнёрство по исследованиям и разработкам антибиотиков» (The Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)) с целью создания инновационных лекарственных препаратов. Кроме того, ВОЗ тесно сотрудничает с другими некоммерческими финансовыми партнёрами, такими как Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X), стимулируя исследования в области антибактериальных препаратов [19]. Ещё одна новая важная инициатива — создание фонда по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Данное партнёрство реализовано коалицией фармацевтических компаний, благотворительных организаций, Европейского инвестиционного банка при поддержке ВОЗ, целью которого является повышение эффективности и ускорение разработки антибиотиков за счёт увеличения объёма глобального совместного финансирования. Ожидается, что фонд будет играть важную роль в обеспечении необходимого объёма финансирования разработок наиболее инновационных и перспективных продуктов [19].

Материал и методы

В работе использовались методы сравнительного анализа, агрегирования данных, математико-статистической обработки с использованием программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AX003J115213FAACD-X), GraphPad-Prism 9.0 и офисного пакета «Microsoft Office XP».

Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для оценки показателей, распределение которых отличалось от нормального (непараметрические данные), применяли критерий Фридмана. В качестве метода множественных сравнений использовали критерий Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для целей описательной статистики рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (Iq; uq).

Информационную базу исследования составили данные антибиотикорезистентности (в %) Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями с 2005 г. по 2020 г. Объём выборки для каждой серии составил $n=30$ (Австрия, Бельгия, Болгария, Хорватия, Кипр, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Объединённое Королевство) [20].

Результаты и обсуждение

Структура фармацевтического рынка Российской Федерации с учётом времени создания препаратов. Анализ фармацевтического рынка Российской Федерации, выполненный по 74 международным непатентованным наименованиям (МНН) антибактериальных лекарственных препаратов и их комбинациям (более 750 торговых наименований) согласно данным государственного реестра РФ [21], а также информации базы данных PubMed («возраст» действующего вещества был рассчитан исходя из первого упоминания о нём в базе данных PubMed) показал, что наиболее эффективным с точки зрения времени создания новых фармакологически активных веществ, обладающих антибактериальной активностью (рис. 2) и новых антибактериальных лекарственных препаратов, в том числе комбинированных (рис. 3), стал период 1981–1990 гг.

Анализ изменений антибиотикорезистентности в странах Европы с течением времени. Исследование изменений антибиотикорезистентности с течением времени использования было выполнено на примере микроорганизма *Klebsiella pneumoniae*, по данным Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями. Согласно сведениям ВОЗ, данный возбудитель входит в список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» [22], а также является одним из возбудителей бактериальных коинфекций при COVID-19 [23]. Уровень антибиотикорезистентности изучался в отношении фторхинолонов, аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения и устойчивость к комбина-



Рис. 2. Количество новых антибиотиков (в том числе ингибиторозащищённых) на Российском фармацевтическом рынке по временным промежуткам.

Fig. 2. The ratio of the number of new antibiotics (including inhibitor-protected ones) on the Russian pharmaceutical market to time periods.

ции данных препаратов (комбинированная устойчивость). Выбор антибиотиков обусловлен их присутствием во временных методических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 13 (14.10.2021). Данные лекарственные препараты входят в различные режимы антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии при госпитализации [24].

Данные 30 стран Европейского атласа по эпиднадзору в отношении наличия резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином III поколения и комбинированной устойчивости к данным препаратам у *K. pneumoniae* свидетельствуют о статистически значимом росте уровня антибиотикорезистентности с течением времени (таблица). Так, статистически значимые изменения ($p=0,000$) уровня антибиотикорезистентности 2020 г. по сравнению с 2005 г. свидетельствуют о росте резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и комбинированной устойчивости. Аналогично можно говорить о росте антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* к аминогликозидам ($p=0,001$).

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам составлял 11,10% [4,90%; 18,20%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 31,00% [13,10%; 50,00%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +179,28% [+167,35%; +174,73%] (рис. 4).

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к аминогликозидам составлял 7,90% [3,40%; 25,70%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 20,70% [7,30%; 34,90%], выявились статистически значимые различия ($p=0,001$) на +162,03% [+114,71%; +35,80%] (рис. 5).

