

МНОЖЕСТВЕНО РЕЗИСТЕНТНИТЕ БАКТЕРИИ – ЗАПЛАХА ЗА ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ

Розалина Йорданова¹, Христина Милчева²

¹Медицински колеж, Тракийски университет - гр. Стара Загора,
6000 Стара Загора, ул. Армейска 9, rozalina.yordanova@trakia-uni.bg

²Медицински факултет, Тракийски университет - гр. Стара Загора,
6000 Стара Загора, ул. Армейска 11, hristina.milcheva@trakia-uni.bg

Резюме: През последните няколко десетилетия множествената лекарствена резистентност се превръща във все по-сериозен повод за безпокойство и една от най-важните настоящи заплахи за общественото здраве в световен мащаб. Обикновено множествено резистентните (MDR) бактерии се свързват с нозокомиални инфекции, тъй като лесно се задържат и разпространяват в болничната среда, особено в клиниките за интензивни грижи. Някои от тях обаче, са често срещани причинители и на инфекции, придобити в обществото. Предизвиканите от MDR патогени инфекции, се подават все по-трудно на лечение с често използваните антибиотици, което е свързано с повишена заболеваемост, повишени разходи за здравеопазване, ограничени възможности за лечение, удължен болничен престой и в нередки случаи повишен леталитет. Цел: Преглед на настоящите тенденции сред множествено резистентните бактерии и настоящите насоки за лечение и поглед към нови антимикробни и алтернативни средства, както и бъдещи съображения за борба с антибиотичната резистентност в глобален мащаб. Материали и методи: систематичен преглед и анализ на научна литература. Резултати и Изводи: Множествено резистентните бактерии са важна заплаха за общественото здраве, изключително предизвикателство за терапевтичните модели. Спешно са необходими допълнителни изследвания, разработване и валидиране на бързи и надеждни диагностични техники за идентифициране моделите на резистентност, за да се изберат най-добрите подходи и практики за превенция и контрол на MDR инфекциите. Необходимо е и изследване ролята на новите антимикробни средства в борбата срещу множествено резистентните патогени, което би улеснило терапевтичните възможности. Предотвратяването на по-нататъшното разпространение на MDR бактериите, както сред обществото, така и в болничната среда, остава една от най-важните стратегии за справяне с тези патогени и изисква мултидисциплинарен подход и съвместни действия на глобално ниво.

Ключови думи: множествено резистентни бактерии, антимикробна резистентност, вътреболнични инфекции.

MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA - A THREAT TO PUBLIC HEALTH

Rozalina Yordanova¹, Hristina Milcheva²

¹Medical College, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria,
6000 Stara Zagora, 9 Armeiska Street, rozalina.yordanova@trakia-uni.bg

²Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria,
6000 Stara Zagora, 11 Armeiska Street, hristina.milcheva@trakia-uni.bg

Abstract: Over the past few decades, multidrug resistance has become an increasingly serious cause for concern and one of the most important current threats to public health worldwide. Multidrug-resistant (MDR) bacteria are commonly associated with nosocomial infections because they are easily retained and spread in the hospital environment, especially in intensive care clinics. However, some of them are common causes of community-acquired infections. Infections caused by MDR pathogens are increasingly difficult to treat with commonly used antibiotics, which is associated with increased morbidity, increased health care costs, limited treatment options, prolonged hospital stay and, in some cases, increased mortality. Objective: A review of current trends in multidrug-resistant bacteria and current treatment guidelines and a look at new antimicrobials and alternatives, as well as future considerations for combating antibiotic resistance on a global scale. Materials and methods: systematic review and analysis of scientific literature. Results and Conclusions: Multidrug-resistant bacteria are an important threat to public health, an outstanding challenge for therapeutic models. Further research, development and validation of rapid and reliable diagnostic techniques to identify resistance patterns are urgently needed to select best approaches and practices for the prevention and control of MDR infections. It is also necessary to study the role of new antimicrobial agents in the fight against multi-resistant pathogens, which would facilitate therapeutic options. Preventing the further spread of MDR bacteria, both in the community and in the hospital environment, remains one of the most important strategies to deal with these pathogens and requires a multidisciplinary approach and collaborative action at the global level.

Keywords: multidrug resistant bacteria, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

1. Въведение

В продължение на седем десетилетия човечеството се е възползвало от наличието на антибиотици за лечение на бактериални инфекции. Прекомерната употреба на антибиотици обаче, оказва натиск върху бактериите да развиват устойчивост срещу тези лекарствени средства, което води до появата на нелечими „супербактерии“ [1, 2]. През последните няколко десетилетия множествената лекарствена резистентност нараства до опасно високи нива в целия свят и се превръща във все по-сериозен повод за безпокойство [3]. През 2021 г., Световната Здравна Организация (СЗО) съобщава, че антимикробната резистентност е сред първите десет глобални заплахи за общественото здраве, пред които е изправено човечеството [4].

