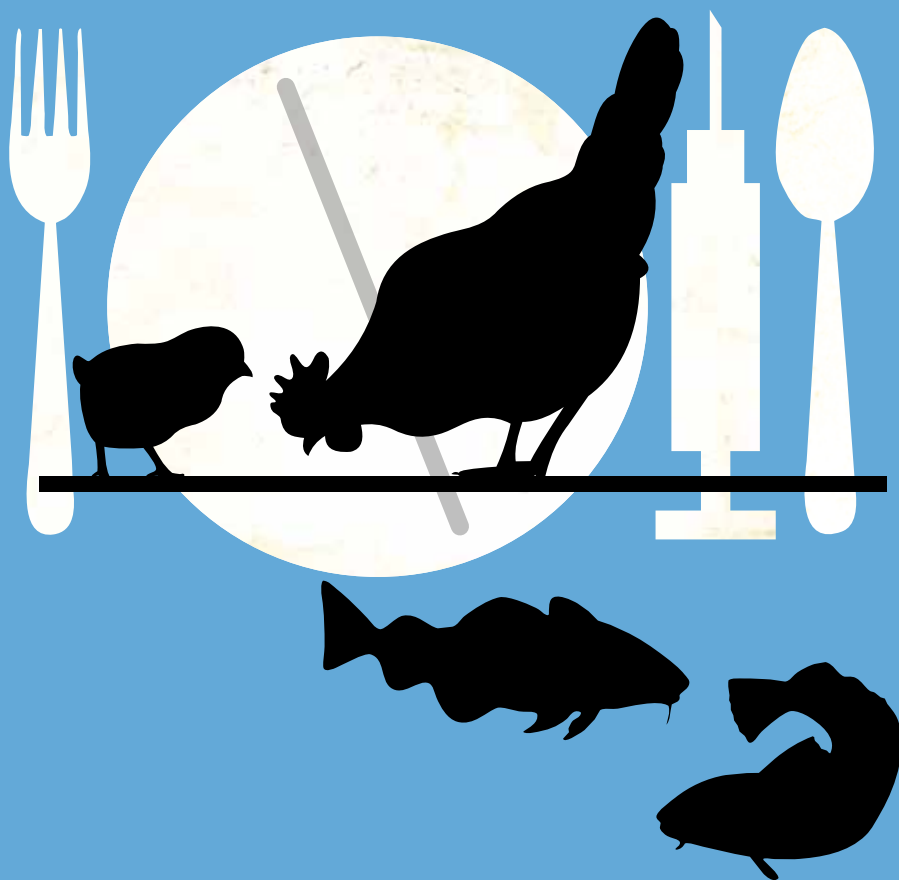




Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе



Антибиотики произвели революцию в лечении инфекционных болезней у людей. Однако их широкое и не всегда правильное применение привело к возникновению и распространению устойчивости к антибиотикам. В настоящее время эта проблема является актуальной для общественного здравоохранения: ежегодно только в странах Европейского союза свыше 25 тысяч человек умирают от инфекций, обусловленных резистентными бактериями. Устойчивость к антибиотикам является также проблемой безопасности пищевых продуктов: применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных – для лечения и профилактики болезней или в качестве стимуляторов роста – позволяет устойчивым бактериям и генам резистентности передаваться через пищевую цепь от сельскохозяйственных животных к людям.

В данной публикации рассмотрены возможности предупреждения и сдерживания устойчивости к антибиотикам в пищевой цепи с помощью как национальной координации, так и международного сотрудничества, включая регламентацию и сокращение применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных, подготовку специалистов и наращивание потенциала, надзор за тенденциями в резистентности и применении антибиотиков, распространение информации и проведение научных исследований, а также образовательную и разъяснительную работу для привлечения внимания к проблеме.

Эта книга предназначена, прежде всего, для руководителей и организаторов, проводящих политику в области здравоохранения, сельского хозяйства, пищевой промышленности и ветеринарии. В ней предложены возможные пути для выработки целостного межведомственного и мультидисциплинарного подхода к решению этой сложной и усугубляющейся проблемы.

Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

Scherfigsvej 8, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 39 17 17 17

Факс: +45 39 17 18 18

Эл. адрес: contact@euro.who.int

Веб-сайт: <http://www.euro.who.int>

**Борьба с устойчивостью
к антибиотикам с позиций безопасности
пищевых продуктов в Европе**

Всемирная организация здравоохранения была создана в 1948 г. в качестве специализированного учреждения Организации Объединенных Наций, осуществляющего руководство и координацию международной деятельности в области общественного здравоохранения. Одна из уставных целей ВОЗ состоит в предоставлении объективной и надежной информации и консультаций в области здоровья человека, и эта ее функция реализуется частично путем выполнения программ публикации соответствующих материалов и литературы. Одним из способов выполнения этой функции является подготовка и издание публикаций, посредством которых ВОЗ стремится оказать поддержку в выполнении стратегий охраны здоровья населения в странах и содействовать решению наиболее актуальных и неотложных проблем общественного здравоохранения.

Европейское региональное бюро ВОЗ – это одно из шести расположенных в различных частях мира региональных бюро, каждое из которых проводит собственную программу, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения в обслуживаемых ими странах. Европейский регион с населением около 880 млн. человек простирается от Северного ледовитого океана до Средиземного моря с севера на юг и от Атлантического до Тихого океана с запада на восток. Европейская программа ВОЗ оказывает помощь всем странам Региона в разработке и совершенствовании их стратегий, систем и программ здравоохранения; в предотвращении и устранении опасностей для здоровья населения; в повышении готовности стран к решению будущих проблем здравоохранения; и в пропаганде и реализации мер, направленных на охрану и улучшение здоровья населения.

В целях как можно более полного предоставления достоверной информации и научно обоснованных рекомендаций по вопросам охраны здоровья ВОЗ обеспечивает широкое международное распространение своих публикаций и поощряет их перевод и адаптацию. Содействуя укреплению и охране здоровья, а также предупреждению заболеваний и борьбе с ними, издания ВОЗ, таким образом, вносят вклад в достижение главной цели этой организации, а именно в обеспечение всем людям самых высоких уровней здоровья.



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

**Борьба с устойчивостью
к антибиотикам с позиций безопасности
пищевых продуктов в Европе**

WHO Library Cataloguing in Publication Data

Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe

1. Drug resistance, Microbial 2. Food contamination – prevention and control 3. Consumer product safety 4. Animal husbandry 5. Anti-infective agents – adverse effects 6. Health policy 7. Europe

ISBN 978 92 890 4421 9 (print)

(NLM Classification: QV 350)

ISBN 978 92 890 4422 6 (ebook)

ISBN 978 92 890 4421 9

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-овом режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Содержание

Авторский коллектив.....	vii
Благодарности.....	x
Сокращения.....	xi
Предисловие.....	xii
Резюме	xiv
Глобальная угроза.....	xiv
Важная проблема безопасности пищевых продуктов.....	xiv
Необходимость срочных действий.....	xvi
Международное сотрудничество в помощь национальным действиям.....	xviii
Введение – устойчивость к антибиотикам как глобальная угроза	1
Определения основных понятий.....	1
Вызов медицине	2
Почему устойчивость к антибиотикам возрастает в глобальных масштабах.....	4
Борьба с устойчивостью к антибиотикам.....	7
1. Устойчивость к антибиотикам как проблема безопасности пищевых продуктов	10
Применение антибиотиков в производстве пищевых продуктов.....	10
Устойчивость к антибиотикам как проблема безопасности пищевых продуктов.....	15
2. Устойчивость к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов	27
Нормативно-правовая регламентация применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных.....	27
Сокращение потребностей в антибиотиках и их рациональное применение в животноводстве.....	32
Надзор.....	38
Адвокация и коммуникация	46
Обучение кадров и наращивание потенциала.....	47
Пробелы в знаниях и потребности в научных исследованиях.....	47

3. Выводы и направления действий	49
Общая координация.....	49
Регламентация.....	50
Сокращение потребностей в антибиотиках и их рациональное применение в животноводстве.....	50
Надзор.....	51
Адвокация и коммуникация	53
Обучение кадров и наращивание потенциала.....	53
Пробелы в знаниях и потребности в научных исследованиях.....	54
Библиография	55
Приложение 1. Международные партнерства по проблеме устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов	61
Приложение 2. Международные стандарты и руководства	75

Авторский коллектив

Эксперты

Pierre-Alexandre Beloeil, Отдел сбора данных о зоонозах, Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Парма, Италия

Antonio Battisti, Ветеринарный институт Лацио и Тосканы, Национальная референс-лаборатория по устойчивости к антибиотикам, Рим, Италия

Jordi Torren Edo, Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA), Лондон, Соединенное Королевство

Kari Grave, Национальный ветеринарный институт, Осло, Норвегия

Ole Heuer, Отдел эпиднадзора, Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC), Стокгольм, Швеция

Gerard Moulin, Французское агентство по ветеринарным препаратам, Французское агентство по безопасности пищевых продуктов, гигиене окружающей среды и гигиене труда (ANSES-ANMV), Фужер, Франция

Leena Räsänen, Отдел E2, Дирекция E, Генеральный директорат здравоохранения и потребительской политики, Европейская комиссия, Брюссель, Бельгия

John Stelling, Лаборатория микробиологии, Отделение инфекционных болезней, Бригем и Женская больница, Бостон, Массачусетс, США (Сотрудничающий центр ВОЗ по надзору за устойчивостью к антибиотикам)

John Threlfall, Центр инфекций, Агентство по защите здоровья, Лондон, Соединенное Королевство

Henrik Caspar Wegener, Национальный институт питания, Датский технический университет, Копенгаген, Дания (Сотрудничающий центр ВОЗ по надзору за устойчивостью к антибиотикам и референс-лаборатория Европейского союза по устойчивости к антибиотикам (EURL-AR))

Martin Wierup, Шведский университет сельскохозяйственных наук (SLU),
Упсала, Швеция

Mary Elizabeth Wilson, Гарвардская школа общественного
здравоохранения, Бостон, Массачусетс, США

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Bernadette Abela-Ridder, Департамент безопасности пищевых продуктов
и зоонозов, Штаб-квартира ВОЗ

Awa Aidara-Kane, Департамент безопасности пищевых продуктов
и зоонозов, Штаб-квартира ВОЗ

Bernardus Ganter, старший советник, Устойчивость к антибиотикам,
Отдел инфекционных болезней, безопасности общественного здоровья
и окружающей среды, Европейское региональное бюро ВОЗ

Hilde Kruse, руководитель программы, Безопасность пищевых продуктов,
Отдел инфекционных болезней, безопасности общественного здоровья
и окружающей среды, Римский офис, Европейское региональное бюро
ВОЗ

Всемирная организация охраны здоровья животных – ВОЗЖ (Международное эпизоотическое бюро – OIE)¹

François Diaz, Департамент науки и техники, Париж, Франция

Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО)²

Sarah Cahill, Департамент по вопросам питания и защиты потребителей,
Рим, Италия

Iddya Karunasagar, Департамент рыбоводства и аквакультуры, Рим, Италия

¹ Высказанные в данной публикации (заключение и мероприятия) точки зрения не обязательно отражают точки зрения ВОЗЖ.

² Высказанные в данной публикации точки зрения отражают мнения авторов и не обязательно отражают точки зрения ФАО.

Patrick Otto, Департамент животноводства и здоровья животных, Рим,
Италия

Комиссия Кодекс Алиментариус

Annamaria Bruno, Секретариат Кодекса, Рим, Италия

Selma Dougan, Секретариат Кодекса, Рим, Италия

Благодарности

В подготовке этой книги принимали участие многие международные эксперты и сотрудники ВОЗ и других организаций. Европейское региональное бюро ВОЗ благодарно им за поддержку и советы. Ее идея и предварительный проект были задуманы и подготовлены во время совещания по проблеме устойчивости к антибиотикам, которое состоялось в Риме (Италия) 11–12 ноября 2010 г. Региональное бюро ВОЗ выражает также благодарность следующим внешним рецензентам за их комментарии и помощь в улучшении текста книги:

- Frederick J. Angulo, руководитель, Глобальные болезни, Отделение выявления глобальных болезней и ответных действий, Центр глобального здравоохранения, Центры контроля и профилактики болезней (CDC), Атланта, Джорджия, США;
- Peter Collignon, директор Отделения инфекционных болезней и Отдела микробиологии, Больница Канберры и профессор, Канберрская клиническая школа, Австралийский национальный университет, Вуден, Австралия;
- Scott McEwen, профессор кафедры популяционной медицины, Университет Гельфа, Онтарио, Канада;
- Jaap Wagenaar, профессор кафедры инфекционных болезней и иммунологии, Факультет ветеринарной медицины, Утрехтский университет, Нидерланды.

Два сотрудника Европейского регионального бюро ВОЗ – Hilde Kruse и Francesca Rasiopri (Римский офис, Отдел инфекционных болезней, безопасности общественного здоровья и окружающей среды) – отредактировали рукопись и придали ей окончательный вид.

Сокращения

АСР	антибиотики как стимуляторы роста (AGP)
БЛШС	бета-лактамазы широкого спектра действия (ESBLs)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения (WHO)
ВОЗЖ	Всемирная организация охраны здоровья животных, или Международное эпизоотическое бюро (OIE)
ВТО	Всемирная торговая организация (WTO)
ЕУБП	Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA)
ЕС	Европейский союз (EU)
МОК	максимальные остаточные количества (MRLs)
ФАО	Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (FAO)
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний (США)
ECDC	Европейский центр профилактики и контроля заболеваний

Предисловие

Частота инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, увеличивается среди населения и в медицинских учреждениях, вследствие чего эти инфекции становятся важной медико-санитарной проблемой, которая бросает вызов системам здравоохранения в странах Европейского региона ВОЗ. В результате чрезмерного и неправильного применения антибиотиков у бактерий, находящихся в организме людей и животных, может развиться устойчивость к этим препаратам, вследствие чего инфекции, которые в обычных условиях хорошо поддаются лечению антибиотиками, становится трудно, а иногда и невозможно излечить. Неудачи лечения приводят к росту заболеваемости и смертности от инфекций, а также к необходимости разрабатывать новые антибиотики, что, в конечном счете, ложится дополнительным бременем на общество. Ежегодно в странах Европейского союза свыше 25 000 человек умирают от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

Для обеспечения эффективности лечения необходимо срочно принимать меры противодействия дальнейшему формированию и распространению устойчивости к антибиотикам, что происходит в результате применения антибиотиков во многих секторах. Поскольку эта устойчивость не имеет экологических, отраслевых или географических границ, ее появление в одной отрасли или в одной стране приводит к формированию резистентности в других отраслях и в других странах. Национальные руководящие органы, ветеринарные работники, фермеры, врачи и пациенты играют ключевую роль в сохранении активности антибиотиков. Предупреждение и сдерживание устойчивости к антибиотикам требует принимать во внимание все факторы риска формирования и распространения такой устойчивости в контексте всех условий, отраслей, учреждений (от медицины до использования в производстве пищевых продуктов животного происхождения) и стран.

Вслед за резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения (ее главного руководящего органа), ВОЗ поддерживает усилия государств-членов по предупреждению и сдерживанию устойчивости к антибиотикам, пропагандируя целостный, многогранный, межведомственный и объединенный подход к решению проблемы. Для повышения информированности о важности решения этой растущей угрозы общественному здравоохранению ВОЗ объявила устойчивость к антибиотикам темой Всемирного дня здоровья 2011 г.

В Европейском регионе Европейское региональное бюро ВОЗ разрабатывает региональную стратегию борьбы с устойчивостью к антибиотикам, которая будет обсуждаться на сессии Европейского регионального комитета ВОЗ

в сентябре 2011 г. В частности, ВОЗ уже давно считает, что применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных, масштабы которого во многих странах превышают масштабы использования антибиотиков для лечения больных людей, вносит существенный вклад в формирование проблемы устойчивости к антибиотикам в здравоохранении. Эта ситуация требует дополнительных усилий по информированию общества и выработке специальной политики для сдерживания резистентности к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов.

Европейское региональное бюро ВОЗ подготовило данную публикацию, первую такого рода, для удовлетворения потребностей государств-членов и поддержки их усилий по предупреждению и сдерживанию устойчивости к антибиотикам, обращая особое внимание на распространение резистентности через пищевую цепь, которое играет важную, хотя нередко и скрытую роль. Эта книга предназначена, прежде всего, для руководителей и организаторов, работающих в здравоохранении, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и ветеринарии. Она нацелена на повышение информированности о значении резистентности к антибиотикам как проблемы, имеющей отношение к безопасности пищевых продуктов, и об ответственности всех, кто имеет отношение к производству пищевых продуктов, за предупреждение и контроль распространения устойчивости к антибиотикам через пищевую цепь. ВОЗ надеется, что эта книга, в которой изложены возможности предупреждения и сдерживания резистентности к антибиотикам, поможет странам в разработке и осуществлении политики по сдерживанию устойчивости к антибиотикам и охране здоровья людей.

Zsuzsanna Jakab

Директор Европейского регионального бюро ВОЗ

Резюме

Глобальная угроза

В 1940-х годах начало применения антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний произвело революцию в медицине. К сожалению, как неправильное, так и правильное применение антибиотиков привели к формированию и распространению устойчивости к этим препаратам, с которой связаны снижение эффективности лечения и, следовательно, более тяжелое и длительное течение заболеваний, увеличение частоты госпитализации пациентов, рост количества смертельных исходов и увеличение экономического ущерба для общества. Устойчивость к антибиотикам стала растущей международной проблемой для общественного здравоохранения, которая настоятельно требует пристального внимания. Масштабы этой проблемы демонстрирует тот факт, что ежегодно в странах Европейского союза свыше 25 000 человек умирают от инфекций, обусловленных антибиотикорезистентными бактериями. Любые способы применения антибиотиков у людей, животных или на растениях могут приводить к формированию и распространению устойчивости к антибиотикам. Кроме того, резистентность к антибиотикам не признает каких-либо географических или биологических границ. Таким образом, применение антибиотиков в одних отраслях, условиях или странах влияет на распространение устойчивости к ним в других отраслях, условиях или странах.

Важная проблема безопасности пищевых продуктов

Антибиотики применяются в животноводстве, мясомолочной и пищевой промышленности не только для лечения болезней животных, но также в целях профилактики и для стимулирования роста. Во многих странах антибиотики применяются у животных даже в больших масштабах, чем у людей. Чрезмерное применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных имеет серьезные последствия для общественного здравоохранения, так как способствует появлению устойчивых к антибиотикам бактерий и генов резистентности, которые могут быть переданы людям. Обычно это происходит при употреблении пищевых продуктов, но может иметь место и при непосредственном контакте с животными или через объекты окружающей среды. В конечном счете, это может привести к возникновению у людей инфекционных

заболеваний, обусловленных антибиотикорезистентными бактериями, которые будет трудно или даже невозможно излечить. Кроме того, поскольку торговля как самими животными, используемыми для получения пищевых продуктов, так и пищевыми продуктами животного происхождения осуществляется в глобальных масштабах, это может привести к появлению устойчивости к антибиотикам в странах, которые находятся далеко от тех стран, где возникла данная проблема.

Резистентность связанных с пищевыми инфекциями зоонозных бактерий родов *Salmonella* и *Campylobacter* несомненно связана с применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных; пищевые инфекции, вызванные такими резистентными бактериями, многократно документированы у людей. Особую тревогу вызывает устойчивость к так называемым “критически важным антибиотикам”, используемым в медицине. Например, применение фторхинолонов у сельскохозяйственных животных привело к появлению соответствующей устойчивости к антибиотикам у сальмонелл и кампилобактеров, которые вызывают инфекционные заболевания у людей. При этом имеется статистически достоверная связь между резистентностью сальмонелл и более частыми и более длительными госпитализациями пациентов, более длительным течением заболеваний, более высоким риском развития инвазивных форм инфекций и двукратным увеличением риска смертельного исхода в течение двух лет после инфицирования. При заболеваниях, обусловленных полирезистентными штаммами *Salmonella* Typhimurium определенного фаготипа (DT)104 с устойчивостью к хинолонам, наблюдали неудачи лечения, более высокую частоту госпитализации и более высокий риск смертельного исхода. По сравнению с заболеваниями, вызванными чувствительными к антибиотикам бактериями, в случаях, вызванных у людей резистентными к макролидам кампилобактерами, отмечалась более высокая частота инвазивных форм инфекции и летальных исходов.

