

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, А.А. Баранов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Антибиотикорезистентность в современном мире

### Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России — директор НИИ педиатрии, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-14

Статья поступила: 02.10.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

В статье поднимается актуальная не только для дальнейшего развития современной медицины, но и затрагивающая интересы человечества в целом и каждого жителя Земли в частности тема нерационального использования антибиотиков и растущей стремительными темпами антибиотикорезистентности. Разобраны причины эпидемии антибиотикорезистентности и подробно обсуждены все необходимые меры, для того, чтобы с этой проблемой справиться, приведены шокирующие данные по практически повсеместному нерациональному использованию антибиотиков и медицинскими работниками, и родителями, и наглядно продемонстрированы те изменения микробиома, которые следуют за применением антибактериальных препаратов, обуславливая, в свою очередь, развитие тяжелых хронических, в том числе инвалидизирующих и жизнеугрожающих болезней пациентов детского, а затем и взрослого возраста. В заключительной части статьи суммированы доказательные исследования в области применения фитопрепаратов, являющихся на сегодняшний день в ряде клинических ситуаций серьезной альтернативой антибиотикам

**Ключевые слова:** антибиотики, антибиотикорезистентность, фитопрепараты, микробиом, дети.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Антибиотикорезистентность (нечувствительность или устойчивость возбудителей инфекционных болезней к назначаемым для борьбы с ними антибиотикам) — тема, волнующая сегодня все человечество. О том, что в нашем распоряжении с каждым годом оказываются все более и более скромные возможности вести неравный бой не только с окружающими нас, но и населяющими нас микробами, прекрасно знают медицинские работники, ученые, представители фармацевтического бизнеса, политики и даже простые люди.

Потому что есть общеизвестные факты:

- за последние несколько десятилетий не было разработано ни одной новой молекулы антибиотика, соответственно, на рынке не появились новые лекарства для лечения инфекционно-воспалительных процессов (а все так называемые «новые» — это лишь измененные лекарственные формы или дозировки препаратов);
- фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых антибиотиков, потому что денег на разработку и выведение на рынки сбыта нового препарата с антибактериальным действием уходит огромное количество, и они не успевают восполняться, так как к каждому новому препарату

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Alexander A. Baranov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Antibiotic Resistance in Modern World

The article brings up the topic not only vital and urgent for further development of modern medical science, but also affecting the interests of mankind as a whole and of every inhabitant of the Earth in particular: that is the irrational use of antibiotics and antibiotic resistance which rate is growing rapidly. We investigate the reasons for the epidemic of antibiotic resistance and discuss in detail all the necessary measures in order to cope with this problem. The shocking data on the almost universal irrational use of antibiotics by both medical workers and parents is provided. We demonstrate the microbiome changes that follow antibacterial drugs application resulting in the development of severe chronic pediatric diseases which cause severe disability or life-threatening conditions in children with long-term results in adult age. In conclusion, we summarize the evidence-based research in phytomedicine that present the phytopreparations as a serious alternative to antibiotics in a number of clinical settings.

**Key words:** anti-bacterial agents, antibiotic resistance, phytopreparations, microbiome, children.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov. Antibiotic Resistance in Modern World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 341–354. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782)

весьма быстро (примерно в течение года) формируется та самая нечувствительность (антибиотикорезистентность), то есть компаниям невыгодно, с точки зрения бизнеса, заниматься препаратами с антибактериальным действием;

- есть множество примеров, когда **антибиотики используются не по назначению**: в сельском хозяйстве — для **увеличения массы откармливаемых животных**, в медицине — когда **назначаются не по показаниям**, в обществе — когда **люди занимаются самолечением**, то есть приобретают в аптеке антибиотики не потому, что их выписали врачи в связи с какой-то реальной инфекционной проблемой бактериального происхождения, а потому что им самим, пациентам, так захотелось.

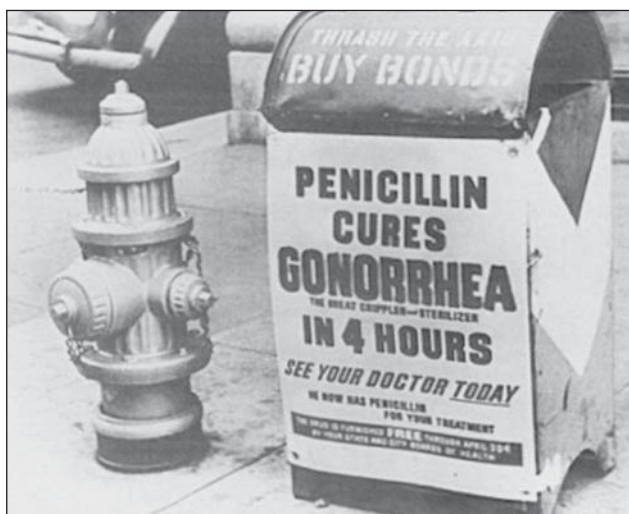
По поводу первых двух пунктов, прекрасным поводом для нивелирования ситуации, безусловно, могло бы стать «всемирное партнерство» в интересах здоровья людей, если бы, например, финансовые средства на разработку новых антибиотиков выделялись из бюджетов государств, прежде всего наиболее «богатых». Но на деле есть пока только один пример: в середине своего второго срока на посту Президента США Барак Обама запросил у Конгресса в рамках бюджета на 2016 год 1,2 млрд долларов на разработку новых антибиотиков и изучение фундаментальных основ антибиотикорезистентности. Но этот прецедент так и остался пока единственным примером в истории...

Обсуждая эту проблему, приходится констатировать, что если раньше людей надо было уговаривать принимать антибиотики, и объявление, появившееся на водоклонке в середине прошлого века, прекрасно это доказывает (рис. 1), то в наши дни «увлечение» антибиотиками стало подобно эпидемии, и с этим, безусловно, пришло время бороться «всем миром».

Очевидно, что проблема антибиотикорезистентности находится сегодня в фокусе внимания профессионалов. Количество научных исследований на эту тему растет в геометрической прогрессии. Если открыть базу данных PubMed, то можно увидеть — идет лавинообразный рост числа ежегодных публикаций, посвященных этой теме: в течение 20 лет это число выросло в 5 раз. Проблема только в одном. Несмотря на то, что детей в мире в среднем примерно треть от общей популяции, число статей

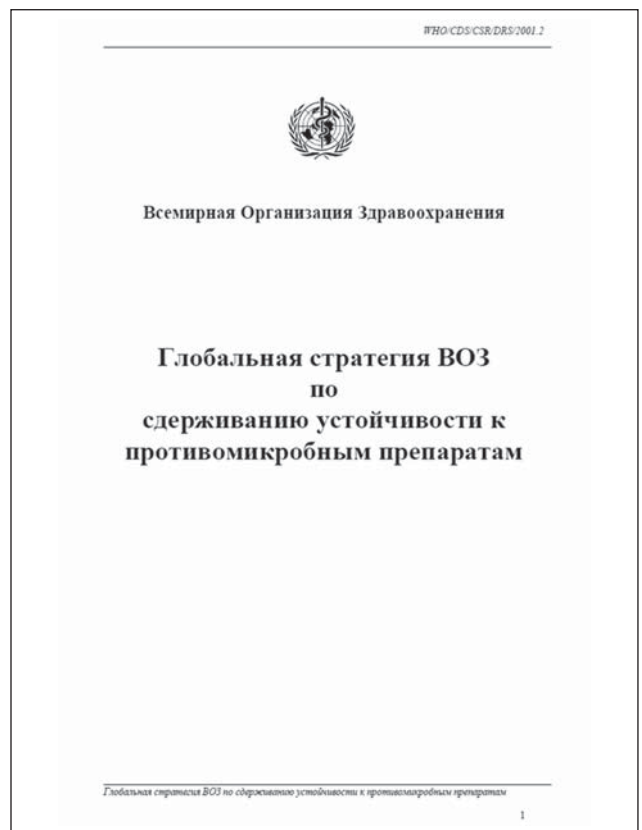
**Рис. 1.** Пример наружной рекламы антибиотиков, США, 50-е годы XX века

**Fig. 1.** Example of outdoor advertising of antibiotics, USA, 50th of the 20-th century



**Рис. 2.** Доклад «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» (Официальный сайт ВОЗ, 2001 г.)

**Fig. 2.** Report «WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance» (WHO official website, 2001)



по антибиотикорезистентности в педиатрии составляет примерно 1/10 часть от всех публикаций. Этот факт очередной дискриминации «детской темы» должен заставить нас, педиатров, работать еще активнее!

Надо сказать, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) давно бьет тревогу по поводу устойчивости микробов. Еще в 2001 г. была объявлена Глобальная стратегия ВОЗ в отношении сдерживания употребления в мире антибактериальных препаратов, и появился соответствующий доклад на эту тему (рис. 2).

Однако, за последующие 15 лет нерациональное использование антибиотиков не только не остановилось, но даже возросло, в связи с чем с ноября 2015 г. стали проводиться даже так называемые **всемирные недели правильного использования антибиотиков** [1], в ходе которых широкой публике представляются сведения о том, что такое антибиотикорезистентность, каковы ее причины, как она распространяется, а главное, что могут сделать лица, формирующие политику, работники сектора здравоохранения, сельского хозяйства и ПРОСТЫЕ ГРАЖДАНЕ, чтобы ее уменьшить!

#### **ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ — В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ**

В мае 2015 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (включая антибиотики), который направлен на обеспечение профилактики (прежде всего за счет вакцинации) и лечения инфекционных болезней с помощью безопасных и эффективных лекарств. В этом **Плане 5 стратегических задач**, направленных:

- на **повышение информированности населения** и понимание проблемы устойчивости к противомикробным препаратам;
- **усиление эпиднадзора и поддержку научных исследований** в этой области;
- **сокращение числа случаев заражения инфекциями** (прежде всего за счет расширения иммунизационных программ);
- **оптимизацию использования антимикробных препаратов**, в том числе антибиотиков;
- **обеспечение устойчивых инвестиций** на цели противодействия резистентности микробов.