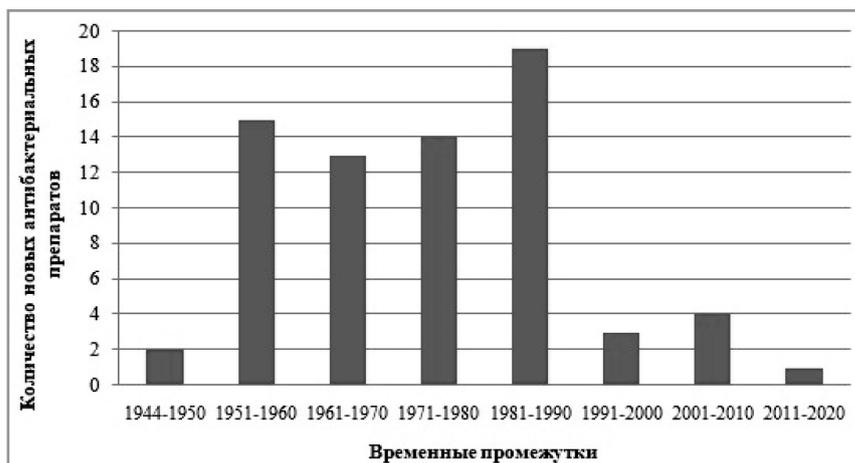


Рис. 3. Количество новых антибактериальных препаратов (в том числе комбинированных) на Российском фармацевтическом рынке по временным промежуткам.

Fig. 3. The ratio of the number of new antibacterial drugs (including combined ones) on the Russian pharmaceutical market to time periods.

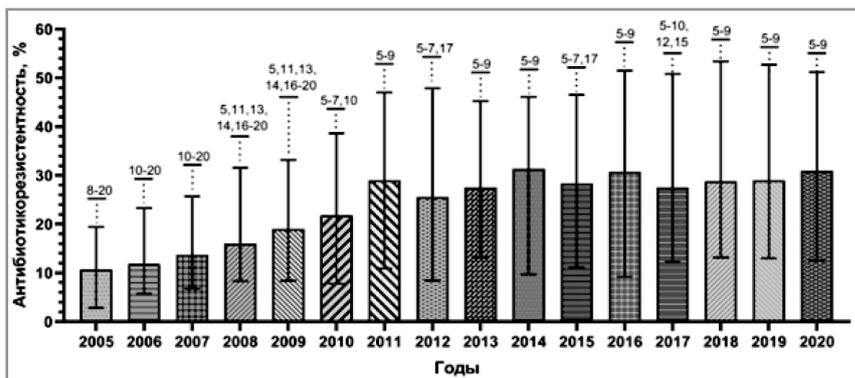


Рис. 4. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам (в %) (Media (lq; uq))

Примечание. Здесь и на рис. 5–7: цифровые обозначения см. примечание к таблице.

Fig. 4. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to fluoroquinolones (in %) (Media (lq; uq))

Note. Here and in Fig. 5–7: for numerical designations, see note in Table. 1.

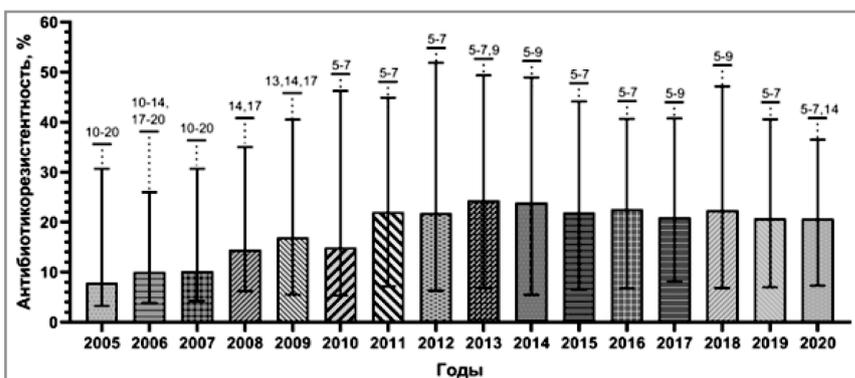


Рис. 5. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам (в %) (Media (lq; uq)).