Поскольку было показано, что применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста связано с угрозой для здоровья людей, с 2006 г. в странах Европейского союза прекращено использование всех антибиотиков в качестве стимуляторов роста. Прекращение использования антибиотиков для стимуляции роста животных снижает опасность для здоровья людей без какого-либо вреда для здоровья животных или экономических потерь в производстве продуктов животного происхождения.

В сельском хозяйстве усовершенствованные методы разведения рыбы и внедрение эффективных вакцин может в значительной мере уменьшить применение антибиотиков. Эти факты ярко иллюстрируют значение

профилактики болезней в контексте производства пищевых продуктов животного происхождения.

Необходимость срочных действий

Необходимость действовать сейчас очевидна. Борьба с устойчивостью к антибиотикам требует целостного, межведомственного и многостороннего подхода с эффективной координацией действий и обменом информацией между всеми ведомствами – сельскохозяйственными, продовольственными, ветеринарными и медицинскими. Усилия должны быть направлены на сокращение неоправданного применения антибиотиков и ограничение распространения антибиотикорезистентных бактерий. Хотя международное межведомственное сотрудничество имеет огромное значение, но наиболее важным в настоящее время является оптимальный подход каждой страны к решению проблем устойчивости к антибиотикам и безопасности пищевых продуктов.

Общая координация

Для борьбы с резистентностью к антибиотикам правительства стран могут выработать межведомственную национальную стратегию и план действий по борьбе с устойчивостью к антибиотикам. Этот подход, поддерживаемый межправительственным рабочим комитетом, должен включать вопрос о безопасности пищевых продуктов и обеспечивать рациональное применение антибиотиков во всех отраслях. Для этого необходимо создать официальный механизм взаимодействия между министерством здравоохранения и другими заинтересованными министерствами и ведомствами с целью решения проблемы устойчивости к антибиотикам применительно к пищевой цепи.

Регламентация

Очень важной частью работы по сдерживанию резистентности является нормативная регламентация применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных. Предлагается, чтобы национальные ветеринарные, сельскохозяйственные и фармацевтические руководящие органы рассмотрели возможность принятия, среди прочих, следующих мер:

- прекращение использования антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных;

- применение антибиотиков у животных только по назначению ветеринара;
- применение антибиотиков, имеющих чрезвычайное значение в медицине (особенно фторхинолонов и цефалоспоринов третьего и четвертого поколений), у сельскохозяйственных животных только при наличии для этого веских оснований.

Сокращение потребностей в антибиотиках и их рациональное применение в животноводстве

Антибиотики являются весьма ценными лекарственными средствами, которые должны применяться только с терапевтическими целями и в максимально ограниченных масштабах. Очень важно, чтобы национальные ветеринарные, сельскохозяйственные и фармацевтические руководящие органы пропагандировали профилактическую ветеринарную помощь и рациональное использование антибиотиков в сотрудничестве с частным сектором и со всеми заинтересованными сторонами, особенно с ветеринарными работниками и фермерами. Особое значение имеют следующие шаги:

- сокращение потребностей в антибиотиках в животноводстве путем улучшения состояния здоровья животных с помощью мер биобезопасности, активной профилактики заболеваний (включая внедрение эффективных вакцин), применения надлежащих гигиенических и управленческих методов;
- устранение экономических факторов, которые способствуют неоправданному назначению антибиотиков.

Надзор

Для мониторинга тенденций резистентности к антибиотикам, своевременного осуществления корректирующих действий и оценки эффективности мероприятий необходимо, чтобы медико-санитарные, ветеринарные и продовольственные руководящие органы рассмотрели возможность принятия следующих мер:

- создание системы надзора за применением антибиотиков в медицине и у сельскохозяйственных животных;
- создание интегрированной (с участием медико-санитарного, продовольственного и ветеринарного секторов) системы надзора для мониторинга устойчивости к антибиотикам по конкретному перечню видов бактерий, передающихся через пищевые продукты.

Адвокация и коммуникация

Большое значение имеет информационно-пропагандистская и разъяснительная работа. Эта работа должна содействовать как повышению общественной осведомленности о проблеме устойчивости к антибиотикам с точки зрения безопасности пищевых продуктов, так и своевременному проведению мероприятий по предупреждению формирования резистентности и ее распространения через пищевую цепь.

Обучение кадров и наращивание потенциала

В числе прочих действий предлагается, чтобы ветеринарные, сельскохозяйственные и продовольственные руководящие органы на основе мультидисциплинарного подхода предприняли шаги для разработки рекомендаций по рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных. В этих рекомендациях должны быть рассмотрены антибиотики, имеющие первостепенное значение в медицине. Кроме того, руководящие органы должны обеспечить обучение специалистов для скорейшего внедрения этих рекомендаций.

Пробелы в знаниях и потребности в научных исследованиях

Предлагается, чтобы национальные руководящие органы в сотрудничестве с частным сектором оказывали поддержку проведению научных исследований для получения сопоставимой информации об устойчивости к антибиотикам, которая будет использована для оценки и управления рисками. Необходима также поддержка для наращивания исследований по проблеме формирования и распространения резистентности, а также для разработки новых антибиотиков и формирования альтернативных подходов к проведению антибиотикотерапии.

Международное сотрудничество в помощь национальным действиям

Поскольку борьба с устойчивостью к антибиотикам затрагивает вопросы безопасности пищевых продуктов, необходимы международное признание проблемы, участие и партнерство; все это будет направлять и поддерживать национальные инициативы. Уже в течение длительного времени ВОЗ, Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО) и Всемирная организация охраны здоровья животных (ВОЗЖ) признают важность проблемы устойчивости к антибиотикам, в том числе и применительно к проблеме безопасности пищевых продуктов. Результатом этого понимания является международный

подход к решению данной проблемы и к разработке рекомендаций в поддержку действий. В частности, резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA51.17 призвала государства-члены к сокращению и рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных. В свою очередь это привело к появлению “Глобальных принципов ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам у сельскохозяйственных животных”, которые были разработаны с участием ФАО и ВОЗЖ и включены в “Глобальную стратегию ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам”. Европейское региональное бюро ВОЗ разрабатывает стратегию по решению проблемы устойчивости к антибиотикам и считает, что одним из ключевых вопросов данной стратегии является резистентность к антибиотикам бактерий в пищевой цепи. Комиссия Кодекс Алиментариус (часть совместной программы ФАО и ВОЗ по стандартам пищевых продуктов) и ВОЗЖ разработали рекомендации по рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных. Кроме того, значительное внимание проблеме устойчивости к антибиотикам уделяет Европейский союз.

Введение – устойчивость к антибиотикам как глобальная угроза

Определения основных понятий

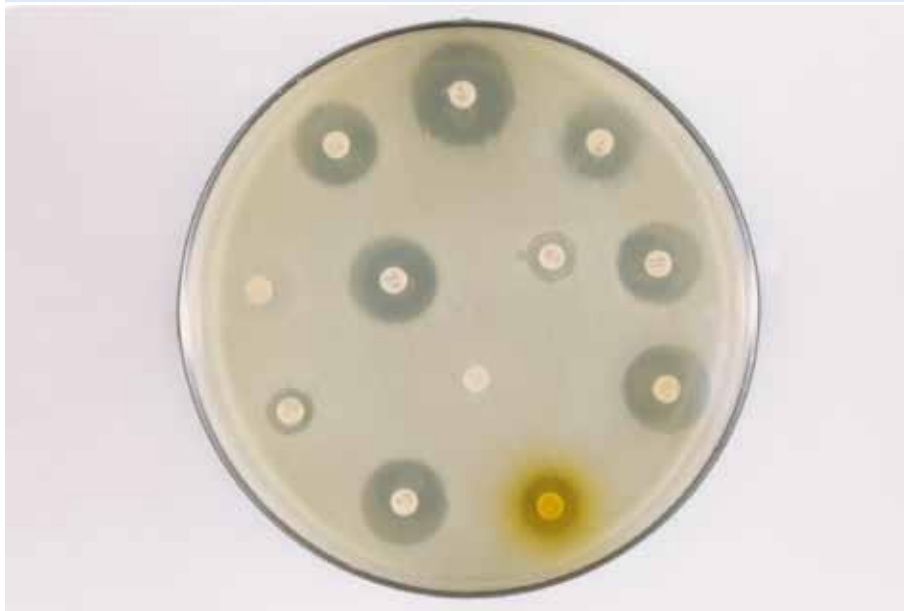
Антибиотики – это основное средство лечения бактериальных инфекций. В 1940-х годах появление антибиотиков произвело революцию в медицине: они спасли жизни миллионов людей – больных с пневмониями, сепсисом, менингитами, тяжелыми раневыми инфекциями и инфекциями мочевыводящей системы. Кроме того, многие современные медицинские технологии – включая трансплантацию органов, химиотерапию злокачественных опухолей и ортопедическую хирургию – при отсутствии антибиотиков были бы сопряжены с высоким риском осложнений. Во вставке 1 приведены термины, используемые для обозначения различных категорий антимикробных средств.

Вставка 1. Выбор терминов

Антимикробные средства (противомикробные препараты, antimicrobial agents) – это химические соединения, которые убивают микроорганизмы или угнетают их рост. Они могут продуцироваться в естественных условиях такими микроорганизмами, как грибы (например, пенициллин) и бактерии (например, тетрациклин) – или могут быть синтетическими или полусинтетическими веществами (например, фторхинолоны и амоксициллин, соответственно). Согласно оригинальному определению лауреата Нобелевской премии Сэлмана Ваксмана (Selman Waksman), термин антибиотики (antibiotics) относится только к естественным продуктам микробного происхождения. Тем не менее, этот термин нередко используется как синоним термина антимикробные средства, независимо от естественного или синтетического происхождения. Антимикробные средства, нацеленные против бактерий, обычно называют антибактериальными средствами. В данной публикации термин *антибиотики* используется для обозначения антибактериальных средств, используемых для лечения бактериальных инфекций как у людей, так и у животных.

К сожалению, вскоре после появления каждого нового типа антибиотиков бактерии эволюционируют, приобретая способность не только противостоять действию и присутствию антибиотика, который ранее убивал их, но даже размножаться – другими словами, бактерии становятся

Некоторые бактерии проявляют устойчивость к антибиотикам



Источник: Центры по контролю и профилактике заболеваний

устойчивыми (резистентными). Термин *устойчивость (резистентность) к антибиотикам* (antibiotic resistance) относится к ситуациям, когда антибиотики, которые обычно угнетали развитие определенных видов бактерий, больше не оказывают желаемого эффекта. Устойчивость к антибиотикам развивается в результате их использования и является классическим примером описанного Дарвином принципа естественного отбора (“выживает сильнейший”).

Эпидемиология устойчивости к антибиотикам осложняется способностью генов, детерминирующих такую устойчивость, распространяться между различными типами бактерий. Кроме того, резистентные к антибиотикам бактерии могут преодолевать барьеры между сферами деятельности, учреждениями и территориями. Такое распространение может быть связано с людьми, животными, пищевыми продуктами животного происхождения и контаминированными объектами внешней среды.

Вызов медицине

В настоящее время устойчивость к антибиотикам представляет серьезную и усугубляющуюся международную проблему общественного здравоохранения. Из-за устойчивости к антибиотикам инфекции, которые

Устойчивость к антибиотикам: серьезный риск для здоровья



© iStockphoto

обычно поддавались антибиотикотерапии, стало трудно или даже невозможно устранить. Это приводит к неудачам в лечении и увеличивает заболеваемость, смертность и экономические потери общества. Устойчивость к различным классам антибиотиков стабильно возрастает у различных типов бактерий, а также в различных экологических условиях. Таким образом, ранее эффективные антибиотики теряют свою силу, а медицина возвращается к ситуации, которая существовала в доантибиотиковую эру. Под угрозой находится значение антибиотиков как лекарств, спасающих жизни больных (1).

Усиливающаяся устойчивость к антибиотикам угрожает эффективности этих препаратов. В результате серьезные заболевания у людей протекают дольше или даже приводят к летальному исходу из-за неизлечимых инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами. Ежегодно в странах Европейского союза (ЕС) около 25 тысяч больных умирают от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями (2). Нередко лечение резистентных инфекций альтернативными антибиотиками является более токсичным, менее эффективным и более дорогим, а также продолжается дольше. В более обеспеченных медицинских учреждениях неблагоприятные последствия резистентности для здоровья людей могут быть до некоторой степени уменьшены с помощью постоянного применения лабораторных тестов на

чувствительность к антибиотикам, результаты которых позволяют принять обоснованные решения о выборе антибиотиков, а также использовать дорогие антибиотики как крайнюю меру. В условиях медицинских учреждений с ограниченными ресурсами “лечение наугад” с использованием ограниченного количества неэффективных антибиотиков нередко напрямую приводит к неудачам, длительным страданиям пациентов, продолжительной нетрудоспособности больных и к повышенным показателям смертности. Резистентность также оказывает влияние на здоровье животных, так как больным животным также может требоваться лечение антибиотиками.

Проблему устойчивости к антибиотикам усугубляют и другие факторы. Так, исследования по разработке новых антибиотиков являются очень длительными и дорогостоящими, а резистентность нередко развивается сравнительно быстро после появления новых препаратов на рынке антибиотиков.

Почему устойчивость к антибиотикам возрастает в глобальных масштабах

Применение антибиотиков где бы то ни было в мире и для любых целей – у людей, животных, на растениях – оказывает влияние на всех. Применение антибиотика у одного индивидуума может приводить к появлению резистентных штаммов, которые впоследствии передаются от этого индивидуума другим, а со временем они могут распространиться в глобальных масштабах. В связи с этим антибиотики иногда называют *социальными лекарствами* (societal drugs), признавая возможные глобальные последствия индивидуального решения использовать антибиотики.

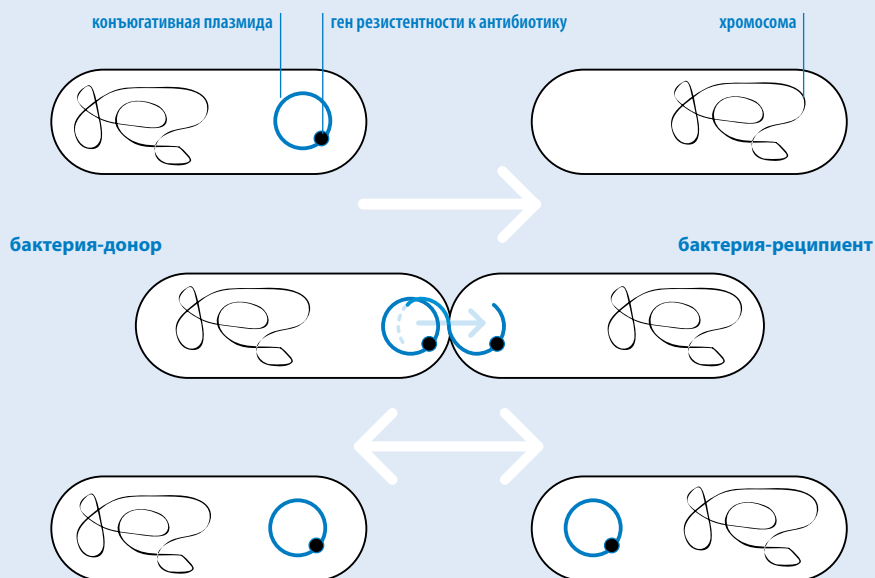
Некоторые бактерии отличались устойчивостью с давних времен, поэтому применительно к ним говорят о естественной или исходной резистентности. В других случаях изначально чувствительные бактерии стали устойчивыми в течение последних десятилетий; это – приобретенная резистентность. Бактерии отличаются высокой устойчивостью и способностью к адаптации, поэтому они могут быстро изменяться в соответствии с изменениями окружающей их среды, например в присутствии антибиотика. Они просто стараются выжить.

Чувствительные бактерии могут стать устойчивыми в результате генетической мутации в их ДНК (хромосомная резистентность) или, что наблюдается чаще, в результате приобретения мобильных элементов генов от других бактерий, которые уже обладают устойчивостью (горизонтальный перенос генов резистентности) (рис. 1). Ситуация

осложняется тем, что нередко один ген резистентности способен передавать устойчивость к двум или нескольким антибиотикам, которые обычно принадлежат к одному классу; это так называемая *перекрестная резистентность*. Кроме того, различные гены резистентности, детерминирующие устойчивость к антибиотикам разных классов, нередко располагаются в ДНК бактерии рядом, поэтому могут передаваться одновременно (*корезистентность*). Таким образом, применение антибиотика одного типа может приводить к развитию устойчивости не только к данному антибиотику, но также и к другим антибиотикам того же класса (перекрестная резистентность) или к препаратам других классов (корезистентность).

Когда бактерии становятся резистентными к антибиотикам в результате произошедшей мутации в их ДНК, ведущим способом распространения резистентности является распространение самого штамма бактерий. Так как бактерии размножаются очень быстро, микроорганизмы с такой новой устойчивостью могут очень быстро становиться доминирующими в бактериальной популяции в организме человека или животного, особенно если применение антибиотиков, к которому штамм устойчив, привело к уничтожению конкурирующих бактерий в ближайшей окружающей среде. Последующая передача устойчивых микроорганизмов

Рис. 1. Горизонтальный перенос гена резистентности: из одной бактерии в другую



среди людей или животных может приводить к тому, что резистентные бактерии получают очень широкое распространение.

Еще более серьезную угрозу представляет горизонтальный перенос генов резистентности. Этот механизм нередко может приводить к одновременному распространению устойчивости к нескольким антибиотикам различных классов, особенно в тех случаях, когда гены, детерминирующие такую резистентность, располагаются в геноме бактерий по соседству.

Кроме того, существует и другой важный механизм. Когда устойчивость сформировалась, бактерии могут сохранять ее в течение длительного времени даже при отсутствии контакта с антибиотиками. Это может приводить к сохранению устойчивости даже к тем антибиотикам, которые используются редко или вообще больше не применяются.

Ситуация усугубляется еще тем, что иногда может происходить одновременная передача генов резистентности и вирулентности, что приводит к появлению резистентных бактерий с более высокой вирулентностью и патогенностью по сравнению с предыдущими поколениями микроорганизмов. Средства массовой информации нередко называют такие патогенные микроорганизмы “супербактериями” (superbugs).

Два дополнительных фактора объясняют то, что распространение резистентности из событий в жизни отдельных бактерий (мутация и/или перенос генов) превращается в глобальный вызов общественному здравоохранению:

- (a) влияние антибиотиков на естественный отбор (селекционное давление)
- (b) демографическое и географическое распространение.

Так как антибиотики вызывают гибель восприимчивых к ним бактерий, резистентные бактерии не испытывают конкуренции за питательные вещества и могут быстро размножаться, особенно в присутствии антибиотиков. Антибиотикорезистентные бактерии могут формировать устойчивую популяцию и персистировать даже после прекращения применения антибиотиков.

Люди и животные обычно являются носителями большого количества разнообразных бактерий в кишечнике, на коже и на других поверхностях. Носителями резистентных бактерий могут быть клинически здоровые люди и животные; эти бактерии могут распространяться среди

индивидуумов и в сообществах, а также по всей планете, передаваясь от людей, животных, через пищевые продукты и товары, в которых или на которых они находятся, а также по путям водоснабжения.

Борьба с устойчивостью к антибиотикам

Необходимо действовать безотлагательно. Тревожная тенденция роста резистентности к антибиотикам неудержима, а в разработке находится очень небольшое количество новых препаратов. Чтобы сохранить эффективность антибиотиков, необходима совместная работа ряда секторов.

Так как генные мутации и перенос генов у бактерий предупредить невозможно, усилия по сдерживанию резистентности к антибиотикам следует сосредоточить на следующих направлениях:

- сокращение неоправданного применения антибиотиков и всемерное содействие их рациональному использованию, так чтобы свести к минимуму формирование резистентности;
- прерывание передачи антибиотикорезистентных штаммов между индивидуумами и в сообществах путем усиления инфекционного контроля, а также осуществления мероприятий по профилактике (включая вакцинацию), гигиене и биобезопасности.