Главы государств, собравшиеся в сентябре 2016 г. на сессию Генеральной ассамблеи ООН приняли обязательство развернуть широкую и скоординированную деятельность по борьбе с антибиотикорезистентностью и подтвердили свою решимость разработать национальные планы действий по решению вопроса об антимикробной устойчивости. Кстати, упоминаемая ранее кампания «Неделя правильного использования антибиотиков» как раз инициирована ВОЗ в порядке решения первой задачи.

Согласно Глобальному плану профилактики и борьбы с антибиотикорезистентностью, в 2016 г. (так же, собственно, как и в 2001 г.) меры должны приниматься на всех уровнях общества [2, 3].

На уровне **лиц, формирующих политику**, необходимо:

- обеспечить принятие Национального плана борьбы с антимикробной устойчивостью;
- улучшить эпиднадзор за антибиотикоустойчивыми бактериями;
- усилить меры по профилактике инфекций и борьбе с ними (оптимизировать национальные календари вакцинации);
- регулировать и поощрять надлежащее использование антибиотиков и их обращение;
- предоставлять национальные данные по антибиотикорезистентности.

На уровне **сельскохозяйственного сектора**:

- вводить антибиотик животным только под ветеринарным контролем и только для лечения животных (не для профилактики болезней и не для стимулирования роста!);
- вакцинировать животных, чтобы избежать инфекций и использовать альтернативные антибиотикам препараты;
- продвигать и применять надлежащую практику на всех этапах производства и переработки продуктов;
- повышать биобезопасность на фермах, в том числе улучшая гигиену животных и предотвращая инфекции.

На уровне **систем здравоохранения**:

- инвестировать средства в научные исследования и разработку новых антибиотиков, вакцин, диагностик и других эффективных инструментов.

На уровне **медработников**:

- способствовать профилактике инфекций (соблюдение правил асептики/антисептики);
- назначать антибиотики строго в случае инфекции бактериальной этиологии в соответствии с современными протоколами ведения таких больных;
- информировать надзорные органы о выявленных случаях антибиотикорезистентности;
- информировать пациентов по вопросам антибиотикорезистентности и правильного применения антибиотиков;

- обучать пациентов по вопросам борьбы с инфекциями (необходимость вакцинации, мытья рук и других правил профилактики заражения).

На уровне **индивидуумов**:

- принимать антибиотики только по назначению врача;
- никогда не требовать антибиотики, если врач их не рекомендовал, в том числе не покупать их самостоятельно;
- всегда соблюдать рекомендации врача по приему антибиотиков;
- никогда не давать свои антибиотики другим лицам и не брать чужие или использовать оставшиеся антибиотики;
- предотвращать инфицирование, вовремя вакцинируясь, моя руки, используя безопасный секс и соблюдая правила приготовления и приема пищи.

В конце февраля 2017 г. ВОЗ опубликовала список из 12 наиболее антибиотикоустойчивых «приоритетных патогенов», разделенных на 3 группы (крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные) по уровню потребности в создании против них новых антибиотиков, который должен стать для всех стран ориентиром в проведении научно-исследовательских и конструкторских работ [4]. И собравшиеся весной 2017 г. в Берлине представители Большой двадцатки — эксперты в области здравоохранения — обсудили и поддержали данную инициативу. Министр здравоохранения Германии Г. Грое так прокомментировал повестку заседания: **«Системы здравоохранения наших стран нуждаются в новых эффективных антибиотиках. Мы должны предпринять новые совместные усилия сегодня, чтобы обеспечить более здоровое завтра!»**

А недавно уже новый Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус сделал заявление о том, что **«человечество может остаться без защиты из-за устойчивости бактерий к антибиотикам»** и что **«устойчивость к антимикробным препаратам является чрезвычайной проблемой для мирового здравоохранения, которая может стать угрозой прогрессу в современной медицине»**. В майском докладе ВОЗ (2017) говорится о том, что большинство имеющихся в настоящее время лекарств — это всего лишь **«модификации уже существующих классов антибиотиков»**, что, по сути, является лишь «краткосрочным решением» проблемы и ни в коем случае не освобождает человечество от следующих скоординированных шагов в этом направлении. И хотя ВОЗ открыто заявляет о необходимости дополнительных инвестиций в разработку новых противомикробных препаратов (например, только 800 млн долларов США следует ежегодно направлять на разработку новых лекарств для лечения туберкулеза, уносящегося по 250 000 жизней в год), но настоятельно подчеркивает, что только эффективных новых средств лечения инфекций уже недостаточно, и **призывает страны улучшить профилактические меры в секторе здравоохранения, а главное работать над информированностью населения** по вопросам рационального использования антибиотиков. Слова нового Генерального секретаря ВОЗ эхом повторяет ранее высказанные опасения европейского комиссара по вопросам здравоохранения Витениса Андриюкайтиса (Vytenis Andriukaitis): «Устойчивость к антибиотикам является одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения нашего времени, и **если не решить ее, мы можем вернуться в то время, когда даже самые простые медицинские операции были невозможны**, тем более транс-

плантация органов, химиотерапия при онкологии или интенсивной терапии».

Поддержал стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью и Минздрав России. На портале нормативных актов размещен для обсуждения Проект распоряжения об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим, биологическим средствам на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу [5]. Среди направлений комплексного подхода решения проблемы антибиотикоустойчивости на первое место поставлено **просвещение населения по правильному применению антибиотиков, пропаганда вакцинации, повышение уровня знаний медработников, введение ограничений на бесконтрольное применение антибиотиков (рецептурный отпуск и запрет на использование в профилактических целях).**

### **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА К «СПЕКТАКЛЮ ЖИЗНИ»**

Но, возможно, все не так плохо? И это просто очередной заговор мирового империализма, ВОЗ и каких-то мифических представителей «большой фармы»? А на самом деле все гораздо лучше? Или по-другому формулируя вопрос: есть ли научные данные, доказывающие, что опасения ВОЗ вовсе не напрасны, и что антибиотики совсем небезопасны для человека или его потомства, и что действительно антибиотикорезистентность играет свою драматическую роль в спектакле жизни жителей земли? И что отмечается ее неумолимый рост? И потому всем и каждому надо осознать эту угрозу и на своем уровне противостоять ей?

Безусловно, есть. Причем буквально за последние несколько лет эта тенденция стала устрашающе активной. Например, по данным Европейского агентства по контролю над заболеваниями (ECDC, 2016), резистентность клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*) — возбудителя самых тяжелых бактериальных поражений легких у людей — только за три года (с 2012 по 2015 г.) выросла с 6,2 до 8,1%, причем эта устойчивость отмечается сразу к нескольким группам антибиотиков [6]. При этом речь идет именно о комбинированной резистентности, например к карбапенемам и колистину, что является чрезвычайно тревожным сигналом, означающим, что у медиков практически не остается средств реально спасти больного. Кроме того, неприятная тенденция отмечается и по антибиотикоустойчивости кишечной палочки — также частой причины различных инфекционных осложнений.

Но земляне со свойственным им упорством, достойным лучшего применения, продолжают жить, «зарыв голову в песок» в отношении вопросов антибиотикорезистентности. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты опросов общественного мнения, проведенных недавно в 12 странах (Барбадосе, Вьетнаме, Египте, Индии, Индонезии, Китае, Мексике, Нигерии, Российской Федерации, Сербии, Судане, ЮАР), опубликованные на сайте ВОЗ [7]. Опросив около 10 000 человек с целью выявить их знания по вопросам антибиотикотерапии, антибиотикорезистентности и их возможных последствиях для человека, авторы получили неожиданные результаты. Оказалось, что человечество находится под властью мифов: 2/3 респондентов в целом слышали об антибиотикорезистентности, но 76% из них считают, что она развивается как индивидуальное «привыкание» организма конкретного пациента к конкретному антибиотику; другие 66% — что если пациент следует

указаниям врача, то он неуязвим для нечувствительных микробов, 44% связывают проблему антибиотикорезистентности только с теми пациентами, кто принимает антимикробные средства на регулярной основе.

Следует отдельно представить данные опроса россиян (online тест ВОЗ прошли чуть более 1000 человек). Так, 56% участников опроса принимали антибиотики за последние полгода, причем по назначению врача. **НО! Принимают антибиотики при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и гриппе, где они абсолютно бесполезны, 2/3 (67%) опрошенных, а еще 1/4 россиян уверены, что прекращать прием этих препаратов можно сразу после улучшения самочувствия, то есть соблюдение курса, по их мнению, не нужно.** А ведь это, по сути, является прямой дорогой к росту нечувствительности к антибактериальным препаратам... Конечно, эти факты очень ярко свидетельствуют о том, сколь важна и актуальна просветительская работа с населением в отношении соблюдения правил приема антибиотиков и сдерживания антибиотикорезистентности.

Кстати, инфекционная заболеваемость в Российской Федерации многими инфекционными болезнями продолжает увеличиваться [8]. По данным Роспотребнадзора, в 2016 г. существенно выросла заболеваемость краснухой (в 2,8 раза по сравнению с предыдущим годом), эпидемическим паротитом (в 1,9 раза), коклюшем (в 1,9 раза), лихорадкой Ку (в 4 раза). На 14,7% выросла заболеваемость сальмонеллезом, на 5% — кишечными инфекциями неустановленной этиологии, на 4,7% — сибирским клещевым тифом, в 6 раз — трихинеллезом. В прошлом году зарегистрировано 50 новых случаев малярии и 79 — лихорадки Денге. И большинство этих болезней требуют лечения антибиотиками. А их эффективность в России падает. Как, впрочем, и в других странах.