Fig. 5. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to aminoglycosides (in %) (Media (lq; uq))

Динамика антибиотикорезистентности у *K. pneumoniae*
Dynamics of antibiotic resistance in *K. pneumoniae*

Анализ изменений антибиотикорезистентности (в %) Media (Iq; uq)				
Год	Фторхинолоны	Аминогликозиды	Цефалоспорины III пок.	Комб. Уст.
2005	11,10 (4,90; 18,20) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,022; ¹⁰⁻²⁰ p=0,000 ⁹ p=0,036;	7,90 (3,40; 25,70) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,12} p=0,010; ^{14,17} p=0,000; ¹¹ p=0,004; ¹⁸ p=0,009; ¹³ p=0,002; ¹⁹ p=0,019; ¹⁵ p=0,006; ²⁰ p=0,016 ¹⁶ p=0,007;	6,90 (2,20; 23,60) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,040; ¹⁰⁻²⁰ p=0,000 ⁹ p=0,004;	2,80 (0,40; 14,50) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,010; ¹⁰ p=0,001; ⁹ p=0,039; ¹¹⁻²⁰ p=0,000
2006	11,85 (5,85; 23,25) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,15} p=0,001; ¹² p=0,002; ^{11,13,14,16-20} p=0,000	10,10 (4,20; 25,90) ^{10-14,17-20} ^{10,12} p=0,005; ¹⁸ p=0,004; ¹¹ p=0,002; ¹⁹ p=0,010; ¹³ p=0,001; ²⁰ p=0,008 ^{14,17} p=0,000;	12,35 (6,05; 33,45) ⁹⁻²⁰ ⁹ p=0,011; ¹⁰ p=0,001; ¹¹⁻²⁰ p=0,000	4,30 (0,95; 15,75) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,010; ¹⁰ p=0,001; ⁹ p=0,039; ¹¹⁻²⁰ p=0,000
2007	13,70 (7,05; 24,90) ¹⁰⁻²⁰ ¹² p=0,012; ^{14,16} p=0,002; ^{10,15} p=0,008; ¹⁷⁻²⁰ p=0,000 ^{11,13} p=0,001;	10,20 (4,60; 30,05) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,12} p=0,004; ^{16,18} p=0,003; ^{11,13} p=0,001; ¹⁹ p=0,008; ^{14,17} p=0,000; ²⁰ p=0,011 ¹⁵ p=0,002;	11,45 (6,65; 34,65) ⁹⁻²⁰ ⁹ p=0,020; ¹⁰ p=0,002; ¹¹⁻²⁰ p=0,000	5,60 (0,35; 17,50) ^{10-16,18-20} ¹⁰ p=0,014; ^{12,15,19} p=0,001; ^{11,13,14,16,18,20} p=0,000
2008	16,00 (8,30; 31,60) ^{5,11,13,14,16-20} ⁵ p=0,022; ¹⁷ p=0,000; ¹¹ p=0,023; ¹⁸ p=0,001; ¹³ p=0,017; ¹⁹ p=0,003; ¹⁴ p=0,046; ²⁰ p=0,007 ¹⁶ p=0,044;	14,50 (6,20; 35,00) ^{14,17} ¹⁴ p=0,016; ¹⁷ p=0,026	15,20 (7,60; 36,80) ^{5,11-20} ⁵ p=0,040; ¹⁵ p=0,006; ^{11,12} p=0,002; ^{16,17} p=0,000; ^{13,18} p=0,001; ¹⁹ p=0,004; ¹⁴ p=0,003; ²⁰ p=0,009	7,20 (3,70; 21,70) ^{5,6,11,14,16-18} ^{5,6} p=0,010; ¹⁶ p=0,027; ¹¹ p=0,044; ¹⁷ p=0,002; ¹⁴ p=0,018; ¹⁸ p=0,021
2009	19,00 (8,40; 33,20) ^{5,11,13,14,16-20} ⁵ p=0,036; ¹⁶ p=0,027; ¹¹ p=0,014; ^{17,18} p=0,000; ¹³ p=0,010; ¹⁹ p=0,002; ¹⁴ p=0,029; ²⁰ p=0,004	17,00 (5,50; 40,50) ^{13,14,17} ¹³ p=0,048; ¹⁴ p=0,007; ¹⁷ p=0,013	18,70 (7,60; 49,00) ^{5-7,11-14,16-19} ⁵ p=0,004; ¹⁴ p=0,031; ⁶ p=0,011; ¹⁶ p=0,006; ⁷ p=0,020; ¹⁷ p=0,001; ¹¹ p=0,025; ¹⁸ p=0,014; ¹² p=0,021; ¹⁹ p=0,040 ¹³ p=0,009;	12,45 (3,25; 22,50) ^{5,6,11-20} ^{5,6} p=0,039; ¹⁶ p=0,006; ¹¹ p=0,011; ¹⁷ p=0,000; ¹² p=0,027; ¹⁸ p=0,005; ¹³ p=0,021; ¹⁹ p=0,030; ¹⁴ p=0,004; ²⁰ p=0,014 ¹⁵ p=0,028;
2010	21,80 (8,20; 38,50) ^{5-7,10} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,008; ⁶ p=0,001; ¹⁰ p=0,027	14,90 (5,60; 46,20) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,010; ⁶ p=0,005; ⁷ p=0,004	17,30 (9,70; 46,50) ^{5-7,16,17} ⁵ p=0,000; ¹⁶ p=0,044; ⁶ p=0,001; ¹⁷ p=0,021 ⁷ p=0,002;	14,70 (3,40; 23,60) ^{5-7,17} ^{5,6} p=0,001; ¹⁷ p=0,021 ⁷ p=0,014;