Борьба с устойчивостью к антибиотикам требует международного признания, участия и партнерства, которые могут направлять и поддерживать национальные инициативы. Вместе с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (ФАО) и Всемирной организацией охраны здоровья животных (ВОЗЖ), ВОЗ давно признает важность проблемы устойчивости к антибиотикам. В Европе под эгидой ЕС разработана “Стратегия Европейского сообщества по борьбе с устойчивостью к антимикробным средствам” (3). В приложении 1 приведен обзор активности ВОЗ, ФАО, Комиссии Кодекс Алиментариус, ВОЗЖ и ЕС.

В 1998 г. Всемирная ассамблея здравоохранения своей резолюцией WHA51.17 (4) признала актуальность проблемы устойчивости к антибиотикам для общественного здравоохранения. Эта резолюция призывает ВОЗ и государства-члены предпринять действия в области эпиднадзора и образования, а также в разработке и осуществлении политики, включая “меры, направленные на сокращение применения антибактериальных препаратов в производстве продуктов животного происхождения”.

В 2001 г. ВОЗ опубликовала документ “Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам” (5). В ней представлены ключевые моменты для решения этой проблемы, такие как профилактика болезней, доступность антибиотиков и их рациональное применение, эпиднадзор, а также необходимость соответствующего законодательства и целенаправленных исследований. Предназначенная для руководителей и организаторов в ряде секторов и агентств, Стратегия была направлена на то, чтобы стимулировать правительства предпринять неотложные меры и затем направлять эти действия путем предоставления экспертных технических и практических рекомендаций. В частности, было рекомендовано “сделать сдерживание устойчивости к антибиотикам национальной приоритетной задачей” с директивой “создать национальную межведомственную рабочую группу”, в состав которой должны войти “медицинские работники, ветеринары, специалисты сельского хозяйства, производители лекарств, представители правительства и средств массовой информации, потребители товаров и услуг и другие заинтересованные стороны” (5). Глобальная стратегия также рекомендует провести мероприятия для сокращения чрезмерного и неправильного применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных для защиты здоровья людей на основе “Глобальных принципов ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антимикробным средствам у сельскохозяйственных животных” (6).

В 2005 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию WHA58.27 для повышения эффективности сдерживания устойчивости к антимикробным средствам (7), путем:

- обеспечения разработки последовательного, всестороннего и комплексного национального подхода к реализации стратегии сдерживания устойчивости к антибиотикам;
- мобилизации кадровых и финансовых ресурсов для минимизации формирования и распространения резистентности к антибиотикам;
- эффективного мониторинга и контроля внутрибольничных инфекций.

Европейское региональное бюро ВОЗ – признавая, что устойчивость к антибиотикам является приоритетной проблемой для общественного здравоохранения, для решения которой требуется целостный и межведомственный подход, – разрабатывает региональную стратегию по устойчивости к антибиотикам, которая будет представлена Региональному комитету в сентябре 2011 г. Она ставит общую цель сокращения заболеваемости и смертности, связанной с устойчивостью к антибиотикам, путем решения семи стратегических задач:

1. укреплять национальную координацию путем организации национальных межведомственных комитетов по сдерживанию устойчивости к антибиотикам;
2. усиливать эпиднадзор на национальном уровне за устойчивостью к антибиотикам;
3. всемерно содействовать разработке и внедрению национальных стратегий по рациональному применению антибиотиков и усиливать национальный надзор за их использованием;
4. укреплять инфекционный контроль и надзор за устойчивостью к антибиотикам в медицинских учреждениях;
5. предупреждать и контролировать возникающую устойчивость к антибиотикам в ветеринарии и сельском хозяйстве;
6. содействовать внедрению инновационных технологий;
7. улучшать информированность, повышать безопасность больных и укреплять партнерство.

Государства-члены будут использовать эту стратегию для разработки национальных стратегий и планов действий для борьбы с устойчивостью к антибиотикам. Так как эта проблема является очень сложной и касается многочисленных сфер жизни общества (как правительственных, так и частных), внедрение национального плана действий, координируемое национальным межведомственным комитетом, должно быть спланировано и закреплено в различных ведомствах систем здравоохранения и ветеринарии.

В данной книге специально рассматривается необходимость профилактики и контроля устойчивости к антибиотикам в ветеринарии и сельском хозяйстве; это одна из ключевых сфер действий, изложенная в предлагаемой региональной стратегии. Все эти вопросы должны решаться на национальном уровне. Эта книга является также реакцией на инициативы международных и региональных организаций, включая ВОЗ, ФАО и Комиссию Кодекс Алиментариус, МОЗЖ и Европейскую комиссию. За последние 15 лет эти организации все в большей мере признают, что проблема устойчивости к антибиотикам является также проблемой безопасности пищевых продуктов, и что необходимы серьезные усилия для охраны здоровья людей путем контроля применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных.

1. Устойчивость к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов

Применение антибиотиков в производстве пищевых продуктов

В каких целях используются антибиотики

Вслед за колоссальным прорывом в борьбе с бактериальными инфекциями у людей после внедрения антибиотиков в начале 1940-х годов, эти препараты в 1950-х годах были внедрены также в ветеринарии. Антибиотики применяют у животных для лечения инфекций, для предупреждения заболеваний и для стимуляции роста. У животных используются антибиотики тех же классов, которые применяются с медицинскими целями у людей. Из-за огромной численности животных и их промышленного разведения во многих странах масштабы применения антибиотиков в производстве пищевых продуктов значительно выше по сравнению с их клиническим применением в медицине.

Ветеринар применяет антибиотик для лечения



© Gettyimages

У сельскохозяйственных животных антибиотики применяются преимущественно для лечения респираторных и кишечных инфекций

в группах интенсивно вскармливаемых животных. Особенно широко антибиотики используются у молодых животных, например у бройлерных цыплят, а также у поросят и телят, находящихся на искусственном вскармливании. Антибиотики также применяются для лечения инфекций у отдельных животных, вызванных различными патогенными бактериями. В частности, антибиотики часто используются для лечения маститов у дойных коров – этих нередких инфекций у коров с высокими надоями молока.

Глобальное увеличение промышленного разведения рыб сопровождается распространением бактериальных инфекций, которые обычно лечат антибиотиками, добавляемыми в корм для рыб. Аналогично другим видам промышленного животноводства, масштабы применения антибиотиков в рыбоводстве могут быть весьма значительными.

В некоторых странах антибиотики, например стрептомицин, используют в борьбе с различными болезнями растений. Однако информация по данной проблеме имеет ограниченный характер, а число исследований по возможному влиянию на состояние здоровья людей невелико.

Антибиотики как стимуляторы роста – уроки из опыта

Во многих странах работники животноводства для ускорения роста сельскохозяйственных животных добавляют в их корм антибиотики в субтерапевтических концентрациях (в дозах, которые меньше тех доз, что используются для лечения инфекционных заболеваний), используя антибиотики как стимуляторы роста (АСР). До сих пор остаются неясными механизмы, с помощью которых АСР влияют на питание животных и способствуют увеличению их массы.

После появления в 1950-х годах АСР были внедрены в глобальных масштабах для планового использования при промышленном разведении сельскохозяйственных животных, независимо от состояния здоровья животных или риска бактериальных инфекций. Во многих странах это привело к “взрывному” увеличению масштабов применения антибиотиков. Например, в США использование антибиотиков в качестве стимуляторов роста в период с 1951 г. по 1978 г. возросло в 50 раз (со 110 тонн до 5580 тонн), при том что масштабы применения антибиотиков для лечения заболеваний у людей и животных увеличились только в 10 раз (8,9). За это время многие штаммы бактерий, выделенные от людей и животных и бывшие ранее чувствительными к антибиотикам, стали резистентными. Аналогичная информация поступила и из нескольких других стран. Например, в Англии (Соединенное Королевство) превалентность среди домашней птицы штаммов *Escherichia coli*,

устойчивых к тетрациклину, возросла с 3,5% до 63,2% всего лишь после четырех лет (1957–1960 гг.) применения антибиотиков в птицеводстве (10).

Первоначально практически любые антибиотики могли быть использованы в качестве стимуляторов роста, причем применялись субтерапевтические дозы препаратов. В Великобритании в 1968 г. опасения из-за возможного побочного влияния на состояние здоровья людей привели к созданию Объединенного комитета по применению антибиотиков в промышленном животноводстве и ветеринарии, который возглавил М.М. Swann. В последующем докладе (11) была дана рекомендация не применять антибиотики в качестве стимуляторов роста, если они использовались как терапевтические препараты в медицине или ветеринарии, или если они были связаны с формированием перекрестной резистентности к антибиотикам, используемым у людей. Этот доклад был положен в основу разработки политики рационального применения антибиотиков и соответствующих регламентов во многих западноевропейских странах.

Тем не менее, глобальное применение АСР продолжалось до 1986 г., когда Швеция запретила их использование. В течение 10 последующих лет нарастала озабоченность в связи с продолжающимся расширением устойчивости к антибиотикам. Исследователи установили, что применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных может создавать риски для здоровья людей из-за распространения резистентности к этим препаратам через пищевую цепь. В частности, исследователи показали, что применение АСР представляет опасность для здоровья людей из-за формирования и распространения перекрестной устойчивости к антибиотикам, используемым для лечения людей. Поэтому некоторые страны прекратили регистрацию отдельных антибиотиков как стимуляторов роста: например, Дания и Норвегия в 1995 г. запретили применение авопарцина. Соответственно с 1997 г. было прекращено применение авопарцина в странах ЕС. Угроза развития антибиотикорезистентности также вызвала серьезную реакцию со стороны потребителей, о чем свидетельствуют рекомендации по рациональному применению антибиотиков, опубликованные Комитетом ЕС по экономической и социальной политике (12).

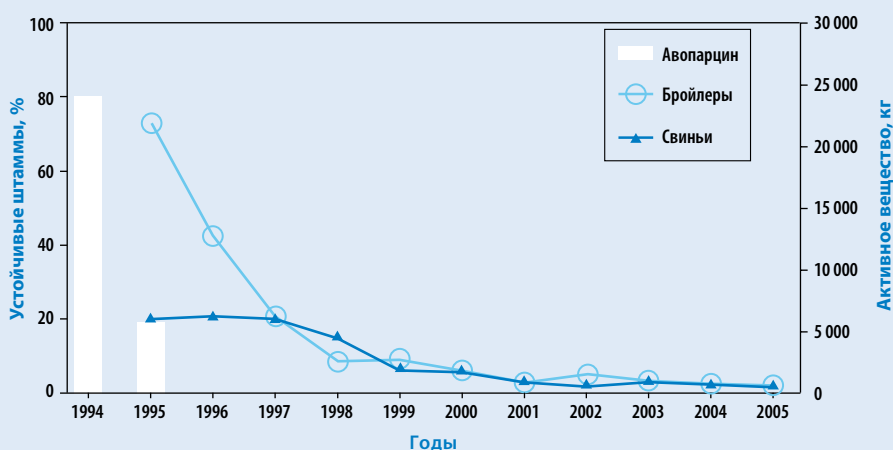
Многие страны провели оценку рисков, связанных с применением АСР, и показали, что эти препараты представляют угрозу для здоровья людей. С 1997 г. ВОЗ рассматривает проблему риска АСР для общественного здоровья и рекомендует немедленно или в ближайшее время прекратить использование АСР (5). С 2006 г. все АСР были запрещены к применению в странах ЕС на основании рекомендаций Научного рабочего комитета (13). В Европейском регионе ВОЗ ряд стран еще не

запретили применение АСР, как это сделали государства – члены ЕС и страны, которые приводят свои регламенты по безопасности пищевых продуктов в соответствие с правилами ЕС.

В странах ЕС (в частности в Дании) было проведено изучение влияния прекращения использования АСР на частоту выявления резистентности к антибиотикам. ВОЗ собрала мультидисциплинарную международную группу экспертов для анализа потенциального влияния на состояние здоровья людей и животных, а также на окружающую среду, продукцию животноводства и национальную экономику после прекращения Данией применения АСР в мясомолочной и пищевой промышленности, особенно в свиноводстве и птицеводстве (14). Помимо прочих фактов группа установила, что резервуар животных как источников энтерококков, устойчивых к препаратам, используемым в качестве АСР, существенно уменьшился. На рис. 2 показаны тенденции в развитии устойчивости к гликопептидам среди штаммов *Enterococcus faecium*, выделенных от бройлеров и свиней, в зависимости от масштабов применения авопарцина у животных в Дании в 1994–2005 гг.

С 1992 г. по 2008 г. применение антибиотиков для получения одного килограмма свинины сократилось в Дании более чем на 50%. Это изменение явилось следствием осуществления политики, направленной на прекращение применения противобактериальных препаратов в качестве АСР. В течение этого же времени общий объем продукции свиноводства

Рис. 2. Динамика устойчивости к гликопептидам, Дания, 1994–2005 гг.



Примечание. Шкала для данных о бройлерах и свиньях показана на левой вертикальной оси; шкала для данных об авопарцине показана на правой вертикальной оси.

Источник: Hammerum AM et al. (16).

существенно увеличился; это показывает, что изменения в политике применения антибиотиков не оказали негативного влияния на продукцию свиноводства в долгосрочной перспективе (15). Во вставке 2 обсуждаются последствия прекращения применения авопарцина в качестве АСР.

Вставка 2. Влияние прекращения применения авопарцина как АСР у сельскохозяйственных животных

Авопарцин – это гликопептидный антибиотик, сходный с ванкомицином, антибиотиком последней линии в медицине. Применение авопарцина в качестве АСР у сельскохозяйственных животных в Европе привело к появлению и распространению устойчивых к ванкомицину энтерококков как нормальной микрофлоры этих животных, а также на мясных продуктах, полученных из этих животных. Одновременно было отмечено появление устойчивых к ванкомицину энтерококков в составе нормальной микрофлоры у людей, хотя ванкомицин в больницах применялся в очень ограниченных масштабах. Это произошло в результате формирования перекрестной резистентности к авопарцину и ванкомицину и переноса устойчивых к ванкомицину энтерококков от животных к людям через пищевые продукты, полученные из животных, которые получали авопарцин. В 1997 г. применение авопарцина было запрещено в странах ЕС. В последующем было показано, что эта мера привела к снижению частоты выявления устойчивых к ванкомицину энтерококков как среди сельскохозяйственных животных, так и среди людей (16–18).

Полученные уроки показывают, что применение АСР может быть прекращено, а риск для здоровья людей может быть ликвидирован без какого-либо вреда для сельскохозяйственных животных или ущерба для экономики производства пищевых продуктов. Страны должны стремиться к ограничению масштабов применения антибиотиков в животноводстве, улучшая состояние здоровья животных путем осуществления мероприятий по биобезопасности и предупреждения болезней, а также создания хороших санитарно-гигиенических условий и надлежащего управления процессом. Антибиотики должны применяться только для лечения животных и только в терапевтических дозах (см. главу 2).

Информация о применении антибиотиков у сельскохозяйственных животных

В настоящее время в большинстве стран нет систем надзора за использованием антибиотиков, поэтому для сбора и обобщения имеющейся информации применяются различные методические

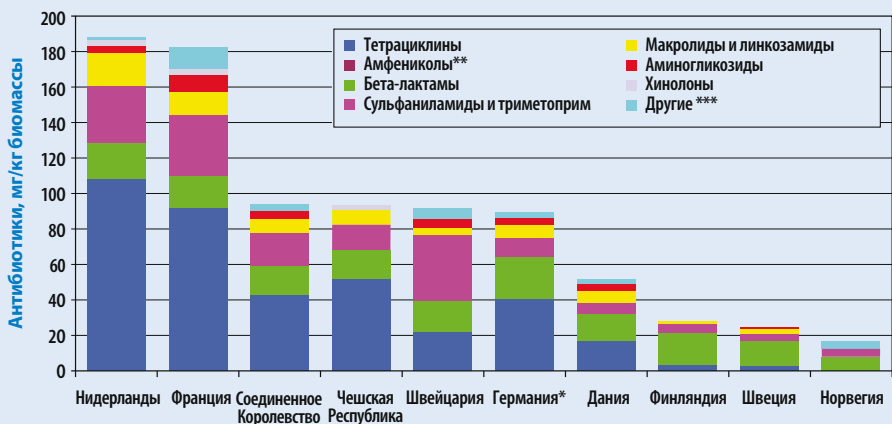
подходы. В результате этого в большинстве стран отсутствуют надежные данные, а имеющаяся информация из разных стран обычно не поддается сравнительному анализу. В связи с этим имеется настоятельная необходимость в улучшенном надзоре за применением антибиотиков (см. главу 2). В странах ЕС в настоящее время Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) разрабатывает согласованный подход к созданию системы надзора за применением антибиотиков у животных и сбору данных от государств-членов ЕС. На рис. 3 показаны данные о применении антибиотиков в ветеринарии в 2007 г. в 10 европейских странах, скорректированные на биомассу животных; в плане выраженных статистических данных цифры представляют общую численность животных, без учета биомассы животных, отправленных на скотобойни в другие страны.

В противоположность медицине, где индивидуальное применение антибиотиков является правилом, молодняк сельскохозяйственных животных, например поросята и бройлерные цыплята, нередко получают антибиотики все вместе. Соответственно, у таких животных контакты с антибиотиками происходят гораздо чаще, чем у людей. Это особенно касается тех стран, где антибиотики используются как стимуляторы роста, потому что большинство сельскохозяйственных животных получают антибиотики в течение большей части своей жизни. В этих странах имеющаяся информация свидетельствует, что антибиотики у сельскохозяйственных животных применяются даже чаще, чем у людей. В то же время в Дании, Норвегии, Финляндии и Швеции, где имеется четкая политика по ограничению применения антибиотиков, а также существуют давние традиции предупреждения болезней у животных, масштабы применения антибиотиков в ветеринарии весьма ограничены. Это показывает, что использование антибиотиков в промышленном производстве сельскохозяйственных животных может быть успешно ограничено, если осуществляется политика рационального применения этих препаратов (рис. 3).

Устойчивость к антибиотикам как проблема безопасности пищевых продуктов

Пищевые продукты животного происхождения нередко контаминированы бактериями, в результате чего формируется основной путь передачи устойчивых бактерий и генов резистентности от сельскохозяйственных животных к людям. Однако в этом процессе может иметь значение и непосредственный контакт людей с животными или с объектами окружающей их среды, что зависит от вида бактерий. Факторами передачи могут также стать такие пищевые продукты как фрукты или овощи,

Рис. 3. Количество ветеринарных антибиотиков, реализованных в 2007 г., на каждый килограмм биомассы сельскохозяйственных животных (свинины, куриного мяса и мяса крупного рогатого скота, плюс оценочный живой вес дойных коров)



* Данные за 2005 год.