В недавнем исследовании, опубликованном в Журнале общества педиатрических инфекционных болезней, американские ученые, проанализировав медицинские данные 94 000 детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных в 48 больниц разных штатов Америки с диагнозом энтеробактериальной инфекции, обнаружили 700-кратный (!) рост этих инфекций, обусловленных устойчивостью к антибиотикам [9]. Исследователи описали, что доля резистентных к антибиотикам возбудителей выросла с 0,2% в 2007 г. до 1,5% в 2015. Причем более 75% этих резистентных микробов уже присутствовали в момент госпитализации, то есть инфекция не была нозокомиальной. При этом длительность госпитализации среди пациентов с резистентными возбудителями была на 20% дольше. Кстати, антибиотики не справляются сегодня и примерно с 1/4 пневмоний у взрослых, о чем свидетельствует анализ данных 252 000 пациентов, лечившихся амбулаторно в США в 2011–2015 гг. от внебольничной пневмонии [10].

К сожалению, проблемы нерациональной антибактериальной терапии наблюдаются и у детей, получавших терапию по поводу внебольничной пневмонии. А все потому, что педиатры выписывают не те антибиотики, которые прописаны в клинических рекомендациях. Так, по данным американских коллег, проанализировавших истории болезни более чем 10 000 детей, лечившихся в амбулаториях Пенсильвании и Нью-Джерси, лишь чуть более 1/3 (40,7%) получили рекомендованный амоксициллин. Зато макролиды были назначены в 42,5% случаев, а антибиотики широкого спектра действия — еще в 16,8% [11].

Кстати, клинические рекомендации все же влияют на выбор врача [12]. Так, до внедрения в 2011 г. в педиатрическую практику совместных клинических рекомендаций Общества инфекционистов и Общества детских инфекционистов Америки в 2009–2011 гг. менее 10% детей, госпитализированных с диагнозом пневмонии, получали лечение антибиотиками пенициллинового ряда, а после внедрения (в 2012–2015 гг.) — уже 27,6%. При этом в больницах, где занимались образованием врачей, это правильный выбор имел место в 29,5% случаев, где не занимались — в 20,1%. Похожее исследование выполнялось и в Российской Федерации. Однако, у нас показано большее влияние образования медработников по вопросам рациональной антибактериальной терапии. По данным российских исследователей, до проведения образовательных программ неправильное назначение антибиотиков имело место в 78–90% клинических ситуаций, после проведения тренингов с врачебным и медсестринским составом этот уровень упал до 20–30% [13]. Кстати, американцы назначают антибиотики для лечения вирусных инфекций в 30% случаев, в Российской Федерации и странах постсоветского пространства этот уровень доходит до 90% [14].

Особенно печально, что детей начинают лечить антибиотиками очень рано. В исследовании, проведенном коллективом ученых в 8 странах, было изучено применение антибиотиков детьми первых двух лет жизни. В течение 5 лет (с 2009 по 2014 г.) авторы наблюдали 2134 ребенка в Бангладеш, Бразилии, Индии, Непале, Пакистане, Перу, Танзании и ЮАР. За эти годы детям в среднем назначалось 4,9 курса антибиотика на ребенка в год, с максимальной частотой назначения пациентам, проживающим в странах Южной Азии. В том числе антибактериальные средства назначались при вирусных инфекциях: в 44,2% случаев вирусных гастроэнтеритов и 39,5% инфекций верхних дыхательных путей, то есть лечение осуществлялось не в соответствии с протоколами ведения больных [15].

Нерациональное использование антибиотиков всегда вызывает усиление антибиотикорезистентности. То, что антибиотикорезистентность буквально «следует по пятам» за назначением антибиотиков, и что ее можно спрогнозировать, прекрасно осветили в своей публикации израильские ученые [16]. Наблюдая в течение 5 лет два сообщества израильтян еврейского и арабского происхождения, фиксируя сезонные усиления и снижения назначения антибиотиков и следующую за ними с трехмесячным запаздыванием антибиотикорезистентность, авторы создали математическую модель, способную спрогнозировать будущую резистентность к разным группам антибактериальных средств.

Интересным, с научной точки зрения, но мало известным широкой медицинской и немедицинской общественности фактом является то, что резистентные бактерии разносят по миру путешественники. Шведские студенты, которые учились по обмену в Индии и Центральной Африке, не болели в поездке и не лечились антибиотиками, вернулись домой с устойчивостью микробиома кишечника к различным антибиотикам [17]. При проведении метагеномного анализа фекалий студентов было обнаружено 2,6-кратное увеличение числа генов устойчивости к сульфаниламидам и бета-лактамам и 7,7-кратное — к триметоприму после возвращения по сравнению с уровнем до поездки. Гены бета-лактамазы были до учебы за рубежом лишь у 1 учащегося, после — уже у 12. Этот феномен, скорее всего, является результатом

попадания в наш организм устойчивых к антибиотикам бактерий с пищей или водой.

Теперь становится понятным факт различия генов резистентности в микробиоме кишечника людей, проживающих в разных географических регионах мира, описанный в статье индийских коллег [18]. Проанализировав особенности кишечного микробиома и гены антибиотикорезистентности к 240 антибактериальным лекарствам у 275 индивидуумов из Америки (США), Европы (Дании, Испании, Италии, Франции) и Азии (Китая и Японии), ученые описали 4 кластера (названных ими резистотипами), характерных для жителей разных стран. Так, резистотип 1a был в основном характерен для европейцев и японцев, 1b — одинаково часто встречался у жителей Америки и Европы и чаще, чем в Азии, резистотип 1c был более характерен для американцев, а 2 — для китайцев и не имел распространения у жителей других регионов. Каждому резистотипу присуща своя чувствительность/резистентность к каждому из проанализированных антибактериальных препаратов, что может быть основой для принятия национальных стратегий по сдерживанию устойчивости к антибиотикам на страновом уровне.

Вообще тема кишечной микробиоты и ее влияния на здоровье человека обсуждается сегодня очень активно. Кстати, когда гарвардские ученые расшифровали геном микробов, населяющих кишечник человека, то обнаружили тысячи новых бактерий и других представителей этой «фауны», подавляющее большинство из которых человечеству пока даже неизвестны. Примечательно, что микробиом меняется не только с возрастом, он зависит от того, как человек появился на свет — в ходе естественных родов или путем кесарева сечения, как он вскармливался (грудным молоком или смесями), а также получал ли он антибиотики, особенно в раннем детстве (рис. 3, 4). А ведь именно изменение микробиома является сегодня основой не только соматических болезней, но и многих ментальных проблем. Но обо всем по порядку.

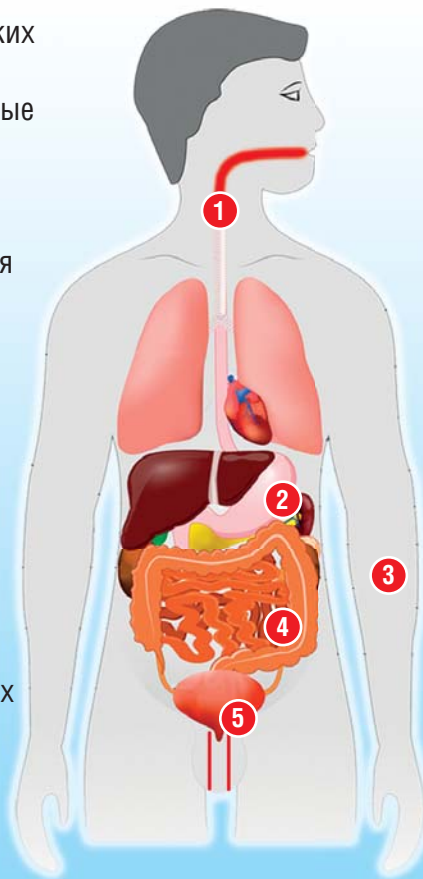
Итак, склонность к избыточной массе тела у детей-дошкольников (что угрожает в последующем быстрым развитием ожирения) может быть следствием измененной в младенчестве кишечной микробиоты: к такому выводу пришли финские ученые [19]. Наблюдая за двумя когортами здоровых финских и нидерландских малышей, рожденных естественным путем, и анализируя связь между микробиотой в 3 месяца и индексом массы тела в возрасте 5–6 лет, ученые доказали, что есть прямая связь между изменениями состава бактерий кишечника под влиянием антибиотикотерапии и массой тела дошкольников. Бифидобактерии и стрептококки влияют соответственно позитивно и негативно на массу тела ребенка и могут являться ранними прогностическими маркерами будущих проблем. Таким образом, антибиотики, назначенные ребенку в самые первые месяцы жизни, драматически изменяют всю траекторию его последующего развития, приводят часто и быстро к развитию избыточной массы тела, а затем и ожирения, сахарного диабета, ранней артериальной гипертензии и всего остального букета проблем современных людей. А значит, профилируя раннее применение антибиотиков у детей, можно сохранить его здоровье на долгие годы.

Но, возможно, профилактикой различных проблем надо заниматься раньше, еще во время внутриутробной жизни? Что на данный момент известно науке о возможных эффектах антибиотиков, применяемых беременными женщинами?

Сегодня, когда у детей часто наблюдаются эпизоды бронхообструкции (в том числе на фоне респираторных

Бактерии, грибы и вирусы превосходят число человеческих клеток в организме в 10 раз. Микробы синтезируют основные питательные вещества, отражают воздействие патогенов и воздействуют на все процессы — от увеличения массы тела до, что вполне возможно, развития мозга.

Проект **Human Microbiome** осуществляет перепись микробов и упорядочивает геномы многих из них. Общий объем тела не учитывается, но считается, что в организме и на теле обитают более 1000 различных видов бактерий.