2011	29,00 (11,60; 45,70) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,023; ⁷ p=0,001; ⁹ p=0,014	22,05 (7,20; 43,80) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,004; ⁷ p=0,001 ⁶ p=0,002;	32,80 (11,10; 48,20) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,025 ⁸ p=0,002;	19,40 (3,80; 33,30) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,011 ⁸ p=0,044;
2012	25,60 (8,80; 47,20) ^{5-7,17} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,012; ⁶ p=0,002; ¹⁷ p=0,019	21,85 (6,40; 51,30) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,010; ⁷ p=0,004 ⁶ p=0,005;	24,95 (11,80; 52,10) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,021 ⁸ p=0,002;	18,25 (3,40; 37,90) ^{5-7,9} ^{5,6} p=0,000; ⁹ p=0,027 ⁷ p=0,001;
2013	27,55 (14,60; 45,10) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,017; ⁷ p=0,001; ⁹ p=0,010	24,35 (7,00; 48,90) ^{5-7,9} ⁵ p=0,002; ⁹ p=0,048 ^{6,7} p=0,001;	28,70 (13,60; 52,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,009 ⁸ p=0,001;	16,45 (4,80; 33,30) ^{5-7,9} ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,021
2014	31,40 (10,40; 45,50) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,046; ⁷ p=0,002; ⁹ p=0,029	23,95 (5,50; 48,80) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,007 ⁸ p=0,016;	28,95 (9,30; 52,90) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,031 ⁸ p=0,003	17,80 (3,90; 35,50) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,004 ⁸ p=0,018;
2015	28,40 (11,70; 45,80) ^{5-7,17} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,008; ⁶ p=0,001; ¹⁷ p=0,029	22,00 (6,90; 43,40) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,006; ⁷ p=0,002 ⁶ p=0,003;	26,00 (10,20; 51,70) ⁵⁻⁸ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁸ p=0,006	17,30 (3,60; 32,40) ^{5-7,9} ^{5,6} p=0,000; ⁹ p=0,028 ⁷ p=0,001;
2016	30,80 (9,80; 50,50) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,044; ⁷ p=0,002; ⁹ p=0,027	22,60 (6,80; 38,50) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,007; ^{6,7} p=0,003;	29,80 (10,50; 51,80) ⁵⁻¹⁰ ⁵⁻⁸ p=0,000; ¹⁰ p=0,044 ⁹ p=0,006;	17,80 (3,90; 32,70) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,006 ⁸ p=0,027;
2017	27,55 (12,50; 49,20) ^{5-10,12,15} ⁵⁻⁹ p=0,000; ¹² p=0,019; ¹⁰ p=0,027; ¹⁵ p=0,029	21,00 (8,20; 37,80) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,013 ⁸ p=0,026;	28,05 (11,40; 53,20) ⁵⁻¹⁰ ⁵⁻⁸ p=0,000; ¹⁰ p=0,021 ⁹ p=0,002;	16,60 (4,70; 33,10) ^{5,7-10} ^{5,7,9} p=0,000; ¹⁰ p=0,021 ⁸ p=0,002;
2018	28,85 (13,20; 52,70) ⁵⁻⁹ ^{5-7,9} p=0,000; ⁸ p=0,001	22,40 (7,00; 46,70) ⁵⁻⁹ ⁵ p=0,009; ⁷ p=0,003 ⁶ p=0,004;	30,10 (12,90; 53,30) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,014 ⁸ p=0,001;	18,60 (4,70; 38,70) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,005 ⁸ p=0,021;