Множествената лекарствена резистентност (MDR) се дефинира като нечувствителност или резистентност на микроорганизъм към прилаганите три и повече антимикробни средства (които са структурно несвързани и имат различни молекулярни цели), въпреки по-ранна чувствителност към тях [5, 6]. От една страна развитието на MDR е естествено явление, но от друга съществуват и редица фактори, допринасящи за по-нататъшното ѝ разпространение. Така например, лесна мишена за множество резистентни патогени са имунокомпрометираните пациенти, като ХИВ-позитивни, пациенти с диабет, лица, които са претърпели трансплантация на органи, както и тези с тежки изгаряния, а техният брой значително нараства [6]. Обикновено MDR патогените се свързват с нозокомиални инфекции, тъй като лесно се задържат и разпространяват в болничната среда, особено в клиниките за интензивни грижи [7]. Някои от тях обаче, са често срещани причинители и на инфекции, придобити в обществото. Предизвиканите от такива микроорганизми инфекции, се подават все по-трудно на лечение с често използваните антибиотици, което е свързано с повишена заболеваемост, повишени разходи за здравеопазване, ограничени възможности за лечение, удължен болничен престой и в нередки случаи повишен леталитет [8].

2. Цел, задачи и методи на проучването

Преглед на настоящите тенденции сред множествено резистентните бактерии и настоящите насоки за лечение и поглед към нови антимикробни и алтернативни средства, както и бъдещи съображения за борба с антибиотичната резистентност в глобален мащаб. Във връзка с поставената цел беше извършен систематичен преглед и анализ на научна литература.

3. Резултати и обсъждане

Данни от доклади на СЗО показват много високи нива на резистентност при бактерии, причиняващи инфекции на пикочните пътища, пневмония и инфекции на кръвния поток [9]. Важно е да се споменат метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus*, ванкомицин-резистентните ентерококи, пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, устойчиви към цефалоспорини, множествено резистентните *Mycobacterium tuberculosis* (показващи резистентност към рифампицин, изониазид, флуорохинолони), карбапенем-резистентните представители на семейство *Enterobacteriales*. Налични са и ограничен брой антимикотици за лечение на хронични гъбични инфекции. Устойчивост на вируси към редица противовирусни медикаменти, както и на паразити към противопаразитни средства, също се наблюдава все повече, особено сред имunosупресирани пациенти, трансплантирани и с онкологични заболявания [10, 11, 12].

Бързите темпове, с които патогените развиват резистентност към антибиотици, съчетани с трудността да се синтезират ефективни нови молекули, пораждат опасения, че може да се върнем в пред антибиотичната ера до 2050 г., ако не бъдат открити нови средства за лечение на тези микроорганизми. Между 1962 и 2000 г., не са одобрявани нови основни класове антибиотици за лечение на чести и с летален изход инфекции, причинени от Gram-отрицателни бактерии, а от 2017 г. са одобрени само 12 антибиотика, 10 от които принадлежат към съществуващи класове с установени механизми на антимикробна резистентност [13]. Всъщност, разработването на нови антибиотици е важно, но не може да се разчита само на нови молекули. Антибиотиците, дори и новите, подобряват шансовете за оцеляване при инфекции, причинени от резистентни микроорганизми, но не го гарантират, тъй като бактериите и гъбичките непрекъснато се променят и изработват нови механизми за устойчивост.

Механизмите на резистентност при микроорганизмите са множество - променени мишени на антимикробните лекарствени средства (независимо дали са структурни протеини или ензими), намаляване концентрацията на антибиотика в целевия организъм чрез намален инфлукс или чрез увеличен ефлукс, често предаване на гените, носещи антимикробната резистентност от един към друг вид бактерии [14]. Преодоляването на тези механизми, изисква нови подходи и нагласи за създаване на практични и ефективни средства за борба с бактериалните и други патогени. Алтернативните опции включват фокусиране върху различни цели, като унищожаване или предотвратяване на образуването на бактериални биофилми, които предпазват бактериите от антибиотично действие, както и имуномодулация, насочена към гостоприемника. Комбинации от обещаващи съединения с различна биоактивност - по-специално от естествени източници, както и пренасочването и комбинирането на съществуващи средства за употреба като антибактериални средства са други потенциални пътища за изследване. Вниманието се насочва още и към ваксините, използването на антители, бактериофаги, наночастици [14, 15, 16, 17]. Към юни 2019 г., 29 нетрадиционни продукта са били в клинична разработка, но само седем са били във фаза 3 на клинично изпитване [18]. Алтернативните възможности за лечение и