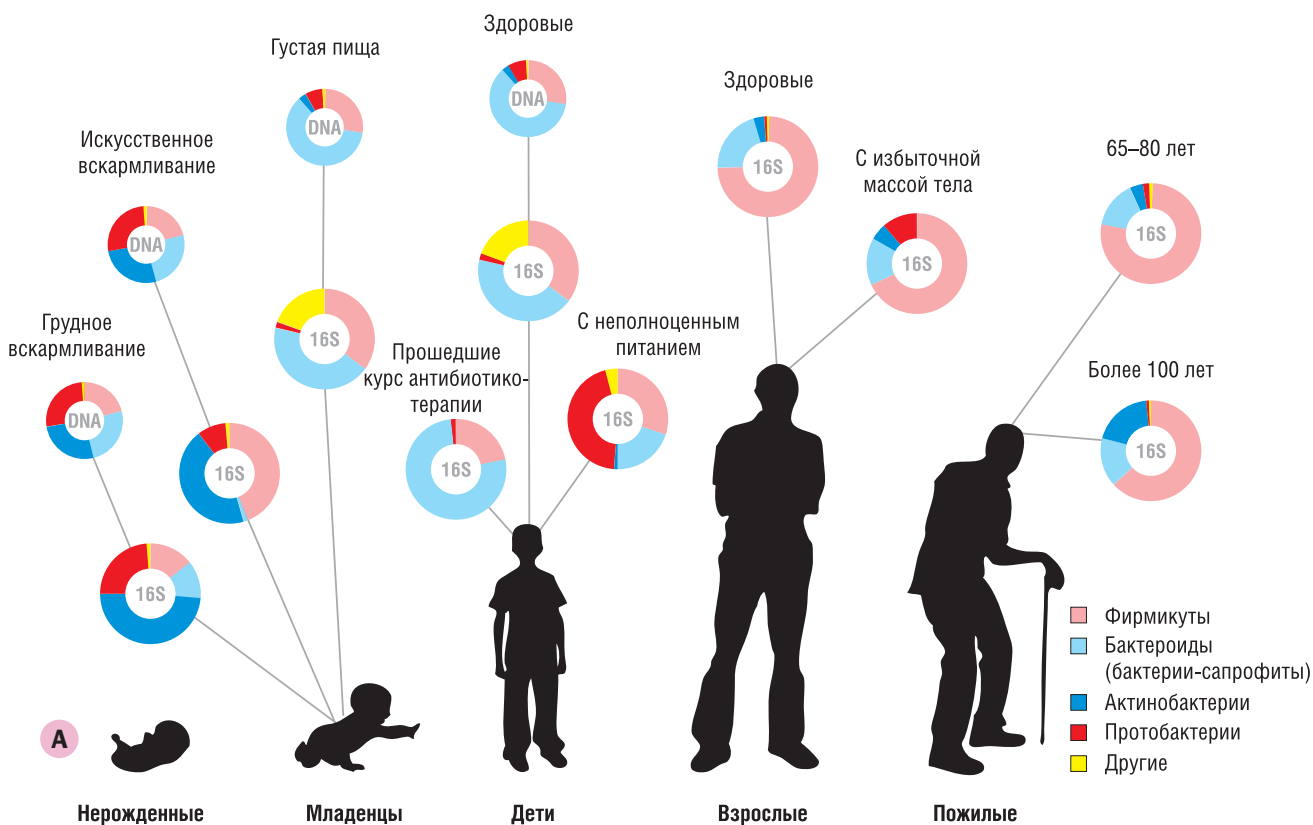
- 1 **более 600 видов** бактерий в полости рта, глотке и системе органов дыхания включают в том числе: *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Dolosigranulum spp.*, *Haemophilus spp.*, *Rothia spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Tropheryma whipplei*.
- 2 **25 видов бактерий** в желудке, в том числе: *Helicobacter pylori*, *Streptococcus thermophiles*.
- 3 **среди 1000 видов бактерий**, населяющих кожные покровы, можно выделить *Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium jeikeium*, *Trichosporon*, *Staphylococcus haemolyticus*.
- 4 **среди 500–1000 видов бактерий**, обитающих в кишечном тракте, выделяют: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus gasseri*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Clostridium difficile*.
- 5 **60 видов бактерий**, среди которых выделяют *Ureaplasma parvum* и *Corynebacterium aurimucosum*.

инфекций), являющиеся подчас первыми проявлениями бронхиальной астмы, ученых особенно волнует вопрос их происхождения. Итальянскими учеными, наблюдавшими за 4000 новорожденных, отмечено, что прием антибиотиков в третьем триместре беременности их матерями по поводу инфекции мочеполовой системы прямо коррелировал с частотой респираторных инфекций у детей и появлением свистящих хрипов в легких в первые 18 месяцев жизни [20]. В основе этого явления, считают исследователи, лежит нарушение под влиянием приема антибиотиков кишечной микробиоты матерей, вызывающее изменение состояния здоровья их потомства. Это исследование подтверждает опубликованные ранее данные датского исследования [21]. Проанализировав национальные регистры, в которые было включено более 910 000 детей, родившихся в Дании с 1997 по 2010 г., авторы пришли к выводу о том, что, во-первых, прием матерями антибиотиков (по поводу разных инфекций, прежде всего респираторных) связан с повышенным риском развития астмы у их потомства, а, во-вторых, эта дозозависимая связь применения антибиотиков с развитием астмы у детей выходит за рамки временной связи с беременностью. То есть, нарушая в ходе антибактериальной терапии свою микробиоту, матери обрекают своих будущих детей на многие болезни. **Вот почему так важно диадю мать-дитя наблюдать бригадой специалистов, включающей в обязательном порядке помимо акушера-гинеколога еще и педиатра, который не допустит назначения опасных для здоровья будущего человека антибиотиков без особых на то**

**показаний!** Кстати, есть данные и связи приема антибиотиков с повышенным риском самопроизвольного выкидыша [22]. В своем исследовании канадские ученые из Монреальского университета, изучавшие данные о 182 369 беременных женщинах в возрасте 15–45 лет за период с 1998 по 2009 г., проживающих в провинции Квебек, установили, что применение антибиотиков увеличивало риск самопроизвольных аборт: макролидов (азитромицина и кларитромицина) — на 67%, хинолонов, тетрациклинов, сульфаниламидов — на 65%, метронидазола — на 70%.

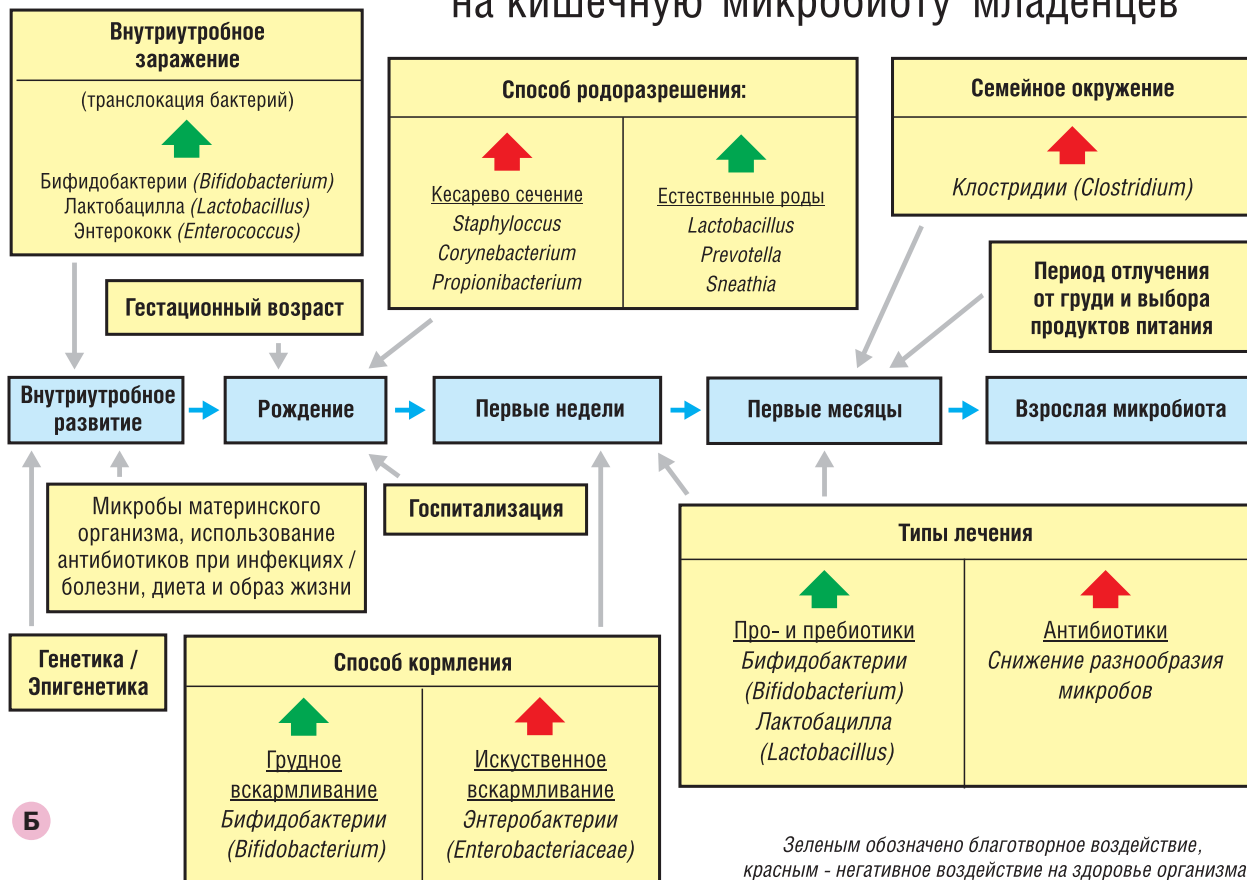
Столько научных фактов, свидетельствующих, что антибиотики, безусловно, могут спасти миллионы жизней, но в то же время способны и навредить, причем даже будущим поколениям, при неправильном их использовании! Это еще и еще раз ставит вопрос о рациональности применения антибактериальных средств, а также говорит о том, что, несмотря на все усилия, существует недостаток знаний в мировом медицинском сообществе относительно потенциально опасных сторон антибиотикотерапии. О нерациональном использовании антибиотиков, далеко от рекомендаций ВОЗ, и в основном в инъекционной форме, докладывают эфипосские коллеги [23]. По их данным, антибиотики прописывались эмпирически (чаще всего кристаллический пенициллин, гентамицин (!) и ампициллин (!), иногда в количестве до 5 наименований на пациента!), чаще всего при установлении диагнозов пневмонии, сепсиса и менингита. Им вторят педиатры «зеленого континента», зафиксировавшие существенно более частое назначение антибактериаль-

**Рис. 4.** Изменение человеческой микробиоты с возрастом и под влиянием факторов окружающей среды (А, Б)  
**Fig. 4.** The characteristics of human microbiota change overtime in response to varying environmental conditions and life stages (A, B)



Авторы: Ottman, Smidt, de Vos and Belzer. распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution License

### Влияние внешних факторов на кишечную микробиоту младенцев



ных препаратов австралийским детям раннего возраста по сравнению с другими странами [24]. Есть подобные данные и по Российской Федерации, и по другим странам СНГ [14, 25]. И можно лишь догадываться о масштабах назначения антибиотиков. В Украине с учетом того факта, что официальный уровень привитости детского населения, приведенный на сайте ВОЗ, не превышает 29% при необходимом >95%...