** Количества настолько малы, что не видимы на этом рисунке.

*** В разных странах в эту группу входят различные препараты.

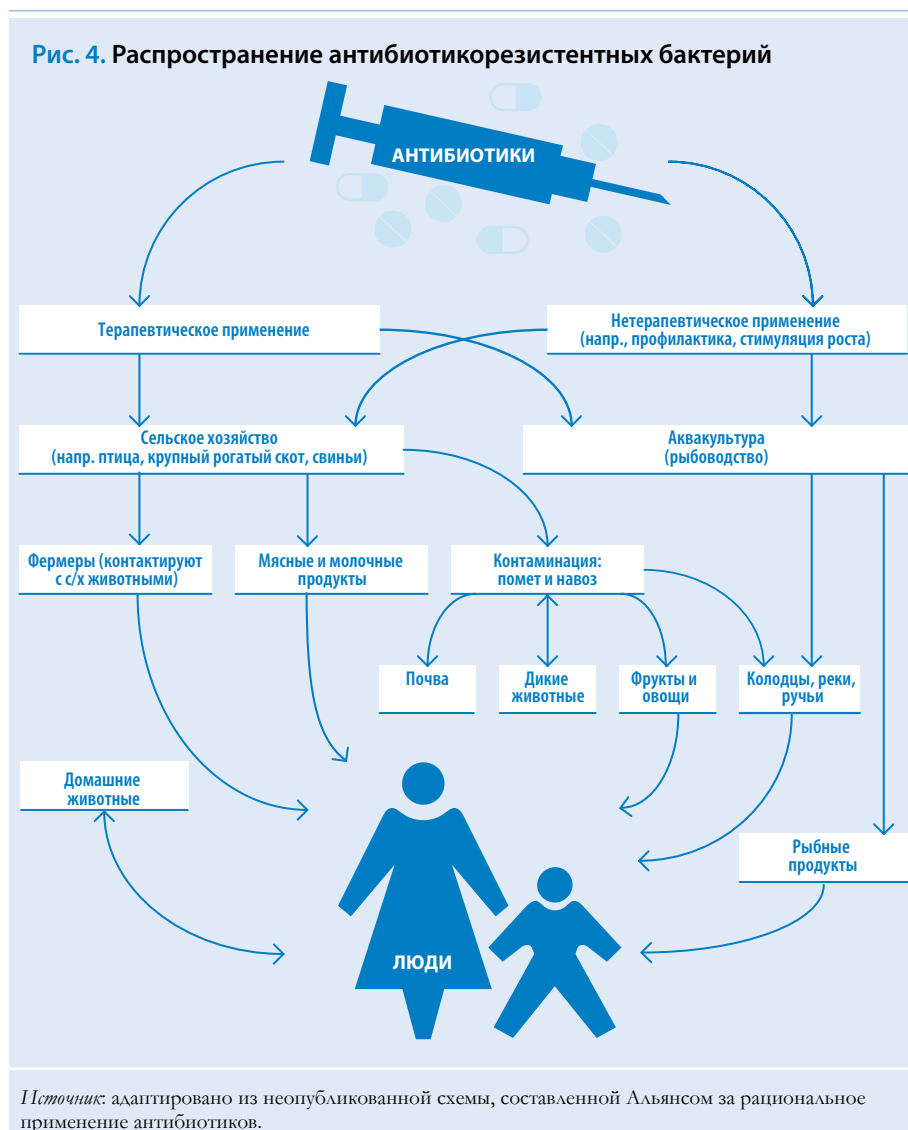
Источник: Grave, Torren-Edo & Mackay (19).

Корм для животных может содержать антибиотики

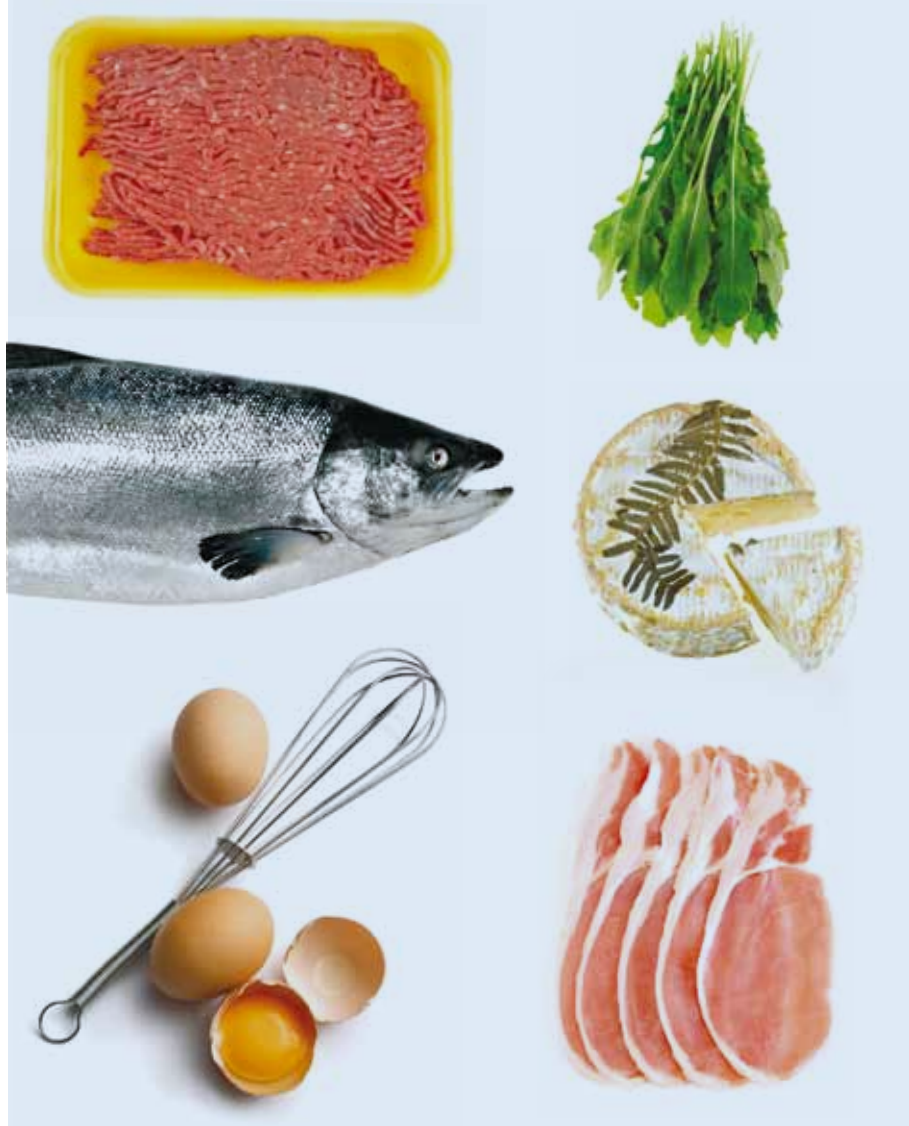


контаминированные испражнения животных или грязной водой. Таким образом, устойчивость к антибиотикам является серьезной проблемой безопасности пищевых продуктов.

На рис. 4 представлены некоторые эпидемиологические ситуации, когда применяются антибиотики и когда могут распространяться бактерии. Здесь также отражены глобальные взаимосвязи между людьми, животными и пищевыми продуктами животного происхождения, что происходит при непосредственных контактах, во время поездок и в результате торговли продуктами.



Пищевые продукты могут содержать бактерии, устойчивые к антибиотикам



© iStockphoto

Зоонозные бактерии, связанные с пищевыми инфекциями, такие как *Salmonella* и *Campylobacter*, могут контаминировать пищевые продукты на различных этапах пищевой цепи. Обычно источниками этих бактерий являются сельскохозяйственные животные – “здоровые носители”. Применение антибиотиков на различных этапах жизненного цикла сельскохозяйственных животных увеличивает вероятность

того, что обитающие в организме животных сальмонеллы или кампилобактеры станут устойчивыми к наиболее распространенным антибиотикам. Например, применение у сельскохозяйственных животных фторхинолонового препарата энрофлоксацина привело к развитию у бактерий родов *Salmonella* и *Campylobacter* устойчивости к ципрофлоксацину – фторхинолоновому препарату, который используется для лечения людей. В дальнейшем такие устойчивые бактерии вызывают заболевания у людей (20–23). Аналогичным образом через пищевую цепь резистентные штаммы *E.coli* могут попадать от животных к людям (24).

Косвенные угрозы возникают, когда гены резистентности (горизонтальный перенос генов – см. раздел “Введение”) передаются в организме животных от устойчивых бактерий – таких как *E. coli* или представители рода *Enterococcus* – к бактериям, патогенным для людей. Гены резистентности могут легко передаваться от одних бактерий к другим у микроорганизмов, обитающих у наземных животных, рыб и людей. Более того, такой перенос может происходить в различных условиях окружающей среды, например на кухнях, в помещениях для содержания животных или в водоемах (25).

ВОЗ подготовила список антибиотиков, “критически важных” для медицины (см. Приложение 1). К таким приоритетным антибиотикам, в отношении которых нужно срочно осуществлять стратегии снижения риска, относятся фторхинолоны, цефалоспорины третьего и четвертого поколений и макролиды.

Устойчивость к антибиотикам у сальмонелл

Сальмонеллы (бактерии рода *Salmonella*) являются зоонозными бактериями, которые легко инфицируют людей. Наибольшее значение имеют два наиболее частых серовара сальмонелл, обнаруживаемых у животных и в пищевых продуктах животного происхождения, которые вызывают большую часть заболеваний среди людей; это – *Salmonella* Enteritidis и *S. Typhimurium*. Обычно не рекомендуется лечить антибиотиками сальмонеллез у людей, у которых нет других заболеваний (то есть без патогенетически отягощенного фона), за исключением тяжелых случаев, например протекающих с септициемией. Однако у пожилых больных, у младенцев и у пациентов с иммунодефицитными состояниями лечение эффективным антибиотиком может спасти жизнь. У детей и беременных женщин, нуждающихся в антибиотикотерапии, возможности выбора препаратов существенно ограничены, поскольку некоторые антибиотики (например, фторхинолоны) могут быть токсичны для этих больных, поэтому их использование противопоказано.

Пищевые продукты, преимущественно животного происхождения, являются важным резервуаром антибиотикорезистентных сальмонелл, которые могут передаваться от сельскохозяйственных животных к человеку. Имеется множество публикаций о пищевых инфекциях у людей, вызванных устойчивыми штаммами сальмонелл. Обычно в таких случаях возбудители инфекций передаются через говядину, свинину, курятину и молочные продукты, а также через яйца и свежую плодоовощную продукцию. Спектр резистентности у сальмонелл животного происхождения нередко является следствием селекционного давления антибиотиков, которые использовались у животных. Более того, данные из стран ЕС показывают, что спектр резистентности у сальмонелл, выделенных от свиней, крупного рогатого скота и цыплят, в значительной мере сходен со спектром устойчивости к антибиотикам у сальмонелл, выделенных из соответствующих пищевых продуктов и от людей (26).

У сальмонелл, выделенных из пищевых продуктов, особую тревогу вызывает устойчивость к хинолонам и цефалоспорином, так как эти две группы противомикробных препаратов входят в составленный ВОЗ список антибиотиков, критически важных для медицины (см. Приложение 1). Более того, среди некоторых сероваров сальмонелл широко распространена полирезистентность (устойчивость к антибиотикам более чем четырех классов), особенно среди штаммов *S. Typhimurium* – как в глобальных масштабах, так и в Европейском регионе (21).

Устойчивость к хинолонам

Во многих странах мира устойчивость к хинолонам у сальмонелл, выделенных как от сельскохозяйственных животных, так и из пищевых продуктов за последние несколько лет существенно возросла. В ЕС отмечаются значительные различия в спектрах резистентности к антибиотикам в разных странах, у разных сероваров и у сальмонелл, выделенных от различных животных (резистентность наиболее высока у штаммов, выделенных от домашней птицы) и из различных пищевых продуктов (26). Рост устойчивости к хинолонам у сальмонелл, выделенных от животных, частично сопряжен с последующим ростом частоты инфекций, вызванных у людей резистентными штаммами сальмонелл; это, в частности, связано с употреблением в пищу контаминированных яиц и яичных продуктов (27).

Устойчивость к цефалоспорином

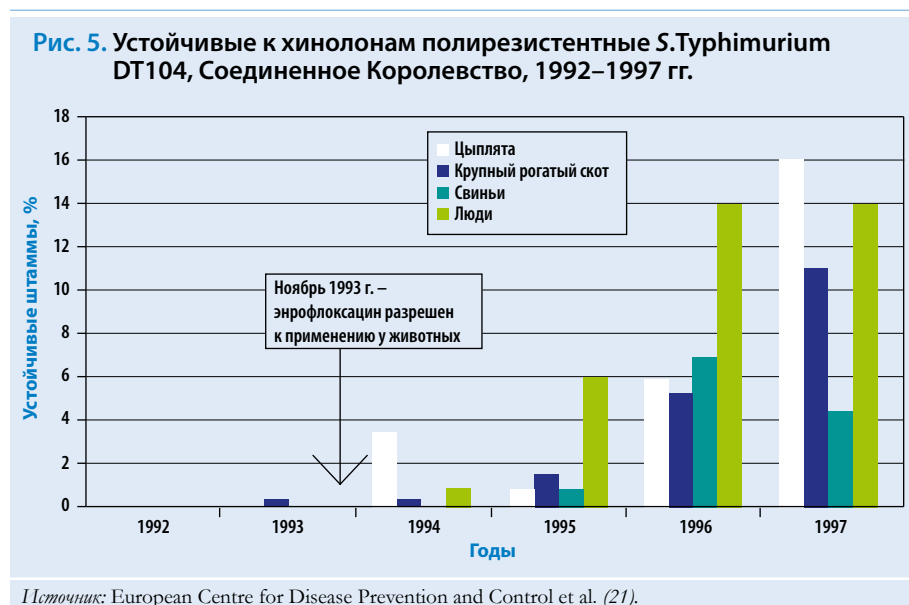
В странах ЕС в настоящее время превалентность устойчивости к цефалоспорином третьего поколения среди сальмонелл, выделенных от животных и людей, не велика. Тем не менее, растет озабоченность в связи с появлением и распространением в ЕС штаммов сальмонелл,

несущих гены резистентности к цефалоспорином широкого спектра действия, особенно штаммов, продуцирующих бета-лактамазы широкого спектра действия (БЛШС). Кроме того, вызывает тревогу, появление штаммов сальмонелл животного происхождения, которые содержат ген бета-лактамазы “AmpC-like”, которая также инактивирует цефалоспорины широкого спектра действия. В странах ЕС заболевания у людей, вызванные устойчивыми к цефалоспорином штаммами сальмонелл, обычно связаны с зарубежными поездками. Тем не менее, нахождение таких сальмонелл у людей, животных и в пищевых продуктах, а также сообщения о наличии связи между эпидемиологическими группами, свидетельствуют, что в настоящее время все чаще осуществляется перенос резистентности через пищевую цепь (21).

Полирезистентные бактерии, сходные с *S. Typhimurium*

С начала 1960-х годов появилось несколько клонов *S. Typhimurium*, обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам. Обычно они резистентны к широкому спектру антибиотиков, в том числе и к антибиотикам, включенным в список препаратов, критически важных для медицины. Такие клоны, включающие несколько определенных фаготипов, например фаготипы 29, 204, 193 и 104 – получили широкое распространение как среди сельскохозяйственных животных, так и среди людей (рис. 5).

С конца 1990-х годов увеличилось число сообщений о появлении множества так называемых “монофазовых” *S. Typhimurium* во многих



странах и регионах³. Эти новые штаммы быстро распространились среди некоторых видов животных и обусловили большое количество заболеваний среди людей в странах ЕС, со смертельным исходом во время, по крайней мере, одной вспышки. В странах ЕС за последние два десятилетия появилось два основных клона. Поскольку не все лаборатории имеют возможность осуществлять серотипирование всех предположительных штаммов *S. Typhimurium*, истинные масштабы распространения таких штаммов среди людей остаются неизвестными. Эти микроорганизмы связаны, по-видимому, со свиньями и с продукцией свиноводства, хотя возможна их передача и к другим сельскохозяйственным животным; в некоторых странах ЕС эти сальмонеллы были также выделены от крупного рогатого скота и домашней птицы (28). Во вставке 3 обсуждаются последствия для людей устойчивости сальмонелл к антибиотикам.

Вставка 3. Последствия устойчивости сальмонелл к антибиотикам для здоровья людей

Устойчивость сальмонелл к антибиотикам сопряжена с более частыми госпитализациями и более длительным пребыванием в стационаре, с более длительным течением заболевания и более высоким риском развития инвазивных форм инфекции, а также с увеличением в два раза риска смерти в течение двух лет после инфекции. По сравнению со случаями, вызванными чувствительными бактериями, заболевания, обусловленные антибиотикорезистентными *S. Typhimurium*, коррелируют с более высоким риском развития инвазивных форм инфекции и смерти. Результаты нескольких исследований показали, что при заболеваниях, вызванных полирезистентными *S. Typhimurium* DT104, прогноз может быть менее благоприятным. Сообщалось о неудачах лечения, более частой госпитализации и более высокой летальности при заболеваниях, вызванных полирезистентными штаммами *S. Typhimurium* DT104 с устойчивостью к хинолонам (21).

Устойчивость к антибиотикам у бактерий рода *Campylobacter*

В странах ЕС кампилобактериоз является наиболее распространенным зоонозом. Заражение чаще всего происходит при употреблении в пищу контаминированной курятины. Кампилобактериоз нередко сопровождается развитием диарей, которая характеризуется кровавым стулом и нередко сопровождается лихорадкой и сильными болями в животе. О распространенности кампилобактериоза в Европейском

³ К ним относят штаммы сальмонелл с антигенной характеристикой, сходной с антигенной структурой *S. Typhimurium*, но, в отличие от прежних штаммов *S. Typhimurium*, не имеющих некоторых жгутиковых антигенов.

регионе ВОЗ за пределами стран ЕС известно мало, но, скорее всего, здесь картина такая же, как и в странах ЕС. В большинстве случаев заболевание кампилобактериозом заканчивается выздоровлением и не требует лечения антибиотиками. Если терапия необходима, то в качестве препаратов первой линии обычно применяют макролиды, хотя широко используют и фторхинолоны. Если кампилобактеры устойчивы к антибиотикам первой линии, выбор антибактериальных препаратов ограничен, из-за чего могут наблюдаться неудачи лечения с более длительным и более тяжелым течением заболевания. Показатель летальности при кампилобактериозе обычно низкий, хотя риск смертельного исхода выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями и в случаях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами (20).

Возбудители кампилобактериоза очень легко приобретают устойчивость к антибиотикам. Во многих странах кампилобактеры, выделенные из мяса птиц, были резистентны к антибактериальным препаратам, включая фторхинолоны (26). Заболевания у людей, вызванные штаммами кампилобактеров, устойчивыми к антибиотикам, представляют усугубляющуюся проблему здравоохранения.

Устойчивость к хинолонам

Результаты нескольких исследований показали наличие временной связи между началом использования фторхинолонов в производстве продукции животноводства и появлением и распространением резистентности к хинолонам у штаммов кампилобактеров, выделенных от людей и животных. Высокие и очень высокие уровни устойчивости к ципрофлоксацину были выявлены у штаммов, выделенных от цыплят и из куриного мяса, а также от свиней и крупного рогатого скота; это свидетельствует, что данные виды животных могут служить резервуарами резистентных штаммов кампилобактеров (20,21,23,26).

Негативные медицинские и экономические последствия от инфекций, вызванных устойчивыми к хинолонам штаммами кампилобактеров, вызывают беспокойство в связи с тем, что по сравнению с заболеваниями, обусловленными чувствительными штаммами бактерий, в этих случаях наблюдается более длительное течение заболевания, имеет место более высокий риск развития инвазивных форм инфекций и чаще наблюдаются осложнения, включая летальные исходы (20,29).

Увеличение устойчивости к фторхинолонам у штаммов кампилобактеров, выделенных от людей, связано с применением препаратов этого класса у сельскохозяйственных животных. В странах, где фторхинолоны запрещены к использованию у сельскохозяйственных животных

или применяются рационально (например, в Австралии, Дании и Норвегии), результаты исследований демонстрируют низкие масштабы распространенности устойчивости к фторхинолонам среди кампилобактеров, хотя эти препараты применяются в медицине уже более 20 лет. В то же время в странах, где фторхинолоны у сельскохозяйственных животных часто используются в настоящее время или применялись ранее (например, в Испании, Китае и США), устойчивость к фторхинолонам обнаруживается чаще у штаммов кампилобактеров, выделенных от сельскохозяйственных животных и людей (20,21,23,30). Во вставке 4 обсуждается отказ от применения фторхинолонов в птицеводстве в США.

Устойчивость к макролидам

До настоящего времени в странах ЕС частота устойчивости к эритромицину среди штаммов *Campylobacter jejuni*, выделенных от людей и домашней птицы, составляла менее 15%. Обычно штаммы *C. jejuni* имеют происхождение от домашней птицы, тогда как *Campylobacter coli* чаще всего связаны со свиньями. Уровень устойчивости к эритромицину у штаммов *C. coli* выше, чем у штаммов *C. jejuni*. Самые высокие показатели резистентности были отмечены среди штаммов *C. coli*, выделенных от свиней; например, в 2006 г. и 2008 г. в нескольких странах до 20% таких штаммов были устойчивы к эритромицину. По меньшей мере в одной стране частота резистентности превышала 70%. То, что большинство штаммов, устойчивых к эритромицину, были выделены от свиней, может отражать особенности выбора антибиотиков ветеринарными работниками (26).