Продолжение таблицы
Table continued

Анализ изменений антибиотикорезистентности (в %) Media (lq; uq)				
Год	Фторхинолоны	Аминогликозиды	Цефалоспорины III пок.	Комб. Уст.
2019	29,05 (13,10; 52,10) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,002 ⁸ p=0,003	20,80 (7,30; 39,80) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,019; ⁷ p=0,008 ⁶ p=0,010;	27,75 (10,60; 53,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,040 ⁸ p=0,004;	17,65 (4,80; 35,30) ^{5-7,9} ^{5,6} p=0,000; ⁹ p=0,030 ⁷ p=0,001;
2020	31,00 (13,10; 50,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,004 ⁸ p=0,007;	20,70 (7,30; 34,90) ^{5-7,14} ⁵ p=0,016; ⁷ p=0,007 ⁶ p=0,008;	27,80 (11,20; 52,20) ⁵⁻⁸ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁸ p=0,009	18,20 (4,70; 31,80) ^{5-7,9} ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,014 ⁸ p=0,023;

Примечание. Комбинированная устойчивость (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения). ⁵ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2005 г.; ⁶ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2006 г.; ⁷ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2007 г.; ⁸ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2008 г.; ⁹ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2009 г.; ¹⁰ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2010 г.; ¹¹ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2011 г.; ¹² — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2012 г.; ¹³ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2013 г.; ¹⁴ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2014 г.; ¹⁵ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2015 г.; ¹⁶ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2016 г.; ¹⁷ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2017 г.; ¹⁸ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2018 г.; ¹⁹ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2019 г.; ²⁰ — уровень значимости <0,05 ($p < 0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2020 г.

Note. Note. Combined resistance (fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins). ⁵ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2005; ⁶ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2006; ⁷ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2007; ⁸ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2008; ⁹ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2009; ¹⁰ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2010; ¹¹ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2011; ¹² — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2012; ¹³ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2013; ¹⁴ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2014; ¹⁵ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2015; ¹⁶ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2016; ¹⁷ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2017; ¹⁸ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2018; ¹⁹ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2019; ²⁰ — significance level <0.05 ($p < 0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2020.

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения составлял 6,90% [2,20%; 23,60%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 27,80% [11,2%; 52,20%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +302,90% [+409,10%; +121,19%] (рис. 6).

В 2005 г. усреднённый уровень комбинированной резистентности *K. pneumoniae* составлял 2,80% [0,40%; 14,50%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень рези-

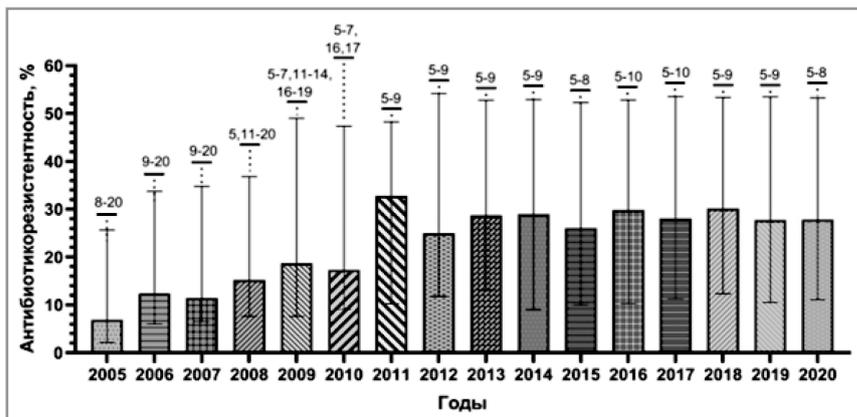


Рис. 6. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорином III поколения (в %) (Media (lq; uq))
Fig. 6. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to third-generation cephalosporins (in %) (Media (lq; uq))

стенности составил 18,20% [4,70%; 31,80%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +550,00% [+1075,00%; +119,31%] (рис. 7).