Справедливости ради следует еще раз упомянуть и недостаточную осведомленность о проблемах, связанных с излишним использованием антибиотиков, со стороны родительского сообщества. Так, в работе ливанских исследователей, использовавших результаты анонимного опроса 1037 родителей, подчеркивается, что **около 40% матерей и отцов по-прежнему считают антибиотики полезными при общей простуде (ОРВИ), а еще 36,2% ждут от них ускорения выздоровления в описанных случаях, при этом 37,9% уверены, что с их помощью можно лечить вирусные инфекции, а каждый пятый родитель уменьшает дозу препарата, если ребенку стало лучше** [26]. Интересные данные приведены в систематическом обзоре относительно знаний родителей из 20 стран по вопросам применения за последние 20 лет антибактериальных средств у детей с инфекциями нижних дыхательных путей [27]. В нем отмечено, что лучшие знания по этому вопросу демонстрировали люди, проживающие в странах с развитыми экономиками и относящиеся к более высокой социально-экономической группе, причем **подробное разъяснение доктора сути вопроса значительно улучшало приверженность семьи пациента сделанным рекомендациям** (в том числе если речь шла «о назначении антибиотиков»). Эти выводы косвенно подтверждают и результаты другого систематического обзора [28], из которого следует, что **письменные рекомендации для родителей имеют более высокий эффект**.

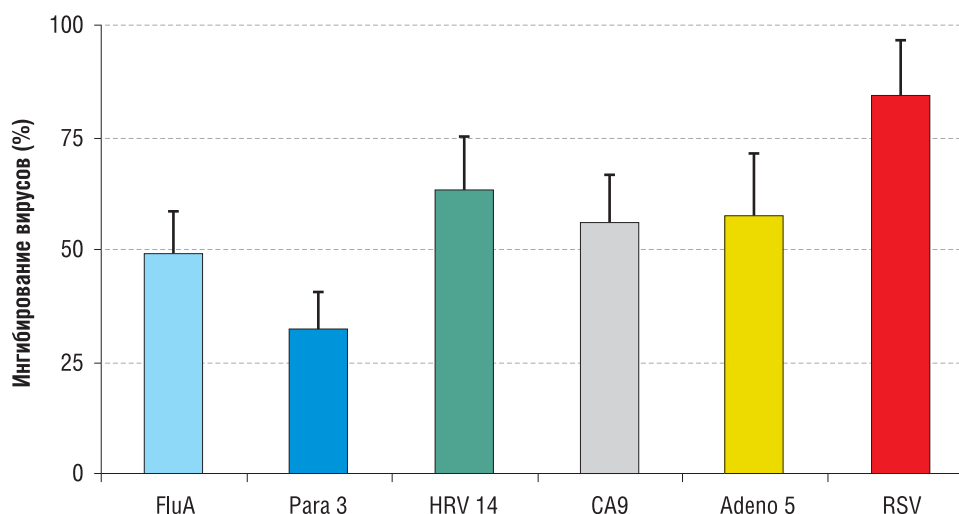
### **ВОЗМОЖНОСТИ «НАТУРАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Описанные факты вновь ставят вопрос **о личной ответственности каждого**, тем более что и в мире, и в России **появляется все больше приверженцев «натуральной медицины»**. Социологи, проводившие опрос 1600 человек в 137 населенных пунктах нашей страны, выяснили, что **более половины россиян доверяют «народной медицине»**. Однако, многие из опрошенных с трудом представляют разницу между препаратами, используемыми в китайской народной медицине, гомеопатическими средствами и лекарствами, представляющими «фитомедицину». О желании использовать «натуральные лекарства» заявляют жители и других стран мира. Это явление стало столь популярным, что и Американская медицинская ассоциация, и Американская академия педиатрии посчитали необходимым опубликовать на эту тему свои собственные «стейтменты». Так, Американская академия педиатрии опубликовала в 2017 г. обновленную версию клинических рекомендаций по интегративной педиатрии, пришедшей на смену документу 2008 г. [29]. Это связано с тем, что знания пациентов по этому вопросу значительно опережают информированность детских врачей. Так, в лечении более чем 10% детей США, в том числе с хроническими болезнями, использовались различные методы дополнительной или альтернативной медицины (от биодобавок до йоги), и педиатрам жизненно необходим документ, обобщающий дополнительные практики и раскрывающий их доказательную базу. Действительно, в отношении некоторых воздействий есть определен-

ные доказательства их эффективности при применении в отдельных клинических ситуациях, особенно хорошо подготовленными специалистами: например, йога улучшает психологическое состояние и уменьшает симптомы болезни у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, воспалительными заболеваниями кишечника и ювенильным идиопатическим артритом. Но есть и другая сторона проблемы: ведь многие дополнительные методы лечения, в том числе выдаваемые за безопасные «народные или натуральные средства», очень сложно оценить из-за минимального регулирования их оборота. Для биологических активных добавок или зарегистрированных как продукты питания некоторых «натуральных лекарств» процесс регулирования и американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), и Европейским медицинским агентством (Europe Medical Agency, EMEA) существенно слабее, из-за чего, собственно, их и не регистрируют как лекарства. Соответственно, они не проходят клинических исследований на эффективность и безопасность перед выходом на рынок. А производители, в общем-то, вводят потребителя в заблуждение, потому что пишут только о благоприятном воздействии и «забывают» отметить потенциальные тяжелые эффекты, которые могут отмечаться при употреблении данных биологических активных добавок. Так, известны примеры серьезного влияния биодобавок со зверобоем на терапевтические дозы антикоагулянтов, блокаторов кальциевых каналов, дигоксина, бензодиазепамина и т.д. При проведении официальных экспертиз препаратов аюрведической медицины в них нередко можно обнаружить токсины и даже тяжелые металлы, а в «натуральных» гомеопатических препаратах, например, применяемых при прорезывании зубов у младенцев, — токсические дозы белладонны, являющиеся причиной тяжелых отравлений у детей. Документы, разъясняющие потенциальные риски этих так называемых препаратов «народной медицины» остро необходимы современным педиатрам, ведь им нужно аргументированно объяснять родителям, уверенным, что сделанное из растений является абсолютно безвредным, что «**фитопрепарат**» «**фитопрепарату рознь**», и что нужно быть особенно внимательными в выборе доказанно эффективных и безопасных «натуральных» лекарств для детей. Вторит Американской академии педиатрии и Национальный центр по комплементарному и интегративному здоровью, напоминая потребителям, что некоторые растительные препараты, относящиеся к «натуральным», могут ошибочно восприниматься как безопасные [30]. Ведь у всех у них есть побочные эффекты. И это не только различные аллергические реакции, вплоть до астмы, но и случаи гепатотоксичности (при применении в составе этих препаратов экстрактов из растения кава-кава), усиливающие риск кровотечения эффекты (при совместном применении препаратов на основе гинкго билоба и клюквы и препаратов варфарина или аспирина), а также ослабление действия противозачаточных лекарств, антидепрессантов и препаратов для лечения ВИЧ-инфекции на фоне приема биодобавок со зверобоем [31]. В конце их документа есть даже рекомендация воздержаться от такого рода «растительных препаратов» у детей и беременных женщин в связи с отсутствием соответствующих исследований на безопасность. Это должно заставить еще раз задуматься на тему о том, что именно знаний доказательных исследований по безопасности и эффективности фитопрепаратов, зарегистрированных как лекарственные средства, современным педиатрам и не хватает. А ведь



**Рис. 5.** Ингибирование вирусов при применении фитопрепарата в каплях  
**Fig. 5.** Inhibition of viruses on application of phytopreparations in drops



такие исследования есть, и их в доказательной медицине накопилось уже немало. Правда, речь в них идет об ином **классе лекарственных препаратов растительного происхождения, сырье для которых выращивается в экологически чистых местах, а сбор, хранение сырья и производство самих терапевтических форм осуществляется в строгом соответствии с Правилами надлежащей практики.** Вот таких примеров действительно высококачественных настоящих фитопрепаратов в мире найти уже можно лишь единичные примеры, и они являются лучшей иллюстрацией того, что принципы доказательной медицины могут соблюдаться и в отношении фитолечарств.