Устойчивость к макролидам обуславливает неудачи лечения и более медленное выздоровление, а также необходимость применения альтернативных антибиотиков. Более того, по сравнению с заболеваниями, вызванными чувствительными возбудителями, при заболеваниях, вызванных у людей устойчивыми к макролидам штаммами кампилобактеров, отмечается увеличение частоты инвазивных форм и летальных исходов (21, 29).

Устойчивость к антибиотикам у *E. coli*

Штаммы *E. coli* животного и водного происхождения, контаминирующие пищевые продукты, могут быть носителями генов резистентности, которые могут быть переданы бактериям, обитающим в организме людей, или другим патогенным микроорганизмам во время их пребывания в кишечнике. Если устойчивый штамм *E. coli* колонизирует организм человека и вызывает развитие заболевания или

передает гены резистентности патогенным бактериям, обычное лечение будет неэффективным, что приведет к более длительному и более тяжелому течению заболевания.

В настоящее время тревогу вызывает быстрое распространение штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛШС, которые обладают устойчивостью (и могут передавать ее!) к цефалоспорином третьего и четвертого поколений с широким спектром антибактериального действия. Это особенно опасно в связи с тем, что данные бактерии нередко проявляют устойчивость к другим антибиотикам первой линии, например к фторхинолонам. Фермент БЛШС может разрушать бета-лактамовое кольцо антибиотиков, из-за чего они утрачивают свою антибактериальную эффективность. Это касается пенициллина и цефалоспоринов, которые широко применяются в больницах и при амбулаторном лечении как препараты первого выбора. В течение последнего десятилетия штаммы *E. coli*, продуцирующие БЛШС, широко распространились не только в странах Европы, но и во всем мире, из-за чего многие случаи инфекции у уязвимых пациентов при

Вставка 4. Отказ от применения фторхинолонов в птицеводстве в США

По расчетным данным, ежегодно в США бактерии рода *Campylobacter* вызывают 845 024 случая заболеваний, 8 463 случая госпитализации и 76 смертельных исходов (31). Фторхинолоны (например, цiproфлоксацин) нередко применяются у взрослых при кампилобактериозе и других инфекциях. Фторхинолоны (например, энрофлоксацин) применяются также в ветеринарии. Заболевания у людей, вызванные устойчивыми к фторхинолонам штаммами кампилобактеров, встречаются все чаще и связаны с употреблением в пищу мяса птицы. Эти и другие данные заставили Администрацию США по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (USFDA) предложить в 2000 г. прекратить применение энрофлоксацина в птицеводстве. Длительный юридический процесс завершился изданием в сентябре 2005 г. распоряжения, запрещающего применение этого препарата. Хотя клиницисты продолжают регистрировать случаи заболеваний, вызванных устойчивыми к фторхинолонам штаммами кампилобактеров и других возбудителей кишечных инфекций (это объясняется продолжающейся циркуляцией устойчивых к фторхинолонам штаммов кампилобактеров среди домашней птицы и людей, которые заразились резистентными штаммами возбудителей во время зарубежных поездок), ожидается, что эта мера снизит в США бремя болезней, вызванных устойчивыми к фторхинолонам штаммами кампилобактеров (32).

стационарном или амбулаторном лечении закончились летальными исходами (33).

В последние годы распространение штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛПС, было отмечено как при заболеваниях среди людей, так и среди бактерий, выделенных от сельскохозяйственных животных, например от крупного рогатого скота и домашней птицы, в особенности – от цыплят. Это позволяет предположить, что как пищевые продукты, в особенности мясо цыплят на розничных рынках, так и окружающая среда могут стать важными факторами, способствующими распространению этих устойчивых бактерий (34).

2. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов

Решение проблемы устойчивости к антибиотикам требует международного и межсекторального сотрудничества, кооперации и коммуникаций, так как эта проблема не признает ни государственных, ни ведомственных границ. Кроме того, нужны международные действия для того, чтобы осуществлять руководство и помогать выполнению мероприятий, необходимых на национальном уровне. Учитывая сложную природу резистентности к антибиотикам, следует и вопросы безопасности пищевых продуктов решать как интегральную часть действия в ответ на этот вызов.

Как на национальном, так и на международном уровне при решении проблемы устойчивости к антибиотикам критическое значение имеет целостный подход при наличии междисциплинарного и межсекторального сотрудничества. Легче всего каждая страна может осуществить это, выработав межведомственную национальную стратегию и план действий, которые будут пропагандировать рациональное применение антибиотиков во всех секторах общественной жизни. Такой подход должен включать вопросы безопасности пищевых продуктов, а его реализацию должен поддерживать межправительственный рабочий комитет. Для этого необходимо создать официальный механизм взаимодействия между министерством здравоохранения и другими релевантными министерствами и административными структурами, чтобы решать проблему устойчивости к антибиотикам с учетом существования пищевой цепи.

Далее в этой главе представлено более детальное описание различных факторов и вопросов, которые страна должна учитывать при решении проблемы устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов.

Нормативно-правовая регламентация применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных

Для соблюдения баланса между преимуществами и рисками использования антибиотиков необходимы надежные нормативные механизмы на национальном и международном уровнях. Для

регламентации и контроля применения антибиотиков у животных нужна детальная нормативная база, поддержанная стандартами, руководствами и рекомендациями. Обязанности регулятивных органов описаны в рекомендациях, изданных международными структурами, например в рекомендациях Комиссии Кодекс Алиментариус и в рекомендациях ВОЗЖ (см. Приложение 2), а также соответствующими органами в Европейском регионе, например структурами ЕС. В настоящее время пересматривается действующее законодательство ЕС, которое будет включать вопросы, связанные с устойчивостью к антибиотикам.

Разрешение для коммерческого распространения

Прежде чем какой-либо продукт для ветеринарии будет представлен на рынке и начнет применяться в практике, необходимо получить соответствующее разрешение. Национальные регулирующие органы могут играть существенную роль в формулировке требований к препаратам, представляемым для получения разрешения для выхода на рынок, принимая решение о разрешении и определяя условия применения, чтобы обеспечить рациональное использование антибиотиков у сельскохозяйственных животных.

В Европейском регионе такие нормативные требования имеются в странах ЕС; лежащие в их основе принципы, приведенные здесь в качестве примера, вполне применимы в других государствах—членах ВОЗ. В странах ЕС любой препарат для применения в ветеринарии должен быть разрешен к применению в соответствии с директивой 2001/82/ЕС, с поправками, внесенными директивой 2004/28/ЕС (35, 36). В приложении I к директиве 2001/82/ЕС представлено детальное описание данных, определяющих качество, безопасность и эффективность препарата; эти сведения должны быть включены в заявку на получение разрешения на применение препарата.

Применительно к антибиотикам должны быть решены три конкретных вопроса:

- риск развития устойчивости к антибиотику,
- информация о максимально допустимых остаточных количествах и периодах выведения,
- информация о доклинических испытаниях препарата, необходимая для определения оптимальных лечебных доз.

Во-первых, так как риск переноса устойчивых бактерий или генов резистентности из пищевых продуктов животного происхождения

к людям признан в качестве основной проблемы безопасности, этот риск необходимо изучать применительно ко всем антибиотикам ветеринарного назначения, которые предполагается использовать у сельскохозяйственных животных. Этот риск изучают в соответствии с документом “Международная кооперация по гармонизации технических требований к регистрации препаратов для применения в ветеринарии” (в рамках трехсторонней программы ЕС–Япония–США), рекомендация 27 (*Рекомендации по предварительной информации для регистрации новых ветеринарных препаратов для сельскохозяйственных животных с учетом устойчивости к противомикробным препаратам*) (37). В этих рекомендациях указаны типы исследований и данные, рекомендуемые для характеристики развития потенциальной резистентности, которая может возникнуть у сельскохозяйственных животных при использовании предлагаемого препарата. В число этих данных входит информация, описывающая характеристики антибиотика, природу устойчивости и потенциальное воздействие на микрофлору кишечника у целевых видов животных.

Второй пункт касается информации о максимальных остаточных количествах (МОК) и периодах выведения препарата. При определении допустимых суточных доз и МОК ветеринарных антибиотиков проводится оценка безопасности в соответствии с международными рекомендациями, которая должна включать определение бактериологической эффективности, а также токсикологическую и фармакологическую оценку. Период выведения препарата должен быть установлен для каждого антибиотика, предназначенного для использования в ветеринарии.

В-третьих, должны быть суммированы результаты доклинических испытаний, чтобы определить оптимальные дозировки препарата, включая продолжительность его применения, необходимую для обеспечения эффективности ветеринарного антибиотика и пределы для предупреждения развития устойчивости к нему. Имеются соответствующие рекомендации, в которых описаны:

- подходы к фармакокинетическому и фармакодинамическому анализу (определение процессов, происходящих с препаратом в организме, а также влияния препарата на макроорганизм) с целью определения оптимальной корреляции между клиническим выздоровлением и инактивацией бактерий;
- как проводить изучение клинической эффективности.

Особое значение имеет определение оптимальной продолжительности применения антибиотика, имея в виду риск развития устойчивости

к антибиотику после длительного применения препарата и продолжительности достижения клинического выздоровления у животного, получающего терапию.

Определение условий применения

После научной оценки полученное разрешение для выхода на рынок позволяет использовать препарат в соответствии с утвержденными правилами, которые приведены в резюме описания препарата. Это резюме должно содержать информацию, необходимую для успешного и безопасного применения препарата при сведении к минимуму риска развития устойчивости к антибиотику.

Рациональное назначение

Соответствующие регулятивные органы должны добиться, чтобы все антибиотики для применения у сельскохозяйственных животных назначались только ветеринарными работниками. Животные должны получать антибиотики только от ветеринара или под наблюдением ветеринарного работника или другого уполномоченного сотрудника.

Применение не по прямому назначению

Применение антибиотика не по прямому назначению подразумевает использование препарата не в соответствии с инструкцией. Речь идет

Назначение: важный компонент рационального применения



о назначении препарата другим видам животных, при других показаниях или в дозах, которые отличаются от доз, указанных в инструкции по применению препарата.

В странах ЕС применение разрешенного препарата не по прямому назначению допускается только в исключительных случаях в ситуациях, описанных в директиве 2001/82/ЕС с поправками, внесенными директивой 2004/28/ЕС (35,36). Эти специфические ситуации нередко называют “каскадом”. Если в данной стране отсутствует разрешенный ветеринарный препарат, необходимый для лечения того или иного заболевания, ответственный ветеринарный работник может – под свою персональную ответственность и при условии предупреждения чрезмерных страданий животного – лечить этих животных ветеринарным препаратом, разрешенным в стране для применения у других видов животных или при других заболеваниях у животных данного вида. Если такого разрешенного препарата нет, можно применять препарат, разрешенный в этой стране для использования в медицинской практике, или ветеринарный препарат, разрешенный в другой стране ЕС для использования у животных данного вида или у животных другого вида для лечения данного заболевания или других заболеваний. Однако если такого препарата нет вообще, можно применять ветеринарный препарат, приготовленный *ex tempore* специалистом, имеющим право готовить лекарства в соответствии с назначениями ветеринара. Эти положения применяются в отношении сельскохозяйственных животных только в исключительных случаях. Фармакологически активное вещество в медицинском препарате должно быть оценено в соответствии с постановлением ЕС 470/2009 (об остаточных количествах фармакологически активных веществ в пищевых продуктах животного происхождения) (38), причем ветеринарный работник должен указать соответствующий период выведения лекарства, который должен быть не менее 7 дней для яиц, 7 дней для молока, 28 дней для мяса птиц и млекопитающих (включая жир и потроха) и 500 градусо-дней для рыбы.

Фармакологический надзор

Надзор за ветеринарными препаратами в рамках системы фармакологического надзора в странах ЕС собирает информацию о подозрительных случаях побочных реакций у животных и людей на применение препаратов ветеринарного назначения в обычных условиях. В рамках надзора также собирают всю возможную информацию об отсутствии ожидаемой эффективности, что имеет особое значение для выявления формирующейся устойчивости к антибиотикам, а также об использовании препаратов не по прямому назначению. Также проводится изучение периода вывода и потенциальных экологических проблем,

возникающих в результате использования продукта, которые могут иметь негативное влияние на соотношение рисков и пользы при применении препарата.

Кроме того, после получения лицензии (в соответствии с обязательствами, возложенными на обладателя лицензии) может быть запрошена информация об отдельных случаях применения, особенно применительно к препаратам новых классов, которые ранее не были разрешены к применению в ветеринарии. К числу таких лекарств относятся препараты с новыми механизмами действия или препараты, относящиеся к уже известным классам антибиотиков, но имеющие более широкий или измененный спектр действия, например цефалоспорины нового поколения.

Анализ рисков и его влияние на применение антибиотика

Разрешительные органы могут играть важную роль в анализе рисков, связанных с применением антибиотиков. В странах ЕС у сельскохозяйственных животных было запрещено применение пищевых добавок, которые содержали различные антибиотики – авопарцин (1997), ардацин, цинковую соль бацитрацина, виражиниамицин, тилозинфосфат и спирамицин (1998), а также флавофосфолипид, натриевую соль салиномицина, авиламицин и натриевую соль моненсина (2006).

После того, как ВОЗ разработала список антибиотиков, критически важных для медицины (см. Приложение 1), Европейское агентство по лекарственным препаратам подготовило соответствующие документы по фторхинолонам и цефалоспорином. Были опубликованы рекомендации и предприняты определенные меры. В соответствии с этими документами в заявочные материалы на получение лицензии должна быть включена информация о характеристиках препарата, отражающая надлежащие условия его использования.

Сокращение потребностей в антибиотиках и их рациональное применение в животноводстве

Профилактика инфекционных болезней у животных

Антибиотики, по-видимому, являются наиболее ценными препаратами в производстве продукции животноводства, поэтому сохранение их положительного эффекта имеет огромное значение. Этому способствует рациональное применение антибиотиков (как это описано далее). Основное внимание должно быть уделено постоянному осуществлению

Охрана здоровья животных путем профилактики болезней сокращает потребности в антибиотиках

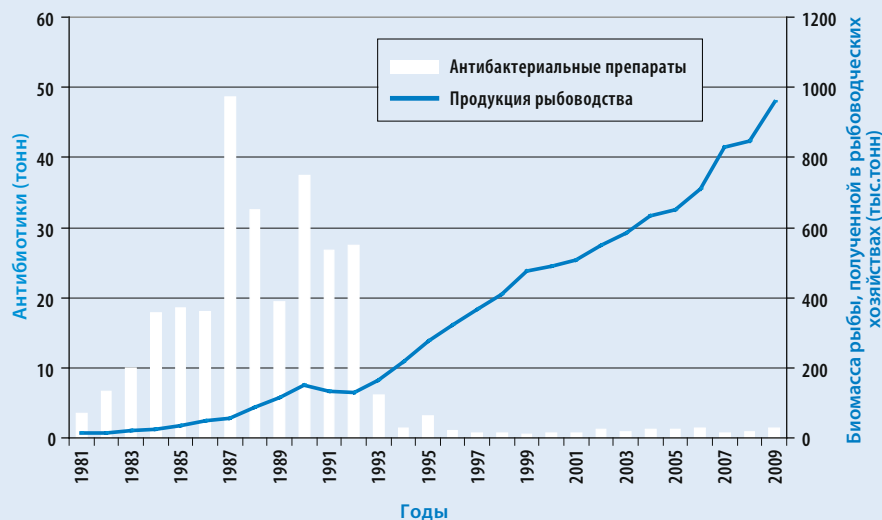


© Gettyimages

профилактических мер для предупреждения заболеваний, чтобы тем самым снизить потребности в антибиотиках. Чтобы свести к минимуму количество инфекций у сельскохозяйственных животных и сократить объемы применения антибиотиков, необходимо прилагать усилия для улучшения состояния здоровья животных, благодаря чему удастся сократить профилактическое и терапевтическое использование антибиотиков. Этого можно добиться, улучшая санитарно-гигиенические условия, обеспечивая биобезопасность и хорошее ведение фермерского хозяйства, а также предупреждая заболевания благодаря применению вакцин и других профилактических мер, например использованию пробиотиков (полезные бактерии, находящиеся в различных кормах), пребиотиков (неперевариваемые корма, которые способствуют росту и размножению пробиотических бактерий) или заместительных препаратов (кишечная бактериальная флора, которая ограничивает колонизацию некоторыми патогенными бактериями).

Было показано, что в рыбоводческих хозяйствах, например при разведении норвежского лосося, использование эффективных вакцин и улучшение условий содержания рыб значительно уменьшает

Рис. 6. Продажи антибиотиков для терапевтического использования в рыбоводческих хозяйствах Норвегии и объемы производства рыбы



Источник: Markestad & Grave (39).

потребности в антибиотиках и, следовательно, их использование. На рис. 6 показано, как внедрение эффективных препаратов в норвежских рыбоводческих хозяйствах в 1987 г. и в 1990–1992 гг., наряду с улучшением хозяйствования на рыбных фермах, привело значительному сокращению использования антибиотиков, хотя объемы производства рыбной продукции продолжали увеличиваться. Этот урок, демонстрирующий важность профилактических мер, имеет непосредственное отношение ко всей пищевой и мясомолочной промышленности.

При рациональном использовании всеобъемлющего комплекса мер по профилактике заболеваний можно добиться хорошего состояния здоровья животных и улучшить экономические показатели производства пищевых продуктов животного происхождения, не прибегая к антибиотикам, но используя их только для лечения больных животных. Это может свести к минимуму риск распространения устойчивости к антибиотикам среди людей.

Обеспечение рационального применения антибиотиков в животноводстве

Поскольку в глобальных масштабах количество животных многократно превышает количество людей, неправильное применение антибиотиков в производстве пищевых продуктов животного происхождения оказывает

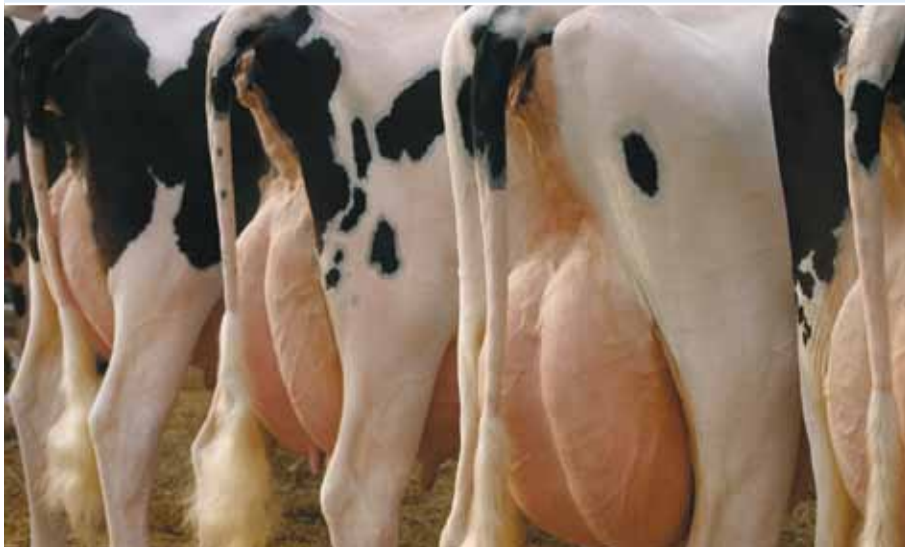
выраженное неблагоприятное действие на бактериальную флору окружающей среды. Неправильное применение антибиотиков усиливает риск развития устойчивости к этим препаратам и, следовательно, к возникновению рисков в ветеринарии и медицине. Поэтому обеспечение рационального применения антибиотиков у животных имеет важнейшее значение.

ВОЗ дает следующее определение рационального использования: “экономически целесообразное применение антимикробных средств, которое обеспечивает максимальную терапевтическую эффективность и в то же время сводит к минимуму токсичность препаратов и возможность формирования устойчивости” (5). В контексте производства пищевых продуктов животного происхождения, рациональное использование означает отказ от нетерапевтического применения антибиотиков, в том числе их использования в качестве кормовых добавок для стимуляции роста животных. Есть еще одно определение рационального применения антибиотиков: нужный препарат при соответствующем заболевании в течение необходимого периода времени.