превенция може потенциално да бъдат толкова ефективни, колкото и антибиотиците, но тъй като те не изчерпват микробиома на „добрите бактерии“, може да се предполага че ще бъдат с по-нисък риск от развитие на странични действия. Необходими са повече иновации и изследвания за идентифициране, разработване, прилагане и оценка на нови терапии за резистентни към антибиотици микроорганизми.

Справянето с тази заплаха изисква продължително и агресивно действие. Капацитетът и ресурсите (превенция на инфекции, достъп до антибиотици, диагностични тестове и ваксини) за борба с антибиотичната резистентност варират в световен мащаб. Провеждат се и различни програми за управление и оптимизиране на антимикробната терапия, намаляване на разходите, свързани с лечението, подобряване на клиничните резултати и безопасност и минимизиране или стабилизиране на множествената лекарствена резистентност [19]. Предотвратяване на инфекциите на първо място, забавяне развитието на резистентност чрез ограничена и правилна употреба на антибиотици (свеждане до минимум на ненужното предписване и прекомерната антибиотична употреба), са от изключително значение в борбата с резистентността към антимикробни лекарствени средства. Съществува спешна нужда от подкрепа и координация на глобално, регионално и национално ниво, в името на бъдещия напредък [9].

4. Изводи

Бързото нарастване на тежките инфекции, причинени от широко разпространените множествено резистентни микроорганизми е неоспорим факт. Множествено резистентните бактерии са сериозна заплаха за общественото здраве, изключително предизвикателство за терапевтичните модели. Спешно са необходими допълнителни изследвания, разработване и валидиране на бързи и надеждни диагностични техники за идентифициране моделите на резистентност, за да се изберат най-добрите подходи и практики за превенция и контрол на MDR инфекциите. Необходимо е и изследване ролята на новите антимикробни средства в борбата срещу множествено резистентните патогени, което би улеснило терапевтичните възможности. Предотвратяването на по-нататъшното разпространение на MDR бактериите, както сред обществото, така и в болничната среда, остава една от най-важните стратегии за справяне с тези патогени и изисква мултидисциплинарен подход и съвместни действия на глобално ниво.

Библиография

1. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Ali AY, Eljaaly K, Tirupathi R, Haradwala MB, Areti S, Alhumaid S, Rabaan AA, Al Mutair A, Schlagenhauf P. Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017-2020). *Infection*. 2022;50(3):553-564
2. Bharadwaj A, Rastogi A, Pandey S, Gupta S, Sohal JS. Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. *Biomed Research International*. 2022/2022:5419874
3. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018/11:1645
4. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012/18(3):268-81

6. Singh V. “Antimicrobial resistance” in *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them*. Science, Technology and Education. 2013/1:291–296
7. Андонова А. Вътреболничните инфекции като световен проблем-профилактика и борба с тях. Учебник по „Основи на сестринските и акушерските грижи“. 2009/75-79
8. Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:541340
9. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014.
10. Greenberg RM. New approaches for understanding mechanisms of drug resistance in schistosomes. *Parasitology*. 2013/140(12):1534-46
11. Vanaerschot M, Dumetz F, Roy S, Ponte-Sucre A, Arevalo J, Dujardin JC. “Treatment failure in leishmaniasis: drugresistance or another (epi-) phenotype?”. *Expert Review of AntiInfective Therapy*. 2014/12;(8): 937–946
12. Doliwa C, Escotte-Binet S, Aubert D, Sauvage V, Velard F, Schmid A, Villena I. Sulfadiazine resistance in *Toxoplasma gondii*: no involvement of overexpression or polymorphisms in genes of therapeutic targets and ABC transporters. *Parasite*. 2013/20:19
13. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2022
14. Terreni M, Taccani M, Pregolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021/2;26(9):2671
15. Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014/69(9):2326-36.
16. Bharadwaj A, Rastogi A, Pandey S, Gupta S, Sohal JS. Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. *Biomed Research International*. 2022/5419874
17. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019
18. Assessment of Nontraditional Products in Development to Combat Bacterial Infections 2019. 2019 September 3 [cited 2019 September 17]; Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-andanalysis/issue-briefs/2019/09/assessment-of-nontraditional-products-in-development-to-combatbacterial-infections>.
19. Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008/61(1):110-28