Много лет назад предложив принцип **фитониринга (сочетанного применения натурального высококачественного растительного сырья и производства лекарств по самым высоким технологиям\*)**, авторы идеи приложили множество усилий для того, чтобы получить доказательства высокой эффективности и безопасности своих продуктов в экспериментальных работах

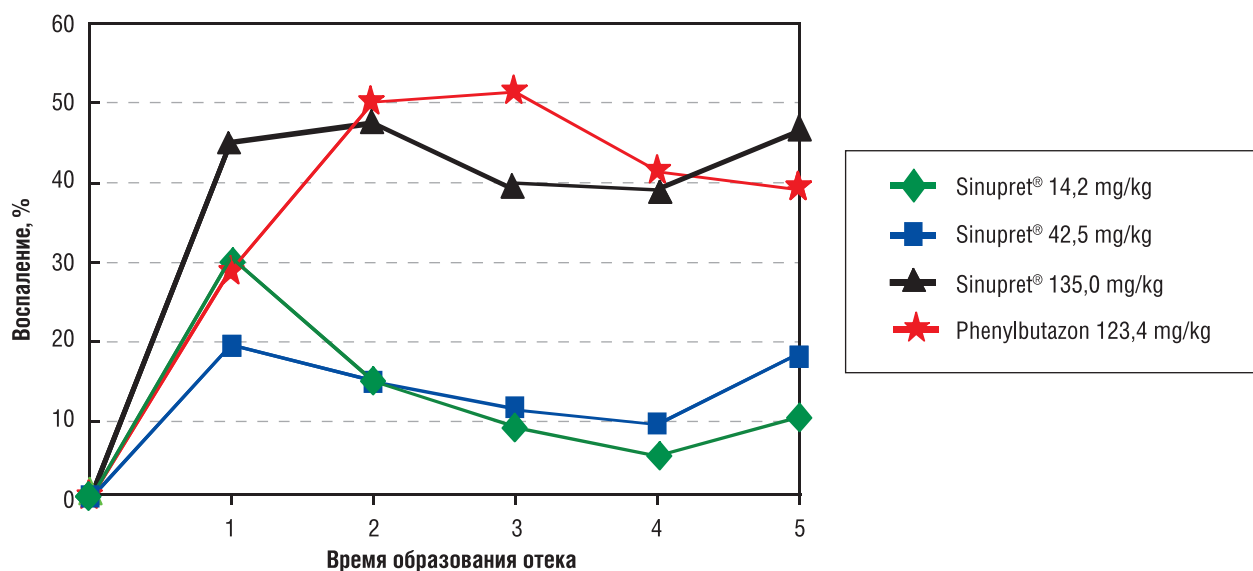
\* — интеллектуальная собственность немецкой компании «Бионорика»

и в клинических исследованиях. Для того чтобы иметь достаточные аргументы о возможности применения в виде комбинированной или монотерапии современных фитолечарств в наиболее часто встречающихся в педиатрии клинических ситуациях, в которых необоснованно широко и детские врачи и родители используют антибиотиков, были проведены исследования фитопрепаратов, предназначенных прежде всего для лечения острых или профилактики обострений хронических болезней верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (ринита, синусита, отита, бронхита). Так, был доказан выраженный противовирусный эффект с ингибированием вирусов гриппа, парагриппа, а также адено-, рино- и РС-вирусов на 30–80% препарата BNO1010-1016, 1085 (экстракт корня горечавки, цветов первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены, выпускаемого в виде драже и жидкой форме; Синупрет), а также сильное противовоспалительное действие в модели индуцированного каррагинаном воспаления (рис. 5, 6) [32, 33].

Фитопрепарат продемонстрировал также выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект, сравнимый с действием индометацина и в отношении образования экссудата, и инфильтрации слизистой обо-

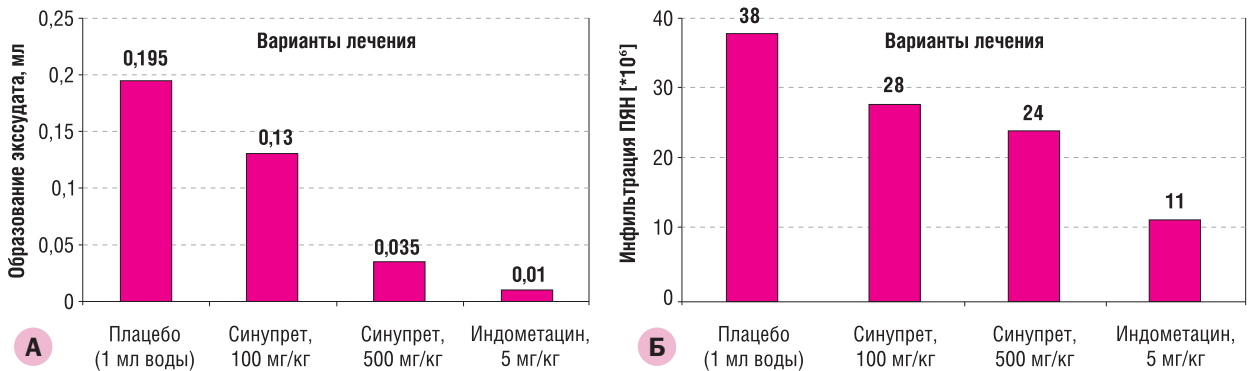
**Рис. 6.** Противовоспалительное действие фитопрепарата

**Fig. 6.** Anti-inflammatory effect of phytopreparation



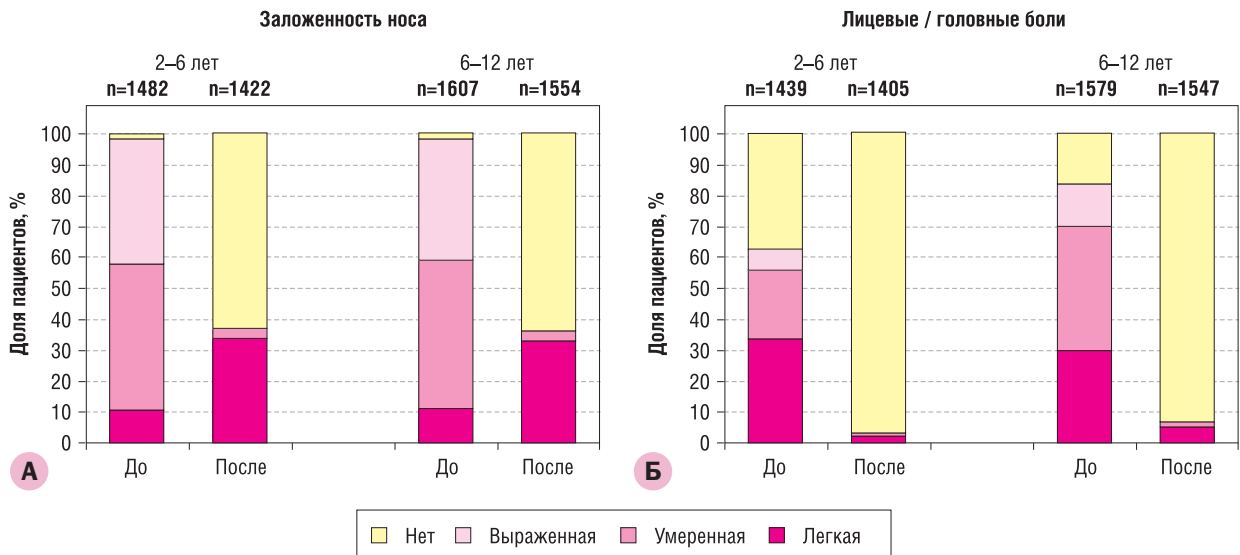
**Рис. 7 А, Б.** Дозозависимые противовоспалительные эффекты фитопрепарата: образование экссудата (А) и уменьшение инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами (Б)

**Fig. 7 А, Б.** Dose-dependent anti-inflammatory effects of the phytopreparation: exudate formation (a) and reduction in PMN infiltration (b) [PMN — polymorphonuclear neutrophils]



**Рис. 8 А, Б.** Клинической эффект фитопрепарата при риносинусите у детей

**Fig. 8 А, Б.** Clinical effect of the phytopreparation in rhinosinusitis in children



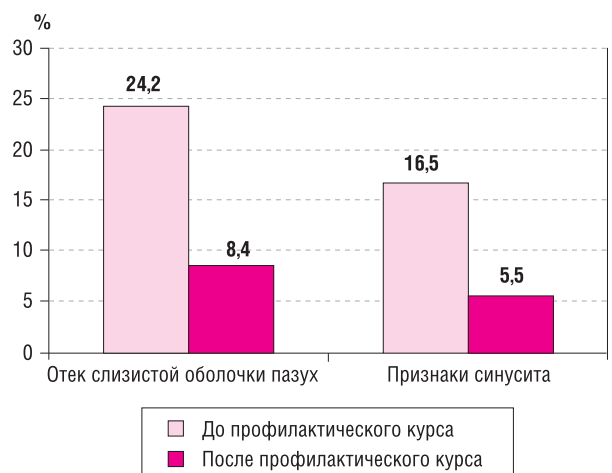
лочки полиморфноядерными нейтрофилами [34]. Эти экспериментальные данные в дальнейшем были подтверждены клиническими исследованиями, когда на большой группе (более 3100) детей в возрасте от 2 лет с риносинуситом была показана высокая эффективность препарата (очень хорошая и хорошая — у 88%, средняя — у 7%), в том числе выражавшаяся в быстром устранении заложенности носа и исчезновении лицевых/головных болей у пациентов 2–6 и 12 лет [35]. Немаловажным фактом является то, что применение препарата позволяет также снизить носительство патогенных бактерий, а значит, эффективно профилактировать ОРВИ даже у юных спортсменов, что особенно ценно в эпоху не прекращающихся в отношении россиян допинговых скандалов (рис. 7 А, Б; 8, 9).

Другой пример фитотерапии — препарат ВНО 1030/1035 (растительный препарат в виде капель, сиропа, таблеток, драже из коры дуба, корня алтея, листьев грецкого ореха, травы одуванчика лекарственного, тысячелистника, хвоща и цветков ромашки; Тонзилгон) — продемонстрировал и хорошее иммуномодулирующее действие в тестах *in vitro* [36], существенно ускоряя процессы фагоцитоза, активируя клетки-киллеры, увеличивая цитолитическую активность и усиливая выработку миндалинами интерферона, и *in vivo* — уменьшая количество эпи-

зодов ОРВИ у часто болеющих детей и облегчая течение эпизодов вирусных инфекций, протекающих с явлениями назофарингита и тонзиллита (рис. 10, 11) [37].