Формирование прочной национальной политики по рациональному применению антибиотиков является первым необходимым шагом для минимизации неправильного использования антибиотиков у сельскохозяйственных животных и решения проблем, связанных с распространением устойчивости к антибиотикам через пищевую цепь. Ответственное и рациональное применение антибиотиков является ключевым элементом в борьбе с устойчивостью к этим препаратам. Как указано далее (см. раздел по эпиднадзору), национальная политика должна также предусматривать осуществление надзора за применением антибиотиков и распространением устойчивости к ним. Эта работа должна быть также частью национальной политики общественного здравоохранения. Более того, для охраны здоровья людей должны быть подготовлены соответствующие рекомендации, правила и постановления. Наконец, должны быть подготовлены конкретные рекомендации по применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных каждого вида, с перечнем показаний для использования антибиотиков первой, второй и резервной линии при лечении различных бактериальных инфекций.

Большое значение имеет международное сотрудничество. Все заинтересованные стороны должны отдавать себе отчет в том, что устойчивость к антибиотикам, связанная с их применением у сельскохозяйственных животных в одной стране, очень быстро распространяется в соседние страны вместе с импортируемыми продуктами животного происхождения.

Надзор за применением антибиотиков должен охватывать сельскохозяйственных животных, имеющих наибольшее значение



© iStockphoto

Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антимикробным средствам (5) включает шесть нижеприведенных приоритетных рекомендаций по осуществлению мероприятий с целью сокращения чрезмерного и неправильного применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных, что необходимо для охраны здоровья людей. Эти рекомендации основаны на “Глобальных принципах ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам у сельскохозяйственных животных” (6).

1. Требовать обязательного рецептурного назначения любых антибиотиков, используемых для лечения инфекций у сельскохозяйственных животных.
2. При отсутствии результатов оценки безопасности для общественного здоровья немедленно запретить или в максимально короткие сроки свернуть практику применения антибиотиков как стимуляторов роста, если эти препараты используются также для лечения людей.
3. Создать национальные системы для мониторинга применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных.
4. Внедрить долицензионную оценку безопасности антибиотиков [предназначенных для использования у сельскохозяйственных животных] с учетом потенциального развития устойчивости к препаратам, используемым в медицине.

5. Осуществлять мониторинг резистентности для выявления возникающих медицинских проблем и своевременного осуществления необходимых мероприятий для охраны здоровья людей.
6. Разработать рекомендации для ветеринаров по предупреждению чрезмерного и неправильного применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных (5).

Комиссия Кодекс Алиментариус и ВОЗЖ также разработали рекомендации по рациональному применению антибиотиков (см. Приложение 2), отдельные страны и негосударственные организации (например, Альянс за рациональное применение антибиотиков) разработали свои рекомендации и стратегии (40,41).

Устойчивость к антибиотикам является также и проблемой экологической безопасности. Таким образом, борьба с устойчивостью к антибиотикам может также потребовать решения проблемы существования устойчивых микроорганизмов в окружающей среде, в том числе в воде и в почве.

Основные принципы ответственного и рационального применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных

Ответственное и рациональное применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных необходимо для минимизации потенциального вреда для здоровья людей, в частности, формирования устойчивости к антибиотикам, при одновременном обеспечении безопасного и эффективного использования антибиотиков в ветеринарии. Основные принципы ответственного и рационального применения ветеринарных антибиотиков у сельскохозяйственных животных включают следующее.

- Необходимость применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных должна быть уменьшена за счет улучшения здоровья животных путем осуществления мер биологической безопасности (для предотвращения попадания болезнетворных бактерий и развития инфекций), профилактики заболеваний (включая применение эффективных вакцин, пребиотиков и пробиотиков), создания хороших санитарно-гигиенических условий и использования эффективных методов управления.
- Антибиотики можно давать сельскохозяйственным животным только в случаях, когда они назначены ветеринаром.
- Антибиотики должны применяться только с терапевтическими целями, а их использование должно основываться на результатах надзора за резистентностью (выделение культур микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам), а также на клиническом опыте.

- Применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста должно быть исключено.
- Когда применение антибиотиков оправдано, препаратами первой линии должны быть антибиотики с узким спектром действия.
- Антибиотики, признанные критически важными для медицины – особенно фторхинолоны и цефалоспорины третьего и четвертого поколений – должны применяться у животных только в случаях абсолютной необходимости.
- Применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных должно быть ограничено только необходимыми и целевыми случаями, с учетом результатов выделения микроорганизмов от животных и определения их чувствительности к антибиотикам, а при возникновении проблем в процессе лечения – с внесением необходимых корректив.
- На национальном уровне необходимо использовать международные рекомендации по рациональному применению антибиотиков, адаптированные к конкретным условиям каждой страны. Профессиональные сообщества ветеринарных работников должны разработать рекомендации по рациональному использованию антибиотиков у сельскохозяйственных животных различных видов, включая показания для применения антибиотиков первой, второй и резервной линий при лечении различных бактериальных инфекций.
- Необходимо устранить экономические стимулы для нерационального применения антибиотиков.

В Приложении 2 приведена информация о соответствующих международных стандартах и рекомендациях.

Надзор

Надзор за устойчивостью к антибиотикам зоонозных и сапрофитных бактерий, выделенных от различных сельскохозяйственных животных и из мясных продуктов, полученных из этих животных, является существенным фактором для понимания возникновения и распространения резистентности к антибиотикам, поскольку позволяет получить данные об относительном риске и оценить эффективность целенаправленных мероприятий. Такой надзор включает непрерывный сбор специфической информации, ее анализ и публикацию, что позволяет осуществлять количественный мониторинг динамики частоты и распределения случаев устойчивости к антибиотикам; он также позволяет идентифицировать специфические особенности резистентности (как, например, у *S. Typhimurium* DT104).

Надзор за устойчивостью к антибиотикам



© iStockphoto

Данные о применении антибиотиков у сельскохозяйственных животных имеют чрезвычайное значение в выявлении и количественной оценке риска формирования устойчивости к антибиотикам и ее распространения через пищевую цепь. Эти данные важны для определения связи между применением антибиотиков и выделением устойчивых микроорганизмов от сельскохозяйственных животных, из пищевых продуктов и из организма человека. Сбор информации о применении антибиотиков помогает осуществлять планирование и реализацию научно обоснованной политики и стратегий общественного здравоохранения, а также проводить необходимые мероприятия и оценивать их эффективность.

Поэтому создание национальных программ надзора за применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных и устойчивостью к антибиотикам у бактерий, выделенных от сельскохозяйственных животных и из пищевых продуктов, полученных из этих животных, имеет большое значение для сбора информации, необходимой для разработки национальных и международных политик для сдерживания устойчивости к антибиотикам. Это нашло отражение в рекомендациях, которые были даны экспертами консультативных совещаний, организованных ВОЗ самостоятельно или совместно с ФАО и ВОЗЖ.

Результаты анализа, выполненного Европейским региональным бюро ВОЗ в 2007 г., показали, что необходимы более активные усилия для решения проблемы устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов. Надзор является существенным

компонентом в предупреждении и контроле устойчивости к антибиотикам. В процессе анализа Региональным бюро ВОЗ была выполнена оценка системы надзора за применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных и устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европейском регионе; ответы были получены из 72% государств-членов. Результаты показали, что необходимы усилия органов здравоохранения, а также ветеринарных структур и органов, контролирующих безопасность пищевых продуктов, чтобы обеспечить выполнение целенаправленных мероприятий для сдерживания устойчивости к антибиотикам. Только 50% ответивших на анкету стран имели системы надзора за устойчивостью к антибиотикам бактерий, выделенных от сельскохозяйственных животных, и только 39% стран осуществляли надзор за применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных. По меньшей мере, в пяти странах антибиотики применяли у сельскохозяйственных животных без назначения препаратов ветеринарными работниками, а еще в нескольких странах информации по этому вопросу не было.

Интегрированный надзор и анализ устойчивости к антибиотикам

Устойчивость к антибиотикам имеет место у бактерий в различных резервуарах, которые могут быть взаимосвязаны или накладываться друг на друга, включая сельскохозяйственных животных, пищевые продукты и людей. Программы интегрированного надзора с использованием лабораторных данных осуществляют мониторинг резистентности бактерий во всех соответствующих резервуарах с целью выяснить источники устойчивости и сделать выводы о путях передачи резистентных бактерий из одних резервуаров в другие.

При разработке программы эпидемиологического надзора следует учитывать несколько факторов, включая виды микроорганизмов, которые должны быть охвачены надзором, методики получения проб для исследования, выделения бактерий, определения их чувствительности и какие антибиотики при этом должны быть использованы, а также способы регистрации, компьютерной обработки и представления данных. Важной составной частью системы надзора за устойчивостью к антибиотикам является контроль качества.

Данные надзора собирают не только для того, чтобы прояснить текущую ситуацию, но и для обеспечения целенаправленных действий. Целью интегрированного надзора является обоснованное планирование политики, которая охватывает различные сферы жизни общества (сельскохозяйственные животные, производство пищевых продуктов, окружающая среда, жизнь сообщества и система общественного

здравоохранения), чтобы обеспечить выполнение контрольных мероприятий в тех областях, которые могут оказать наибольшее влияние на сдерживание устойчивости бактерий, имеющих медицинское значение.

В идеале данные об устойчивости к антибиотикам и об их применении необходимо собирать и анализировать совместно, что позволит предпринять эффективные меры для контроля устойчивости.

Надзор за устойчивостью к антибиотикам бактерий, выделенных от людей

Устойчивость бактерий, выделенных от людей, может до некоторой степени и применительно к конкретным патогенным микроорганизмам отражать распространение резистентности к антибиотикам среди бактерий, выделяемых от животных и из пищевых продуктов животного происхождения. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) осуществляет надзор за устойчивостью бактерий к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов для здоровья людей. Эта работа проводится с помощью двух систем надзора в масштабах стран ЕС – Европейскую сеть надзора за устойчивостью к антибиотикам (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) и Европейскую сеть пищевых и водных инфекций и зоонозов (European Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network).

Европейская сеть надзора за устойчивостью к антибиотикам собирает данные об устойчивости к антибиотикам нескольких инвазивных патогенных бактерий, имеющих медицинское значение: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Этот надзор основан на информации, которую национальные сети систематически получают из клинических лабораторий своих стран и затем передают в центральную базу данных в ECDC.

В рамках Европейской сети пищевых и водных инфекций и зоонозов национальные эксперты представляют информацию об устойчивости к антибиотикам сальмонелл, кампилобактеров и веротоксин-продуцирующих штаммов *E. coli* в Европейскую систему эпиднадзора (TESSy), которая находится в ECDC. Для обеспечения надлежащего качества этих данных ECDC регулярно проводит внешнюю оценку качества работы лабораторий, входящих в данную сеть.

Надзор за устойчивостью к антибиотикам бактерий, выделенных из пищевых продуктов и от сельскохозяйственных животных

Надзор за устойчивостью к антибиотикам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из пищевых продуктов, должен охватывать зоонозные бактерии родов *Salmonella* и *Campylobacter*, а также индикаторные микроорганизмы-комменсалы

из состава нормальной микрофлоры; он должен дополнять надзор за бактериями, выделенными от людей. Бактерии *E. coli*, *E. faecium* и *E. faecalis* могут быть использованы, соответственно, в качестве индикаторных грамтрицательных и грамположительных комменсалов микрофлоры кишечника. Бактерии этих трех видов часто выделяют из помета животных, причем большая часть фенотипов резистентности, характерных для бактерий животного происхождения, имеется у бактерий этих видов. Кроме того, влияние особенностей применения антибиотиков в конкретной стране и у животных конкретного вида, а также тенденции устойчивости к антибиотикам могут быть установлены у индикаторных бактерий более точно, чем у патогенных микроорганизмов, так как все сельскохозяйственные животные обычно являются носителями индикаторных бактерий.

Антибиотики, которые необходимо включить в системы надзора, должны представлять минимальный, но в то же время достаточный перечень, составленный на основании сведений об их использовании в медицине и/или эпидемиологических данных. Частота устойчивости определяется как процент штаммов, протестированных в отношении конкретного антибиотика и оказавшихся резистентными. Пороговые величины, которые будут использоваться для отнесения штаммов бактерий к группе резистентных микроорганизмов, должны быть эпидемиологически обоснованными⁴. Для проверки чувствительности к антибиотикам в идеале следует использовать штаммы, выделенные в рамках программ активного надзора, который позволяет определять превалентность бактерий в изучаемых популяциях животных. Наиболее ценная информация может быть получена при целенаправленном обследовании животных и пищевых продуктов, с которыми потребитель, скорее всего, будет иметь контакт при употреблении пищевых продуктов из этих животных. В принципе, аналогичные подходы к выбору антибиотиков, определению пороговых величин и схемам сбора проб могут быть использованы для сбора проб, тестирования и интерпретации чувствительности бактерий, выделенных от животных и из пищевых продуктов.

Предпочтительными должны быть рандомизированные выборки, которые позволяют проводить надлежащий статистический анализ данных и снижают негативное влияние ошибки выбора. Очень важно,

⁴ Эпидемиологические пороговые величины позволяют дифференцировать восприимчивые “дикие” штаммы от микроорганизмов, чувствительность которых к данному антибиотику уменьшилась. Эти величины могут отличаться от величин, которые используются для клинических целей, где в основе лежат клинические релевантные данные, включая терапевтические показания, данные о клиническом ответе, схемы приема и дозировки, фармакокинетика и фармакодинамика. Европейский комитет по тестированию на чувствительность к антибиотикам (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) определил распределение диких типов и самые высокие минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков для большого количества микроорганизмов; на основании этой информации были установлены эпидемиологические пороговые величины.

чтобы штаммы бактерий были выделены от здоровых животных из отобранных методом случайной выборки хозяйств или стад (или от случайно выбранных животных на скотобойнях). Случайная выборка проб от каждой популяции животных и/или из целевых групп пищевых продуктов позволит получить информацию обо всей популяции, отражая многообразие способов хозяйствования и санитарно-гигиенических условий в местах содержания животных и/или фабрик по производству пищевых продуктов в различных регионах страны. Относительно равномерное распределение собираемых проб в течение года позволит дать характеристику ситуации в разные времена года.

Размер выборки (количество штаммов, взятых для определения чувствительности) должен позволять рассчитывать, с заранее определенной точностью, процент штаммов, резистентных к конкретным антибиотикам, а также определять изменения этого процента с течением времени. Адекватное целевое количество штаммов для проверки на чувствительность у конкретной группы животных в отдельной стране в течение года должно составлять не менее 170. Количество проб, которые нужно взять у животных каждого вида, чтобы выделить не менее 170 штаммов, зависит от распространенности данного вида исследуемых бактерий. В тех случаях, когда превалентность бактерий очень низка и для выделения нужного количества штаммов требуется исследовать очень большое количество проб, может применяться пассивный надзор, с использованием штаммов, выделенных при целевом или систематическом исследовании проб.

Согласно законодательству ЕС, государства–члены ЕС должны иметь системы эпидемиологического надзора, которые позволяют получать сопоставимые данные о частоте устойчивости к антибиотикам зоонозных бактерий, выделенных от животных и из пищевых продуктов. Чтобы иметь возможность сравнивать данные о резистентности, полученные из разных стран, необходимо использовать стандартные подходы к следующему: протоколы сбора проб, методы определения чувствительности, исследуемые антибиотики и критерии для классификации штаммов как чувствительные или устойчивые, а также контроль качества и представление данных. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority – EFSA) подготовила детальные спецификации по минимальным требованиям к согласованному эпиднадзору за чувствительностью к антибиотикам у сельскохозяйственных животных, чтобы из всех стран ЕС можно было получать сопоставимые данные. Имеются рекомендации по надзору за устойчивостью к антибиотикам сальмонелл и кампилобактеров (42), а также индикаторных штаммов *E. coli* и энтерококков (43).

Надзор за применением антибиотиков у животных

На регулярной основе должен осуществляться, как минимум, сбор данных об общем объеме использованных антибиотиков в стране и/или в регионах; эта информация представляется как вес активного препарата в расчете на животное каждого вида и, возможно, с учетом типа производства (например, молочный скот, телята) и класса антибиотиков (например, тетрациклины, макролиды). Кроме того, эти данные должны быть разделены на группы по использованию – в терапевтических целях и в качестве стимуляторов роста. Более того, информация должна быть дифференцирована по способу введения препаратов, например перорально (включая дачу вместе с кормом или с водой), в виде инъекций, введение в вымя, внутриматочное или местное применение. Информация должна позволить определить применение антибиотиков, классифицированных ВОЗ как препараты, имеющие критическое значение в медицине (см. Приложение 1). Данные об общем количестве использованных антибиотиков могут быть получены из следующих источников:

- фармацевтическая промышленность;
- оптовые поставщики;
- аптеки, например через ассоциации аптечных работников и/или медицинские агентства;
- таможенные декларации – для стран без фармацевтической промышленности или без оптовых поставщиков.

Выбор источников информации будет зависеть от конкретной ситуации в каждой стране, так как в разных странах могут быть различные системы поставок антибиотиков, которые применяются у животных.

Если сбор детальной информации в масштабах всей страны затруднен, данные могут быть получены при проведении исследований на репрезентативных территориях с использованием статистически надежной схемы отбора проб. Такие данные могут быть получены из соответствующей документации:

- ветеринарных работников;
- сельскохозяйственных предприятий.

Эти источники информации могут быть использованы для дальнейшей разработки программы надзора, чтобы он позволял собирать данные по видам животных и классам продукции, например молочные поросята или убойные свиньи. Используемые данные необходимо также сопоставлять с информацией о численности популяции животных и об объемах различных видов пищевой продукции

животного происхождения. В идеале, эти данные должны быть также сопоставлены с информацией о состоянии здоровья животных (частота выявления различных инфекционных заболеваний), что будет отражать потребности в использовании различных видов антибиотиков.

Собранная информация должна распространяться широко и своевременно, предпочтительно в печатном виде и по электронным каналам связи, например помещаться в Интернете. Вместе с этими данными должна быть опубликована и информация о протоколе сбора данных, в том числе список антибиотиков, включенных в программу надзора, использованные источники информации и масштабы сбора данных.

В каждой стране должны быть проанализированы соглашения и законы о конфиденциальности информации, чтобы ликвидировать препятствия на пути публикации данных. Однако в случае, когда должен быть соблюден принцип конфиденциальности, собранные данные перед публикацией могут быть агрегированы по классам антибиотиков.

Для получения надежных и стандартизованных данных, согласованных с информацией о применении антибиотиков в медицине, предлагается использовать последнюю версию рекомендаций по сбору данных, подготовленных Консультативной группой ВОЗ по интегрированному надзору за устойчивостью к антибиотикам (44) (см. Приложение 1) или рекомендации ВОЗЖ (см. Приложение 2). Во вставке 5 обсуждаются международные усилия, с позиций безопасности пищевых продуктов, по укреплению надзора за устойчивостью к антибиотикам.

Адвокация и коммуникация

Основные цели адвокации (информационно-разъяснительной деятельности) и коммуникации по проблеме устойчивости к антибиотикам на международном и национальном уровнях должны заключаться в повышении осведомленности о важности антибиотиков как препаратов для лечения бактериальных инфекций, а также о медико-санитарных проблемах устойчивости к антибиотикам, в том числе с позиций безопасности пищевых продуктов, и о проведении мероприятий для их рационального использования во всех секторах.

В процессе разработки и осуществления коммуникационных стратегий следует добиваться максимального вовлечения всех заинтересованных сторон, причем эти стратегии должны подчеркивать важность и преимущества использования рациональных принципов. Эти стратегии должны определить соответствующие целевые аудитории (руководители; специалисты из медицинского, ветеринарного и сельскохозяйственного

Вставка 5. “Заставить данные заговорить”: международные усилия по укреплению надзора за устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов

В рамках проекта, руководимого Сотрудничающим центром ВОЗ по устойчивости к антибиотикам в Дании в сотрудничестве с учреждениями-партнерами в рамках Глобальной сети ВОЗ по пищевым инфекциям, создается портал в Интернете по безопасности пищевых продуктов. Проект предполагает интегрировать данные программ надзора за безопасностью пищевых продуктов (например, информацию из различных стран о зоонозах, устойчивости к антибиотикам и их применению) и другие данные (например, сведения о потреблении пищевых продуктов, о продукции животноводства и пищевой промышленности, демографические данные и информацию о климате). Проект будет использовать эти данные для изучения новых взаимоотношений, паттернов и факторов риска. Он также будет следить за тенденциями с применением удобного для пользователей интерфейса, который обеспечит легкий доступ, представление и извлечение данных.