Приведённые данные наглядно демонстрируют нарастание антибиотикорезистентности на примере государств европейского региона. Поэтому особенно важны системные мероприятия, направленные на решение данной проблемы как в нашей стране, так и за рубежом.

Меры, которые могут быть предприняты для снижения рисков развития антибиотикорезистентности в Российской Федерации

Помимо мер, направленных на стимулирование разработки новых лекарственных препаратов с антибактериальной активностью, с целью снижения темпов роста антибиотикорезистентности должно эффективно пресекаться нерациональное применение противомикробных лекарственных препаратов.

Достижение указанной цели может быть реализовано посредством интенсификации и стимулирования процесса наполнения базы данных AMRmap сведениями, позволяющими врачам получать актуальную информацию об уровне антибиотикорезистентности возбудителей в субъектах Российской Федерации.

Выводы

1. Данные Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями, на примере *Klebsiella pneumoniae* наглядно демонстрируют рост уровня антибиотикорезистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином

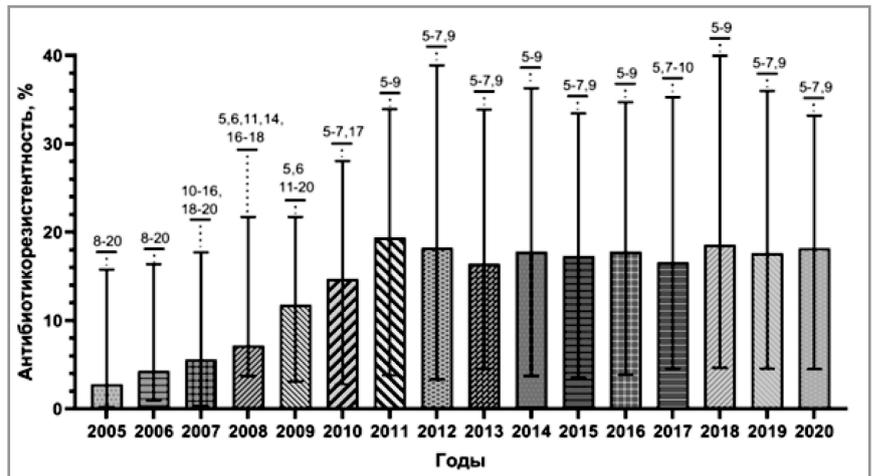


Рис. 7. Комбинированная антибиотикорезистентность (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения) (в %) (Media (lq; uq))
 Fig. 7. Combined antibiotic resistance (fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins) (in %) (Media (lq; uq))

III поколения, а также устойчивость к комбинации данных препаратов с течением времени.

2. Необходима интенсификация процесса разработки новых противомикробных лекарственных препаратов и эффективного ограничения их нерационального применения.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Майстренко М. А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Якушева Е. Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование материала, окончательное утверждение рукописи для публикации. Титов Д. С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, сбор и обработка материала, написание текста.

Литература/References

1. Стрauchский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. [Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Borges, 2002. (in Russian)].
2. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. Общая реаниматология. 2020; 16 (6): 65–90. doi: <https://doi.org/110.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2020; 16 (6): 65–90. doi: <https://doi.org/110.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. (in Russian and English)].
3. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance; 2014. World Health Organization.
4. World Health Organization [Internet]. Geneva. Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance. [updated 2020 Jun 1; cited 2021 Oct 10] Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP) [Internet]. About Antibiotic Resistance [updated 2020 Mar 13; cited 2021 Sept 20] Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
6. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (3): 230–237. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija. 2019; 21 (3): 230–237. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. (in Russian)].
7. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoi Terapii) pri

- okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. / Red. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow: Izdatel'stvo «Pero», 2018. (in Russian).
8. Открытая база данных AMRmap 2.4 [Internet] Available from: <https://amrmap.ru/>.
 9. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>. [Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Eidelshstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija. 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>. (in Russian)].
 10. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 181–186. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.181-186>. [Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Application of AMRmap: «from the general to specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija. 2019; 21 (2): 181–186. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.181-186>. (in Russian)].
 11. minzdrav.gov.ru [интернет] Министерство Здравоохранения Российской Федерации [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке <https://minzdrav.gov.ru/news/2017/09/01/6039-minzdrav-rossii-razrabotal-i-vnes-v-pravitelstvo-rossijskoj-federatsii-strategiyu-preduprezhdeniya-rasprostraneniya-antimikrobnoy-rezistentnosti-v-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2030-goda>.
 12. Robertson J., Vlahović-Palčevski V., Iwamoto K., Högberg L.D., Godman B., Monnet D.L., Garner S., Weist K. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014–2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. Front Pharmacol. 2021; 12: 639207. doi: 10.3389/fphar.2021.639207.
 13. World Health Organization [Internet] Geneva. Antibiotic resistance. [updated 2020 Jul 31; cited 2021 Dec 10] Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
 14. Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов/ Unified structured directory-catalog of medicines, <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> доступ 21.10.2022. Edinyj strukturirovannyj spravochnik-katalog lekarstvennykh preparatov/ Unified structured directory-catalog of medicines, <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> dostup 21.10.2022. (in Russian)].
 15. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>.
 16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 7 от 03.06.2020 [доступ от 21.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 7 ot 03.06.2020 [dostup ot 21.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. (in Russian)].
 17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 10 от 08.02.2021 [доступ от 21.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 10 ot 08.02.2021 [dostup ot 21.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. (in Russian)].
 18. Food and Drug Administration [Internet] www.fda.gov. Generating antibiotic incentives now analysis [updated 2020; cited 2021 Oct 10] Available from: GENERATING ANTIBIOTIC INCENTIVES NOW (fda.gov).
 19. news.un.org [Internet] Новости ООН. ВОЗ: нужны новые антибиотики и как можно скорее [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке <https://news.un.org/ru/story/2020/01/1370792>. news.un.org [Internet] Novosti OON. VOZ: nuzhny novye antibiotiki i kak možno skoree [dostup ot 20.10.2021] Dostup po ssylke <https://news.un.org/ru/story/2020/01/1370792> (in Russian)].
 20. Открытая база данных: Surveillance Atlas of Infectious Diseases [cited 2021 Oct 30] Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. [Otkrytaya baza dannykh: Surveillance Atlas of Infectious Diseases [cited 2021 Oct 30] Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (in Russian)].
 21. Государственный реестр лекарственных средств 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 10.08.2021. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> dostup 10.08.2021. (in Russian)]
 22. World Health Organization [Internet] Geneva. 2017 [updated 2017 Feb 27; cited 2021 Oct 30] Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
 23. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 14–20. [Zaitsev A.A. Opportunities in the Context of the COVID-19 Pandemic. Prakticheskaya Pul'monologiya. 2020; 1: 14–20 (in Russian)].
 24. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 13 от 14.10.2021 [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf_19_compressed.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 13 ot 14.10.2021 [dostup ot 20.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf_19_compressed.pdf. (in Russian)].

Информация об авторах

Майстренко Марина Андреевна — ассистент кафедры Управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8074-8005. ResearcherID: AAT-3774-2021. eLIBRARY SPIN: 9893-3651

Якушева Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6887-4888. Researcher ID: T-6343-2017. eLIBRARY SPIN: 2865-3080. Scopus Author ID: 6602966794

Титов Дмитрий Сергеевич — к. б. н., заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4535-9549. Researcher ID: V-3816-2018. eLIBRARY SPIN: 5642-7498

About the authors

Marina A. Maistrenko — Assistant Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8074-8005. Researcher ID: AAT-3774-2021. eLIBRARY SPIN: 9893-3651

Elena N. Yakusheva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of Pharmacology Department with the Course of Pharmacy of the Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6887-4888. Researcher ID: T-6343-2017. eLIBRARY SPIN: 2865-3080. Scopus Author ID: 6602966794

Dmitry S. Titov — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4535-9549. Researcher ID: V-3816-2018. eLIBRARY SPIN: 5642-7498