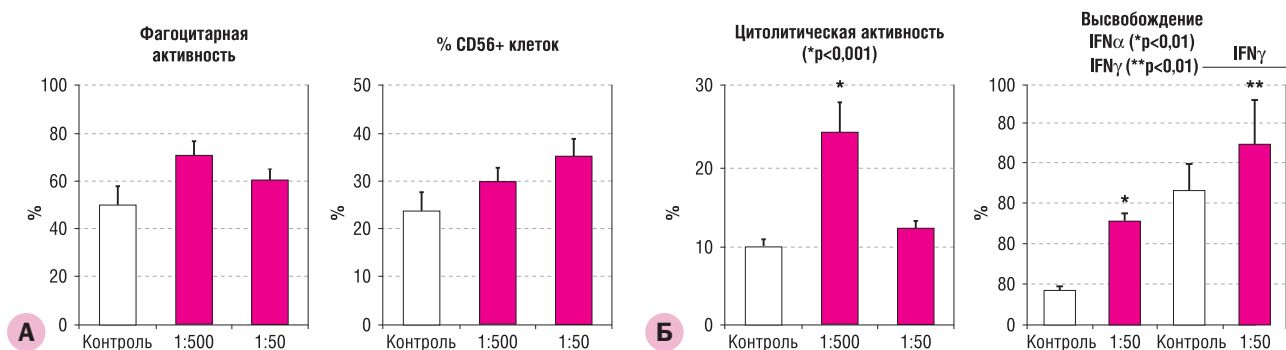
**Рис. 9.** Профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов, принимающих фитопрепарат

**Fig. 9.** Prevention of upper respiratory tract infections in young athletes taking phytopreparation



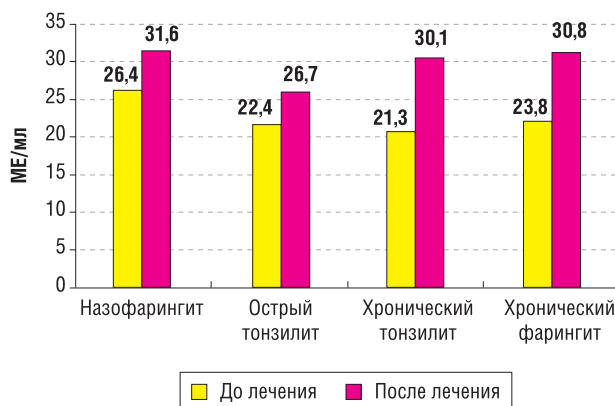
**Рис. 10 А, Б.** Иммуномодулирующее действие фитопрепарата *in vitro*

**Fig. 10 A, B.** Immunomodulatory effect of phytopreparation *in vitro*



**Рис. 11.** Эффективность фитопрепарата у часто болеющих детей

**Fig. 11.** The effectiveness of the phytopreparation in children with recurrent respiratory infections



Ну и наконец, относительно препарата ВНО 1202/1205 (жидкий экстракт тимьяна и листьев плюща в виде капель для приема внутрь или сиропа, а также таблетки из экстракта тимьяна, листьев плюща и цветков зверобоя; Бронхипрет), разработанного для лечения болезней детского возраста, протекающих с кашлем, прежде всего бронхитов. Было организовано несколько исследований, показавших, что применение препарата позволяет сократить длительность болезни и снизить частоту назначения антибиотиков при затяжном кашле у детей, протекающем более 2 недель [38]. Более того, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с 3 рукавами E-BRO-PCT (антибиотик+плацебо, плацебо+фитопрепарат, антибиотик+фитопрепарат) эффективности и безопасности применения этого лекарственного средства в лечении острого бронхита у детей [39], показавшее, что назначение фитотерапии обосновано в любом случае: пациенты с острым бронхитом вирусной этиологии получают наибольшую пользу от лечения фитопрепаратом в виде монотерапии, а с острым бронхитом бактериального происхождения — в комбинации с антибиотиком (рис. 12, 13).

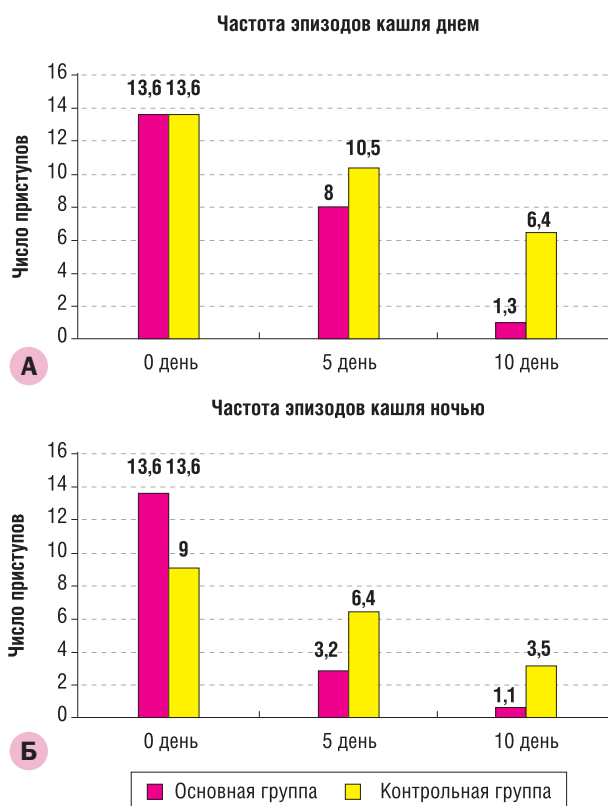
Кстати, в связи с широкими дискуссиями, особенно в педиатрической среде, относительно целесообразности применения антибиотиков при остром бронхите, был вновь инициирован Кохрейновский систематический обзор (2017), авторы которого включили 17 исследований с участием 5099 пациентов и вновь продемонстрировали ограниченность таких доказательств [40, 41].

С учетом вышеизложенного, а также весьма обнадеживающих предварительных результатов нового исследова-

ования (сравнивающего на большой когорте более чем 700 пациентов эффективность фитопрепарата для санирования мочевых путей и фосфомицина), можно говорить о зарождающейся новой концепции «эмпирического» лечения острых инфекций респираторного тракта (острого бронхита), ЛОР-органов (острого синусита) или мочевых путей (острого цистита) **без антибиотиков**, а лишь с использованием **фитопрепаратов** с доказанным для этих клинических ситуаций эффектом, но абсолютно безопасных. Тогда слово эмпирическая терапия не будет означать бездумного *a priori* назначения антибактериальных средств, а будет оправдывать свое название — лечение, назначаемое в случае неустановленного точно диагноза при подозрении на наличие данного заболевания (в сущности, с диагностической целью, *ex juvantibus*) — если лечение окажется эффективным, это подтвердит диагноз. Острый бронхит/синусит/цистит пройдет через несколько дней без антибиотиков под действием эмпи-

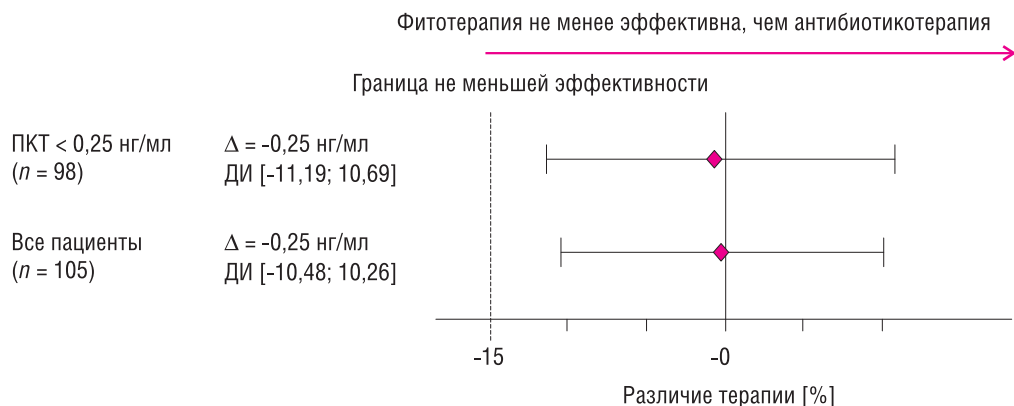
**Рис. 12 А, Б.** Клиническая эффективность фитопрепарата при затяжном кашле у детей

**Fig. 12 A, B.** Clinical efficacy of the phytopreparation for continued cough in children



**Рис. 13.** Исследование эффективности и безопасности применения E-BRO-PCT в лечении острого бронхита у детей

**Fig. 13.** Survey on efficacy and safety of E-BRO-PCT administration in children with acute bronchitis



*Примечание.* Подгруппа пациентов с уровнем ПКТ < 0,25 нг/мл и все пациенты (популяция по протоколу) на 7-й день лечения. ПКТ — протокальцитонин, ДИ — доверительный интервал.

рической монофитотерапии, потому что его этиология, как было указано выше, является чаще всего вирусной. А если симптомы будут продолжаться, то этих нескольких дней как раз хватит для того, чтобы, получив результаты собранных при начале болезни микробиологических анализов, назначить этиотропную антибактериальную терапию. И тогда все встанет на свои места — больные будут лечиться эффективно, но безопасно, резко уменьшится число случаев нерационального использования антибиотиков, упадет антибиотикорезистентность.