Портал связан с другими существующими базами данных, что позволит производить обновления автоматически, например из национальных баз данных в рамках Глобальной сети ВОЗ по пищевым инфекциям, которая собирает глобальные данные о распределении сероваров сальмонелл. В настоящее время обсуждается инициатива по созданию связей с системой WHONET для облегчения сбора и сравнительного анализа глобальных данных о чувствительности к антибиотикам различных видов бактерий, включая возбудителей пищевых инфекций. Вся информация на портале будет доступна через интуитивный интерфейс, который позволит пользователям легко производить нужные запросы.

Портал может стать центром референс-информации по безопасности пищевых продуктов и надзору за пищевыми инфекциями; он будет доступен всем государствам-членам. Сотрудничество с Глобальной сетью ВОЗ по пищевым инфекциям открывает глобальные перспективы перед порталом, который будет укрепляться по мере постепенного пополнения новыми данными.

секторов; фермеры; средства массовой информации; широкие слои населения). Для принятия решений и выбора мер эти аудитории нуждаются в достоверной и научно обоснованной информации.

При выборе информационных каналов и инструментов, соответствующих целевым аудиториям, должен быть использован индивидуальный подход.

Особое внимание должно быть уделено профессиональной подготовке и переподготовке ветеринарных работников, сельскохозяйственных и промышленных работников, чтобы исправить существующие неправильные представления о преимуществах широкого использования антибиотиков, вместо реализации принципов профилактики инфекций. Точность и эффективность просветительных материалов для населения могут быть улучшены путем привлечения средств массовой информации для обеспечения надежными и точными данными.

Обучение кадров и наращивание потенциала

Должны быть разработаны и осуществлены образовательные стратегии, подчеркивающие важность и преимущества рационального применения антибиотиков, чтобы обеспечить фермеров, ветеринарных работников и население адекватной информацией об устойчивости к антибиотикам.

Существует настоятельная необходимость в разработке, с привлечением мультидисциплинарных команд, рекомендаций по рациональному применению антибиотиков, чтобы сократить их чрезмерное или неправильное использование у сельскохозяйственных животных; при этом особое внимание должно быть уделено препаратам, имеющим критическое значение в медицине. Ветеринарные и сельскохозяйственные работники должны пройти обучение в соответствии с этими рекомендациями, а для обеспечения их выполнения необходимо организовать контроль и обратную связь.

Международные и национальные организации и сети должны обеспечить поддержку мероприятиям по усилению национального потенциала для решения проблем устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов. Речь идет о нормативных документах, потребностях в осуществлении эпидемиологического надзора и пропаганде рационального применения антибиотиков.

Пробелы в знаниях и потребности в научных исследованиях

Пониманию проблемы устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов все еще препятствует отсутствие данных, которые нужно получить с помощью научных исследований. Например, имеющаяся информация о бремени болезней, обусловленных резистентными штаммами микроорганизмов, носит преимущественно качественный характер; необходимо выполнить исследования для

количественной оценки ущерба, связанного с заболеваниями, которые обусловлены устойчивыми возбудителями, по сравнению с ущербом от чувствительных штаммов бактерий. Такая информация позволит дополнительно измерить масштабы проблемы, а также провести оценку рисков и наметить мероприятия, включая разработку экономически эффективных стратегий для противодействия формированию и распространению устойчивости к антибиотикам.

Для многих стран характерен дефицит эпидемиологической информации об устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов. Кроме того, имеется мало данных в открытом доступе о применении антибиотиков в производстве пищевых продуктов животного происхождения. Это серьезно препятствует осуществлению мониторинга результатов и эффективности соответствующей политики, в том числе направленной на запрещение применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста и ограничение их использования в необоснованных случаях. Следовательно, нужны инвестиции по следующим направлениям:

- сбор большего объема и более качественных национальных данных о распространенности устойчивости к антибиотикам у соответствующих бактерий, выделяемых от сельскохозяйственных животных, из пищевых продуктов и от людей;
- получение информации о применении различных видов антибиотиков у различных видов сельскохозяйственных животных.

Поскольку есть необходимость сравнивать информацию, полученную в разных странах, должны разрабатываться и применяться согласованные подходы для осуществления надзора за устойчивостью к антибиотикам и их использованием, в основу которых должны быть положены международные стандарты и рекомендации.

Правительства и академические сообщества, работающие с частным сектором, должны продолжать играть важную роль в проведении исследований по проблеме антибиотиков и устойчивости к ним. Материалы надзора должны активно использоваться при проведении эпидемиологических исследований и при оценке рисков, включая оценку предпринимаемых мер. Кроме того, следует проводить научные исследования, результаты которых смогут углубить понимание механизмов развития и передачи устойчивости. Более того, необходимы дополнительные исследования для разработки новых антибиотиков и альтернативных подходов к лечению.

3. Выводы и направления действий

Устойчивость к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов – это растущая проблема общественного здравоохранения, которая требует неотложных действий на национальном уровне.

В современном производстве пищевых продуктов животного происхождения антибиотики применяются в больших количествах, причем не только в терапевтических целях, но также для профилактики заболеваний и в качестве стимуляторов роста животных. В результате огромное количество здоровых животных систематически или часто получают антибиотики. Это создает благоприятную обстановку для появления, развития, распространения и сохранения резистентных бактерий, которые могут вызывать инфекционные заболевания у животных и людей. Устойчивые зоонозные бактерии, носителями которых являются сельскохозяйственные животные, могут передаваться к людям и вызывать у них болезни, что происходит как через пищевые продукты, так и при непосредственных контактах с животными или через объекты окружающей среды. Гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, могут также передаваться от симбиотических бактерий (комменсалов) к бактериям, патогенным для человека. Из-за глобальных масштабов торговли сельскохозяйственными животными и пищевыми продуктами животного происхождения устойчивость к антибиотикам, возникшая в пищевой цепи одной страны, становится потенциальной проблемой для других стран.

Далее в этой главе перечислены направления действий, которые могут быть рассмотрены руководящими национальными органами. Осуществление большинства из этих мероприятий может предупреждать и сдерживать устойчивость к антибиотикам в пищевой цепи, что, в конечном счете, будет способствовать охране здоровья людей.

Общая координация

Предлагается, чтобы национальные правительства рассмотрели возможности принятия следующих мер:

- разработка межведомственной национальной стратегии и плана действий по борьбе с устойчивостью к антибиотикам, в том числе с позиций безопасности пищевых продуктов, осуществление

которых поддерживается межправительственным рабочим комитетом, который должен пропагандировать рациональное применение антибиотиков во всех сферах;

- создание официального механизма взаимодействия между министерством здравоохранения и другими заинтересованными министерствами и структурами, чтобы решать проблему устойчивости к антибиотикам в пищевой цепи.

Регламентация

Предлагается, чтобы ветеринарные, сельскохозяйственные и фармацевтические руководящие органы на национальном уровне рассмотрели возможности для:

- создания нормативно-правовой базы для авторизации и контроля ветеринарных препаратов, включая антибиотики;
- внедрения долицензионной оценки безопасности антибиотиков, предназначенных для животных, с учетом потенциального развития устойчивости к антибиотикам, которые используются в медицине;
- прекращения применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста;
- применения антибиотиков у животных только по назначению ветеринарных работников;
- применения у сельскохозяйственных животных антибиотиков, включенных в список критически важных препаратов для медицины (особенно фторхинолонов и цефалоспоринов третьего и четвертого поколения), только в тех случаях, когда их использование абсолютно необходимо.

Сокращение потребностей в антибиотиках и их рациональное применение в животноводстве

Антибиотики являются очень ценными лекарствами и должны применяться только для терапевтических целей и в максимально ограниченных масштабах. Очень важно, чтобы ветеринарные, сельскохозяйственные и фармацевтические руководящие органы на национальном уровне – при взаимодействии с частным сектором – пропагандировали профилактическую ветеринарию и рациональное применение антибиотиков, при полном взаимодействии со всеми заинтересованными сторонами, прежде всего с ветеринарными работниками и фермерами. Эта работа может включать:

- сокращение потребностей в антибиотиках в животноводстве путем улучшения состояния здоровья животных – благодаря осуществлению мер по биологической безопасности, профилактике заболеваний (включая внедрение эффективных вакцин), создание надлежащих санитарно-гигиенических условий и правильного ведения хозяйства;
- внедрение на национальном уровне адаптированных к конкретным условиям в каждой стране международных рекомендаций по рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных;
- разработку, совместно с ветеринарными работниками, рекомендаций по рациональному и правильному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных разных видов, включая показания для применения антибиотиков первой, второй и последней линии для лечения различных бактериальных инфекций;
- устранение экономических факторов, благоприятствующих нерациональному использованию антибиотиков.

Надзор

Предлагается, чтобы медицинские, ветеринарные и продовольственные руководящие органы рассмотрели возможность создания следующих механизмов и структур:

- система надзора за использованием антибиотиков у людей и у сельскохозяйственных животных, которая позволит осуществлять мониторинг:
 - общей картины применения антибиотиков у людей и животных по основным группам антибиотиков;
 - применения антибиотиков у различных групп сельскохозяйственных животных (по видам, по типам производства);
- интегрированная (с участием медицинского, продовольственного и ветеринарного секторов) система надзора за устойчивостью к антибиотикам у отдельных видов пищевых бактерий, чтобы осуществлять мониторинг спектра уже существующей и впервые формирующейся устойчивости бактерий к антибиотикам и реализовывать соответствующие мероприятия для охраны здоровья людей;
- система совместного анализа и публикаций в доступных для общества ежегодных докладах данных о применении антибиотиков и устойчивости к ним, с позиций медицины, ветеринарии и/или пищевой промышленности;

- мультидисциплинарная целевая рабочая группа с участием представителей медицины, ветеринарии и пищевой промышленности, для использования данных надзора с целью идентификации тенденций, оценки рисков и обеспечения своевременного осуществления целенаправленных мероприятий;
- общие методики для облегчения глобального согласования систем надзора за применением антибиотиков у людей и животных, а также надзора за устойчивостью к антибиотикам.

Для осуществления надзора за резистентностью к антибиотикам предпочтительным является трехкомпонентный подход, который подразумевает исследование бактерий, выделенных от больных людей, от сельскохозяйственных животных и из пищевых продуктов животного происхождения. Если такой подход реализовать невозможно, система надзора может внедряться постепенно, расширяясь со временем или ограничиваясь изучением приоритетных популяций. Информация о чувствительности бактерий к антибиотикам должна быть количественной.

Предлагается рассмотреть следующие вопросы, которые помогут определить приоритетность различных компонентов надзора.

1. При ограниченных ресурсах первоочередное значение имеет мониторинг штаммов, выделенных от больных в стационарах, других медицинских учреждениях и поликлиниках, которые могут включать и репрезентативные штаммы, выделенные во время вспышек. Предполагается включать в систему надзора все имеющиеся штаммы следующих бактерий:
 - сальмонеллы, выделенные из крови и стула,
 - кампилобактеры, выделенные из крови и стула,
 - *E. coli*, выделенные из крови и при инфекциях мочевыводящих путей.
2. Контаминирующие бактерии могут проникать в пищевую цепь через различные входные ворота. В странах, которые приступают к реализации программ надзора, вторым приоритетным объектом для мониторинга являются мясные продукты в розничной торговле, поскольку именно они являются основным фактором передачи возбудителей человеку. Пробы мясных продуктов из розничной торговли должны отражать региональные особенности потребления мяса. В систему надзора рекомендуется включить сальмонеллы, *E. coli* и кампилобактеры.

3. В систему надзора рекомендуется включить сальмонеллы, *E. coli* и кампилобактеры. Если пробы нельзя взять непосредственно на фермах, в качестве суррогатных маркеров резистентности можно использовать бактерии (сальмонеллы, *E. coli* и кампилобактеры или местные приоритетные виды микроорганизмов), выделенные от сельскохозяйственных животных на скотобойнях.

Адвокация и коммуникация

Предлагается, чтобы руководящие органы здравоохранения, ветеринарии и пищевой промышленности участвовали в мероприятиях по пропаганде и коммуникациям для распространения информации об устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов, а также о том, как предупредить возникновение и распространение резистентности через пищевую цепь, путем:

- активного вовлечения всех заинтересованных сторон (руководящие работники, специалисты, представители сферы производства, средства массовой информации, население);
- информирования об устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов и пропаганды рационального применения качественных антибиотиков;
- осторожного и целенаправленного использования средств массовой информации для повышения эффективности информирования общественности в целом о проблеме устойчивости к антибиотикам.

Обучение кадров и наращивание потенциала

Предлагается, чтобы руководящие органы здравоохранения, ветеринарии и пищевой промышленности обратили внимание на следующие моменты:

- разработка и осуществление образовательных стратегий, которые подчеркивают важность и преимущества принципов рационального применения антибиотиков, чтобы передавать релевантную информацию об устойчивости к антибиотикам производителям, заинтересованным сторонам и всему населению;
- разработка рекомендаций по рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных при условии мультидисциплинарного участия, с учетом списка антибиотиков, имеющих критическое значение в медицине;

- проведение обучения как ветеринарных работников, так и фермеров, для использования ими рекомендаций по рациональному применению антибиотиков; совершенствование системы обучения путем использования контроля и обратной связи;
- усиление мероприятий по наращиванию потенциала и решение проблемы устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов.

Пробелы в знаниях и потребности в научных исследованиях

Предлагается, чтобы руководящие органы здравоохранения, ветеринарии и пищевой промышленности (совместно с научными и образовательными структурами, а также частным сектором) обратили внимание на следующее:

- получение сопоставимых национальных данных о распространенности устойчивости к антибиотикам у релевантных бактерий, выделенных от сельскохозяйственных животных, из пищевых продуктов и от людей, а также информации об использовании различных типов антибиотиков у различных категорий сельскохозяйственных животных;
- активное использование материалов надзора при проведении эпидемиологических исследований и оценке рисков, включая оценку эффективности проводимых мероприятий;
- проведение исследований, которые помогут улучшить понимание механизмов формирования и переноса резистентности;
- наращивание масштабов научных исследований по разработке новых антибиотиков и поиску альтернативных подходов к лечению.

Библиография

1. Levy SB. *The antibiotic paradox*, 2nd ed. Cambridge, Perseus Publishing Services, 2002.
2. *The bacterial challenge: time to react – a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf, accessed 20 January 2011).
3. *Communication from the Commission on a Community Strategy against antimicrobial resistance*. Brussels, European Commission, 2001 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC0333:EN:HTML>, accessed 27 January 2011).
4. *Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA51.17 “Возникающие и другие инфекционные болезни: резистентность к противомикробным препаратам.”* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1998 (http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/rar17.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.).
5. *Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2001 (http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.).
6. *WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food: report of a WHO consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties, Geneva, Switzerland, 5–9 June 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSRAPH_2000.4.pdf, accessed 20 January 2011).
7. *Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA 58.27 “Улучшение деятельности по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам”*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2005 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_27-ru.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.).

8. Black WD. The use of antimicrobial drugs in agriculture. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1984, 62:1044–1048.
9. Mellon M, Benbrook C, Benbrook KL. *Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in livestock*. Cambridge, MA, Union of Concerned Scientists, 2001 (http://www.ucsusa.org/food_and_agriculture/science_and_impacts/impacts_industrial_agriculture/hogging-it-estimates-of.html, accessed 7 February 2011).
10. Sojka WJ, Carnaghan RBA. *Escherichia coli* infection in poultry. *Research in Veterinary Science*, 1961, 2:340–352.
11. Swann MM et al. *Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1969.
12. *Opinion of the Economic and Social Committee on resistance to antibiotics as a threat to public health*. Brussels, Economic and Social Committee of the European Union, 1998 (http://eescopinions.eesc.europa.eu/EESCopinionDocument.aspx?identifier=ces\anciennes_sections\envi\envi471\ces1118-1998_ac.doc&language=EN, accessed 7 February 2011).
13. *Opinion of the Scientific Steering Committee on antimicrobial resistance*. Brussels, European Commission Directorate-General XXIV on Consumer Policy and Consumer Health Protection, 1999 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out50_en.pdf, accessed 21 January 2011).
14. *Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. The WHO international review panel's evaluation of the termination of the use of antimicrobial growth promoters in Denmark*. Geneva, World Health Organization, 2003 (<http://www.who.int/gfn/en/Expertsreportgrowthpromoterdenmark.pdf>, accessed 20 January 2011).
15. Aarestrup FM et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *American Journal of Veterinary Research*, 2010, 71(7):726–733.
16. Hammerum AM et al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(11):1632–1639.
17. Klare I et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans

- in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, NY)*, 1999, 5:45–52.
18. van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 46(1):146–148.
 19. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(9):2037–2040.
 20. *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: scientific assessment: Geneva, 1–5 December 2003*. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>, accessed 20 January 2011).
 21. European Centre for Disease Prevention and Control et al. Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *EFSA Journal*, 2009, 7(11):1372 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf>, accessed 21 January 2011).
 22. Threlfall EJ, Frost JA, Rowe B. Fluoroquinolone resistance in salmonellas and campylobacters from humans. *British Medical Journal*, 1999, 318(7188):943–944.
 23. Endtz HP et al. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1991, 27(2):199–208.
 24. Collignon P. Resistant *Escherichia coli* – we are what we eat. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(2):202–204.
 25. Kruse H, Sørum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology*, 1994, 60(11):4015–4021.
 26. European Food Safety Authority. The Community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004–2007. *EFSA Journal*, 2010, 8(4):1309–1615

(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1309.pdf>, accessed 7 February 2011).

27. Meakins S et al. Antimicrobial drug resistance in human non-typhoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000-04: a report from the Enter-net international surveillance network. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, NY)*, 2008, 14:31–35.
28. Hopkins KL et al. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain? *Eurosurveillance*, 2010, 15(22): 1–9 (<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N22/art19580.pdf>, accessed 7 February 2011).
29. Helms M et al. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191(7):1050–1055.
30. Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *EFSA Journal*, 2008, 765:1–87.
31. Scallan E et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17(1):7–15 (<http://www.cdc.gov/EID/content/17/1/7.htm>, accessed 3 February 2011).
32. Nelson JM et al. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(7):977–980 (http://www.cdc.gov/narms/pdf/JNelson_FluoroquinoloneRCampy_CID.pdf, accessed 21 January 2011).
33. Lau SH et al. UK epidemic *Escherichia coli* strains A–E, with CTX-M-15 β -lactamase, all belong to the international O25:H4-ST131 clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62:1241–1244 (<http://jac.oxfordjournals.org/content/62/6/1241.full.pdf>, accessed 3 February 2011).
34. Mevius DJ et al., eds. *MARAN 2008: monitoring of antimicrobial resistance and antimicrobial usage in animals in the Netherlands in 2008*. Lelystad, Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Surveillance Working Group, 2010 (http://www.cvi.wur.nl/NR/rdonlyres/DDA15856-1179-4CAB-BAC6-28C4728ACA03/110563/MARAN__2008__definitief_corrected.pdf, accessed 4 February 2011).

35. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. *Official Journal of the European Communities*, 2004, L311:1–66 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:001:0066:EN:PDF>, accessed 21 February 2011).
36. Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. *Official Journal of the European Union*, 2004, L136:58–84 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0028:en:NOT>, accessed 21 February 2011).
37. *Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance*. Brussels, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, 2011 (<http://www.vichsec.org/en/guidelines2.htm>, accessed 11 February 2011).
38. Regulation (EC) No 470/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 laying down Community procedures for the establishment of residue limits of pharmacologically active substances in foodstuffs of animal origin, repealing Council Regulation (EEC) No 2377/90 and amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*, 2009, L152:11–22.
39. Markestad A, Grave K. Reduction of antibacterial drug use in Norwegian fish farming due to vaccination. *Developments in Biological Standardization*, 1997, 90:365–369.
40. FAAIR Scientific Advisory Panel. Policy recommendations. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34 (Suppl. 3):S76–S77 (http://cid.oxfordjournals.org/content/34/Supplement_3/S76.full.pdf, accessed 7 February 2011).
41. *Antibiotic misuse in food animals – time for change*. Boston, Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, 2010 (Misuse of Antibiotics in Food Animal Production Policy Brief and Recommendations, No. 4).
42. European Food Safety Authority. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including a proposal for a harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in *Salmonella* in fowl (*Gallus gallus*), turkeys, and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C. coli* in broilers. *EFSA Journal*, 2007,

96:1–46 (<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/96r.pdf>, accessed 7 February 2011).