### ВМЕСТО ЭПИЛОГА

Возвращаясь же к современной концепции программирования здоровья человека в течение первых 1000 дней жизни, почеркнем еще раз: для преумножения благополучия нации нет на сегодня более важной цели, чем соблюдение этого правила в критически важные периоды детства — 270 дней внутриутробной и первых двух лет внеутробной жизни человека. Поэтому очевидны и цели для современной педиатрии: задаче-минимум, как следует из представленного выше материала, — прожить эти 1000 дней без антибиотиков, задача-максимум — оставаться без них как можно дольше! В том числе вовремя вакцинируясь, соблюдая другие нехитрые правила профилактики и... принимая доказанно эффективные и безопасные лекарственные средства растительного происхождения!

Нам необходимо срочно добиться того, чтобы профессионалы строго следовали протоколам ведения болезней, а пациенты — выполняли назначения врача и не занимались самолечением. Для чего необходимо

поднимать уровень информированности медицинских работников, родителей, общества в целом и особенно масс-медиа. Потому что человечество прошло разные стадии эволюции отношения к антибиотикам — от опасливого неприятия до тотального злоупотребления... А ведь нам нужна всего лишь разумная достаточность!

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на собственные средства авторов.

Статья опубликована при поддержке компании «Бионорика».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

**А.А. Баранов** — руководитель исследований РФФИ 13-04-12062 (2013-2015 гг.) и Государственного контракта № К-27-НИР/126 Минздрава России (2015 г.)

### ORCID

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**А.А. Баранов**

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [интернет]. Инфографика Всемирной недели правильного использования антибиотиков [Infographics 2017. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/2017/infographics/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [интернет]. Женева: ВОЗ; 2001. [WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2001. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy.htm/ru/](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/ru/). Ссылка активна на 03.10.2017.
3. ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [интернет]. Женева:

ВОЗ; 2016. [WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. (In Russ.)] Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf>. Ссылка активна на 03.10.2017.

4. who.int [интернет]. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. [WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

5. Проект Распоряжения Правительства РФ «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микро-

организмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017). [Project of the Order of the Government of the Russian Federation «Ob utverzhdenii Strategii preduprezhde-niya i preodoleniya ustoichivosti mikroorganizmov i vrednykh organizmov rastenii k lekarstvennym preparatam, khimicheskim i biologicheskim sredstvam na period do 2030 goda i dal'neishuyu perspektivu» (prepared by Ministry of Health dated June 08, 2017). (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56615311/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

6. ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last-line antibiotics are failing — ECDC, 2016 [cited 2017 Oct 27]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/last-line-antibiotics-are-failing>.

7. who.int [интернет]. Обследование ВОЗ в странах свидетельствует о широко распространенном непонимании общественностью устойчивости к антибиотикам. [WHO multi-country survey reveals widespread public misunderstanding about antibiotic resistance. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

8. Россия «терроризируют» детские инфекции. Данные отчета по эпидемиологической ситуации в стране по итогам первой половины 2016 года. [Rossiyan «terroriziruyut» detskie infektsii. Dannie otcheta po epidemiologicheskoi situatsii v strane po itogam pervoi poloviny 2016 goda. (In Russ).] Доступно по: <http://www.univadis.ru/medical-news/183/Rossiyan-terroriziruyut-detskie-infekcii>. Ссылка активна на 03.10.2017.

9. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant enterobacteriaceae in children, 2007-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;093. doi: 10.1093/jpids/piw093.

10. McKinnell J, Classi P, Blumberg P, et al. Clinical predictors of antibiotic failure in adult outpatients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A2644.

11. Williams DJ, Hall M, Gerber JS, et al. Impact of a National Guideline on antibiotic selection for hospitalized pneumonia. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20163231. doi: 10.1542/peds.2016-3231.

12. Handy LK, Bryan M, Gerber JS, et al. Variability in antibiotic prescribing for community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20162331. doi: 10.1542/peds.2016-2331.

13. Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т.14. — №3 — С. 192–197. [Mukhortova SA, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, et al. Supportive supervision as a technology of improving the quality of hospital care delivery. *Pediatric pharmacology.* 2017;14(3):192–197. (In Russ).] doi: 15690/pf.v14i3.1744.

14. who.int [интернет]. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень ВОЗ. — 2017. [Antibiotic resistance. Fact sheet. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

15. who.int [интернет]. Прием антибиотиков детьми младше двух лет в восьми странах: проспективное когортное исследование. Бюллетень ВОЗ. [Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/1/16-176123-ab/ru/>. Ссылка активна на 03.10.2017.

16. Blanquart F, Lehtinen S, Fraser C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Biol Sci.* 2017;284(1855):20170679. doi: 10.1098/rspb.2017.0679.

17. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, et al. The human gut microbiome as a transporter of antibiotic resistance genes between

continents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6551–6560. doi: 10.1128/Aac.00933-15.

18. Ghosh TS, Gupta SS, Nair GB, Mande SS. In silico analysis of antibiotic resistance genes in the gut microflora of individuals from diverse geographies and age-groups. *PLoS One.* 2013;8(12):e83823. doi: 10.1371/journal.pone.0083823.

19. Korpela K, Zijlmans MAC, Kuitunen M, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1):26. doi: 10.1186/s40168-017-0245-y.

20. Popovic M, Rusconi F, Zugna D, et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: a birth cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(3):810–817. doi: 10.1183/13993003.00315-2015.

21. Stokholm J, Sevelsted A, Bennelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):631–637. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70152-3.

22. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Can Med Assoc J.* 2017;189(17):e625–e633. doi: 10.1503/cmaj.161020.

23. Kebede HK, Gesesew HA, Woldehaimanot TE, Goro KK. Antimicrobial use in paediatric patients in a teaching hospital in Ethiopia. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173290. doi: 10.1371/journal.pone.0173290.

24. Anderson H, Vuillermin P, Jachno K, et al. Prevalence and determinants of antibiotic exposure in infants: A population-derived Australian birth cohort study. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(10):942–949. doi: 10.1111/jpc.13616.

25. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т.14. — №4 — С. 229–241. [Kulichenko TV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. The influence of quality assurance and supportive supervision on the quality of medical care in children's hospitals of the municipal level of the Rostov region. *Pediatric pharmacology.* 2017;14(4):229–241. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i4.1754.

26. El Khoury G, Ramia E, Salameh P. Misconceptions and malpractices toward antibiotic use in childhood upper respiratory tract infections among a cohort of Lebanese parents. *Eval Health Prof.* 2017;163278716686809. doi: 10.1177/0163278716686809.

27. Cantarero-Arevalo L, Hallas MP, Kaae S. Parental knowledge of antibiotic use in children with respiratory infections: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2017;25(1):31–49. doi: 10.1111/ijpp.12337.

28. O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011360. doi: 10.1002/14651858.CD011360.pub2.

29. McClafferty H, Vohra S, Bailey M, et al. Pediatric integrative medicine. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171961. doi: 10.1542/peds.2017-1961.

30. nccih.nih.gov [Internet]. National Center for Complementary and Integrative Health. Herbs at a Glance [cited 2017 Oct 9]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.htm>.

31. Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. A comparison of patterns of spontaneous adverse drug reaction reporting with St. John's Wort and fluoxetine during the period 2000-2013. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(7):747–751. doi: 10.1111/1440-1681.12424.

32. Glatthaar-Saalmuller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine.* 2011;19(1):1–7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.10.010.

33. März RW, Ismail C, Popp MA. [Profile and effectiveness of a phyto-genic combination preparation for treatment of sinusitis. (In German).] *Wien Med Wochenschr.* 1999;149(8–10):202–208.

34. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715–720. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008.
35. Biebach K, Kramer A. [Sonderdruck aus pad. (In German).] *Praktische Padiatrie*. 2004;10:67–69.
36. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Катосова Л.К., Губанова С.Г. Профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов препаратами растительного происхождения // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №5 — С. 92–97. [Korneeva IT, Polyakov SD, Katosova LK, Gubanova SG. Prevention of upper respiratory tract infections with herbal drugs in young athletes. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(5):92–97. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i5.462.
37. Wosikowski K, et al. Imupret inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro i in vivo immunomodulatory properties. GA meeting; Münster, Germany; Sep 2013. Poster 48.
38. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор*. — 2001. — №4 — С. 25–29. [Smirnova GI. Opyt primeneniya Sinupreta i Tonzilgona N dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh zabolevaniy u chasto boleyushchikh detei. *Detskii doktor*. 2001;(4):25–29. (In Russ).]
39. Нисевич Л.Л., Намазова Л.С., Волков К.С., и др. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т.5. — №3 — С. 64–71. [Nisevich LL, Namazova LS, Volkov KS, et al. Are the antibiotics always necessary for the treatment of the chronic cough among children? *Pediatric pharmacology*. 2008;5(3):64–71. (In Russ).]
40. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №5 — С. 22–29. [Namazova-Baranova LS, Kotlyarova MS, Rovenskaya YV, et al. Comparative analysis of effectiveness and safety of phyto- and antibiotic therapy of acute bronchitis in children: results of a multicenter double blind randomized clinical trial. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):22–29. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1161.
41. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.

## Анонс

Уважаемые коллеги, в следующем номере журнала мы продолжим тему антибиотикорезистентности. Наш постоянный и очень востребованный автор — профессор Светлана Владимировна Ильина (Иркутский государственный медицинский университет) подготовила статью **«Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать»**. В статье пойдет речь о том, что необоснованное (не по показаниям) применение антибиотиков не только увеличивает стоимость лечения и создает риск нежелательных побочных эффектов, но и ведет к росту резистентности микроорганизмов. Эта проблема является глобальной и от ее решения зависит, сможет ли человечество в дальнейшем эффективно бороться с бактериальной инфекцией. Вашему вниманию будет представлен обзор основных ситуаций нерационального применения антибиотиков в педиатрии и причин, по которым врачи назначают антибиотики, когда они не нужны. На основании анализа опубликованных результатов исследований по данной теме автор предлагает стратегии борьбы с избыточным назначением антибиотиков и представляет обобщенные правила рациональной антибиотикотерапии для врачей и пациентов.