43. European Food Safety Authority. Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* from food animals. *EFSA Journal*, 2008, 141:1–44 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/141r.pdf>, accessed 7 February 2011).
44. *Report of the First Meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Copenhagen, 15–19 June 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s16735e/s16735e.pdf>, accessed 12 February 2011).

Приложение 1. Международные партнерства по проблеме устойчивости к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов

Действия ВОЗ по глобальному сдерживанию устойчивости, связанной с пищевыми продуктами

Будучи обеспокоена широким использованием антибиотиков в производстве продуктов питания животного происхождения, что ускоряет появление резистентных бактерий у животных и их передаче людям через пищевую цепь, Всемирная ассамблея здравоохранения в резолюции WHA51.17 призвала государства-члены к снижению масштабов и рациональному использованию антибиотиков в производстве продуктов питания животного происхождения (1). В дальнейшем это привело к разработке “Глобальных принципов ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам у сельскохозяйственных животных” (2) – при участии Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Всемирной организации охраны здоровья животных (ВОЗЖ) – и их включению в “Глобальную стратегию ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам” (3). Эти принципы содержат рамочные рекомендации для охраны здоровья людей путем снижения чрезмерного и нерационального применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных. Конечной целью принципов является “минимизация отрицательных последствий для здоровья людей применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных при сохранении их безопасного и эффективного использования в ветеринарии” (4).

После публикации “Глобальных принципов” (2), ВОЗ продолжила эту активность, проведя более десяти консультаций экспертов (некоторые мероприятия были проведены совместно с ФАО и ВОЗЖ):

- чтобы оценить риск для здоровья людей, связанный с применением антибиотиков в животноводстве (включая рыбоводство) (4–6);
- чтобы предложить варианты действий на высоком уровне для решения проблем, связанных с выявленными рисками (2,7,8).

Этот консультативный процесс с участием многих ведущих ученых в этой области однозначно продемонстрировал, что применение антибиотиков у сельскохозяйственных животных может приводить к формированию устойчивости к антибиотикам у зоонозных бактерий, особенно

у микроорганизмов, обитающих в кишечнике. В последующем эти устойчивые бактерии или их генетический материал, детерминирующий резистентность, могут через пищевую цепь попасть к людям. Более того, в результате этих консультаций ВОЗ был составлен список критически важных антибиотиков, используемых в медицине (9–12).

В 2008 г. ВОЗ создала Консультативную группу по интегрированному надзору за устойчивостью к антибиотикам (12), которая оказывает помощь усилиям ВОЗ по минимизации негативных последствий для здоровья людей устойчивости к антибиотикам в результате их применения у сельскохозяйственных животных. В частности, Консультативная группа помогает ВОЗ решать вопросы, касающиеся интегрированного надзора за устойчивостью к антибиотикам и сдерживания резистентности, связанной с пищевыми продуктами. В число основных задач Консультативной группы входит пропаганда необходимости получения согласованных данных и обмена опытом работы в международных масштабах. Четыре подкомитета Консультативной группы (по надзору за применением антибиотиков и устойчивостью к ним, по развитию потенциала и использованию данных) разрабатывают практические средства, рекомендации и протоколы, необходимые государствам–членам ВОЗ для осуществления национальных программ по интегрированному надзору за резистентностью к антибиотикам и их применением.

ВОЗ работает в тесном сотрудничестве с партнерами на международном, региональном и национальном уровнях, чтобы обеспечить выполнение “Глобальных принципов ВОЗ по сдерживанию устойчивости к антибиотикам у сельскохозяйственных животных” (2). В частности, усилия ВОЗ направлены на прекращение применения антибиотиков как стимуляторов роста животных путем пропаганды рационального назначения и использования ветеринарных антибиотиков и ограничения применения у сельскохозяйственных животных препаратов, имеющих критическое значение в лечении инфекционных заболеваний у людей, прежде всего – хинолонов и цефалоспоринов третьего и четвертого поколений. ВОЗ оказывает помощь государствам-членам в наращивании потенциала, организуя обучение специалистов и проведение дозорных исследований, которые способствуют осуществлению:

- надзора за применением антибиотиков и резистентностью к ним;
- оценки рисков с целью последующего выбора мероприятий для управления этими рисками;
- стратегий для сдерживания устойчивости к антибиотикам.

Обмен между странами информацией и опытом работы имеет огромное значение и должен быть основан на материалах систем надзора,

организованных в соответствии с международными стандартами ВОЗ и ВОЗЖ. В разных странах все чаще используется документация других стран о влиянии конкретных национальных мер по предотвращению устойчивости к антибиотикам.

Антибиотики, имеющие критически важное значение в медицине

При многих серьезных инфекционных заболеваниях у людей (включая кишечные инфекции) имеется небольшое количество альтернативных антибиотиков, или они вообще отсутствуют в случаях, когда развивается устойчивость к антибиотикам. Для обозначения разных групп таких антибиотиков используют разные названия, например “критически важные”, “резервные” или “антибиотики последней линии”.

ВОЗ приступила к работе в этой области, организовав в 2005 г. совещание экспертов, чтобы составить список антибиотиков, критически важных для медицинского использования (9). На совещаниях экспертов в 2007 г. и в 2009 г. были составлены обновленные (вторая и третья редакции) списки ВОЗ (10,12).

При составлении списков ВОЗ все антибиотики, используемые для лечения бактериальных инфекций у людей, были разделены на три группы – “критически важные”, “очень важные” и “важные”. При решении вопроса о том, к какой группе необходимо отнести тот или иной антибиотик (или группу препаратов), использовали два критерия:

1. единственно возможный препарат или один из небольшой группы препаратов для лечения тяжелых заболеваний у людей;
2. антибиотик применяется для лечения заболеваний, вызванных возбудителями, передаваемыми не от человека к человеку, или заболеваний, вызванных возбудителями, которые могут приобретать гены резистентности не от других людей.

Критически важные антибиотики соответствуют обоим критериям; очень важные антибиотики соответствуют первому или второму критерию, а важные антибиотики не соответствуют этим критериям.

Классификация ВОЗ была задумана, главным образом, для принятия решений о стратегии управления рисками при использовании антибиотиков. ВОЗ регулярно обновляет свой список критически важных антибиотиков по мере появления новой информации, включая данные о спектре резистентности, новых и актуальных болезнях, а также разработке новых препаратов.

ВОЗ определяет приоритетность препаратов из числа тех, что были отнесены к категории критически важных, чтобы обеспечить выделение ресурсов для классов, применительно к которым существует наиболее острая потребность во всеобъемлющих стратегиях управления рисками — хинолонов, цефалоспоринов третьего и четвертого поколений, а также макролидов. Список ВОЗ должен быть использован при проведении более тщательной оценки риска, которая должна: включать информацию о потенциале формирования резистентности у патогенных зоонозных бактерий (оценка выхода) и потенциале передаче устойчивых микроорганизмов или их генов от животных к людям (оценка воздействия); и интегрировать данные в тщательную оценку рисков и управления этими рисками.

Работа ФАО по проблеме устойчивости к антибиотикам

С учетом своего мандата как центра международных усилий по сокращению масштабов голода в мире, ФАО играет важную роль в попытках добиться, чтобы глобальное производство пищевых продуктов могло удовлетворить потребности растущего населения планеты. Эта работа включает пропаганду методов производства пищевых продуктов, которые позволят обеспечить потребителей безопасными и питательными пищевыми продуктами. Хотя антибиотики могут играть критическую роль в производстве пищевых продуктов, безоговорочно признается необходимость их сбалансированного применения, чтобы они оставались мощным оружием для охраны здоровья людей и животных. В данной работе ФАО обращает внимание на применение антибиотиков в животноводстве (включая рыбоводство).

Проводимая ФАО пропаганда надлежащей практики в сельскохозяйственном производстве подчеркивает необходимость свести к минимуму применение антибиотиков и касается различных уровней. Очень важным компонентом является информирование о влиянии применения антибиотиков в рыбоводстве на здоровье людей. Эта работа осуществляется при проведении региональных семинаров ФАО по обеспечению получения безопасной и качественной рыбной продукции, которые до последнего времени были нацелены преимущественно на страны Азии и Африки. Кроме того, ФАО осуществляет различные инициативы на местном уровне, для которого были разработаны конкретные надлежащие практики для рыбоводства, основанные на результатах анализа как условий содержания рыбы в прудах, так и местных практик. Адаптация рекомендаций к местным условиям нацелена на обеспечение надлежащей практики в долгосрочной перспективе.

Кроме того, ФАО организует совещания на высоком уровне, особенно по линии Комитета по рыбоводству. На 29-й сессии Комитета в конце января 2011 г. государства – члены ФАО утвердили технические рекомендации по сертификации предприятий рыбоводства, в которых подчеркнута необходимость минимального и ответственного применения антибиотиков.

Выполняя консультативную и рекомендательную функцию по отношению к руководителям в секторе рыбоводства, ФАО пытается проанализировать проблемы применения антибиотиков, с которыми сталкивается данный сектор. Например, в декабре 2009 г. ФАО организовала для экспертов семинар по улучшению биобезопасности путем рационального и ответственного применения ветеринарных препаратов в производстве рыбной продукции. Этот семинар выявил в данном секторе несколько основных проблем, в том числе:

- процедура лицензирования ветеринарных препаратов и смежные вопросы;
- необходимость технической помощи (например, для оценки влияния на окружающую среду и здоровье людей или соблюдения правил торговли);
- гармонизация международных стандартов.

ФАО провела оценку применения ветеринарных препаратов в рыбоводстве в международных масштабах и в нескольких странах Азии и сейчас готовит доклад по этой проблеме. Эта информация будет использована при подготовке “Технических рекомендаций по рациональному и ответственному применению ветеринарных препаратов в рыбоводстве” для “Кодекса ФАО по ответственному рыбоводству”.

Применение антибиотиков для лечения болезней у животных оказывает положительный эффект на состояние здоровья животных и, таким образом, обеспечивает владельцев скота средствами к существованию и поддерживает экономику развивающихся стран. Однако применение антибиотиков для лечения и профилактики заболеваний у сельскохозяйственных животных связано также с риском появления и распространения резистентных микроорганизмов. Этот риск наиболее высок в странах со слабыми или неадекватными национальными политиками и регламентами, а также с несовершенными системами надзора и мониторинга за применением антибиотиков, устойчивостью к антибиотикам и их содержанием в пищевых продуктах.

ФАО осуществляет серию взаимосвязанных мероприятий в Восточной Африке для укрепления национальных и/или региональных стратегий,

потенциалов и систем для контроля и управления рисками формирования устойчивости к антибиотикам. Например, пилотный проект в Кении нацелен на борьбу с бедностью и на улучшение питания населения, обеспечение безопасности пищевых продуктов и повышение доходов, что может быть достигнуто путем выявления и ликвидации факторов риска для здоровья людей и оптимизации рыночной торговли.

Центральное место в таких проектах занимает изучение всей пищевой цепи для оценки и количественного определения контаминации бактериями, для выявления и количественной оценки резистентных штаммов бактерий и определения критических стадий, на которых профилактические и контрольные мероприятия могут быть наиболее эффективными. Использование местных данных и информации о местных практиках имеет важнейшее значение для определения политики и подготовки рекомендаций, касающихся рационального применения антибиотиков в конкретных условиях отдельных стран или регионов. Большое значение в таких инициативах имеет работа с международными партнерами, например с ВОЗ или ВОЗЖ, чтобы обеспечить применение интегрированного подхода для решения проблемы устойчивости к антибиотикам.

Работа Комиссии Кодекс Алиментариус по проблеме устойчивости к антибиотикам

Комиссия Кодекс Алиментариус была создана в 1963 г. совместно ФАО и ВОЗ для разработки стандартов, рекомендаций и других документов по пищевым продуктам, например “Кодекс практики” в рамках Совместной программы ФАО/ВОЗ по стандартам на пищевые продукты. Основная цель этой программы – защитить здоровье потребителей, обеспечить соблюдение принципов надлежащей практики в торговле пищевыми продуктами и пропагандировать координацию работы по всем стандартам на пищевые продукты, проводимой международными правительственными и негосударственными организациями. Несколько вспомогательных органов этой Комиссии изучают последствия для здоровья людей применения антибиотиков у сельскохозяйственных животных, в том числе:

- прежде всего – Комитет по остаточному содержанию ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, Комитет по гигиене пищевых продуктов и специальная Межправительственная целевая группа по кормлению животных;
- в меньшей степени – Комитет по остаточному содержанию пестицидов и Комитет по рыбоводству и рыбным продуктам.

Подходы к пониманию значения для здоровья людей устойчивости к антибиотикам в каждой из этих групп, как правило, сосредоточены на профессиональных дисциплинах, которые отражаются в традиционном членстве в этих группах: безопасность остаточных количеств лекарств – в Комитете по остаточному содержанию ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, спектр микробиологических рисков – в Комитете по гигиене пищевых продуктов, практика кормления и производство кормов для животных – в Межправительственной целевой группе по кормлению животных.

Признавая необходимость более общего и мультидисциплинарного ответа на проблему антибиотиков, в 2006 г. Комиссия учредила “Кодекс Специальной межправительственной целевой группы по резистентности к антибиотикам”, чтобы конкретно заниматься данной проблемой (13). На своей четвертой и последней сессии в октябре 2010 г. Целевая группа завершила работу по подготовке рекомендаций по анализу рисков устойчивости к антибиотикам (14).

Работа ВОЗЖ по проблеме устойчивости к антибиотикам

ВОЗЖ является межправительственной организацией, которая уполномочена своими 178 государствами-участниками и территориями-участниками (членами ВОЗЖ) на работу по улучшению состояния здоровья животных, оказания ветеринарной помощи и благополучия животных в глобальных масштабах. Разработанные ВОЗЖ стандарты, руководства и рекомендации признаны Всемирной торговой организацией (ВТО) в качестве референс-документов по здоровью животных и зоонозам, в рамках “Соглашения о применении санитарных и фитосанитарных мер”.

Антибиотики имеют огромное значение для лечения и контроля инфекционных заболеваний у животных. Здоровье животных оказывает большое влияние на безопасность пищевых продуктов и продовольственную безопасность (надежность продовольственного обеспечения), которые могут, в свою очередь, влиять на состояние здоровья людей. Поэтому ВОЗЖ считает, что обеспечение постоянного доступа к эффективным антибиотикам имеет большое значение.

Устойчивость к антибиотикам является серьезной глобальной проблемой медицины и ветеринарии, причем эта проблема связана с применением антибиотиков как в медицине, так и в других секторах. Поэтому во всех трех секторах (медицина, животноводство, растениеводство) необходимо ответственное отношение к предупреждению или уменьшению

воздействия, способствующего селекции устойчивых к антибиотикам возбудителей инфекций у людей, животных и растений.

Уже более десяти лет ВОЗЖ уделяет внимание ветеринарным препаратам, включая антибиотики, сформулировав последовательную стратегию своей работы в этой области. Признавая, что устойчивость к антибиотикам является глобальной мультидисциплинарной проблемой, ВОЗЖ работает в тесном контакте со своими членами, с ВОЗ и ФАО, а также с Комиссией Кодекс Алиментарнус.

После семинаров о применении антибиотиков не в медицине и устойчивости к антибиотикам, которые ФАО, ВОЗЖ и ВОЗ совместно провели в 2003 г. (научная оценка проблемы) (4) и в 2004 г. (возможности управления) (7), ВОЗЖ составила список антибиотиков, имеющих значение в ветеринарии (15) – параллельно с аналогичным списком ВОЗ по антибиотикам для лечения людей.

ВОЗЖ пропагандирует ответственное и рациональное применение антибиотиков у наземных животных и рыб, чтобы сохранить терапевтическую эффективность препаратов и продлить возможности их применения у животных и людей. Организация также уделяет особое внимание необходимости мониторинга устойчивости к антибиотикам. ВОЗЖ разработала стандарты и рекомендации для своих членов по методологии борьбы с формированием и распространением резистентных бактерий, что связано с применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных, а также по сдерживанию устойчивости к антибиотикам с помощью контроля их применения (эти рекомендации можно найти в двух публикациях ВОЗЖ – “Terrestrial Animal Health Code” и “Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals”, см. Приложение 2).

Одновременно с разработкой стандартов и рекомендаций и для усиления этой работы ВОЗЖ оказывает постоянную помощь своим ветеринарным службам и лабораториям, чтобы члены организации внедряли эти стандарты и рекомендации.

Публикации “OIE Pathway” и “Методы оценки работы ветеринарных служб” служат в качестве руководств для членов ВОЗЖ, направленных на обеспечение соответствия работы их лабораторных служб международным стандартам качества. Кроме того, ВОЗЖ продолжает разрабатывать новые средства для оказания помощи членам организации в обновлении их национальных законодательств в соответствии с международными стандартами, включая маркетинговое утверждение и контроль ветеринарных препаратов.

Специальная лабораторная программа ВОЗЖ создает возможности развивающимся странам и государствам с переходной экономикой разрабатывать лабораторные диагностические методы и накапливать научную информацию в соответствии со стандартами этой организации. Программа нацелена на мобилизацию опыта работы всей сети референс-лабораторий ВОЗЖ и сотрудничающих центров¹, для развития потенциала в тех географических районах, которые в настоящее время представлены недостаточно.

В рамках этой сети ВОЗЖ и члены этой организации могут опираться на поддержку и опыт работы сотрудничающих центров по ветеринарным препаратам (Франция), по диагностике и контролю заболеваний у животных и по оценке соответствующих ветеринарных препаратов в Азии (Япония), а также референс-лаборатории по устойчивости к антибиотикам (Соединенное Королевство).

Признавая ключевую роль надлежащего руководства по всем вопросам, связанным с препаратами для ветеринарии, ВОЗЖ подчеркивает необходимость согласованных подходов к утверждению и применению ветеринарных препаратов. Как ассоциированный член, участвовавший в учреждении Международной кооперации по согласованию технических требований к регистрации препаратов для использования в ветеринарии, ВОЗЖ активно пропагандирует необходимость согласовать процессы утверждения и регистрации ветеринарных препаратов.

ВОЗЖ информирует обо всех этих направлениях работы через публикации, на международных и региональных конференциях, а также при проведении региональных учебных семинаров для национальных координаторов ВОЗЖ по ветеринарным препаратам. Эти национальные координаторы номинируются делегатами ВОЗЖ, а в их обязанности (выполняемые каждым членом под руководством своего делегата ВОЗЖ) включают: коммуникации и создание сетей руководящих работников и экспертов по ветеринарным препаратам, мониторинг законодательства и контроль ветеринарных препаратов, а также консультации и подготовка комментариев по проектам предложенных ВОЗЖ стандартов, руководств и рекомендаций, имеющих отношение к ветеринарным препаратам.

Перспективы с позиций Европейского союза (ЕС)

За последние годы проблема устойчивости к антибиотикам заняла приоритетное место в деятельности Генерального директора

¹ Имеется список референс-лабораторий ВОЗЖ (<http://www.oie.int/our-scientific-expertise/reference-laboratories/list-of-laboratories>) и сотрудничающих центров (<http://www.oie.int/our-scientific-expertise/collaborating-centres/list-of-centres>).

Европейской комиссии по здравоохранению и потребительской политике. В 2009 г. в подготовленном сотрудниками рабочем документе по устойчивости к антибиотикам (16) были обобщены все ранее реализованные инициативы. Затем последовали предложения по оценке и управлению рисками, мониторингу устойчивости к антибиотикам и их использования, научным исследованиям и международному сотрудничеству. Были внесены специальные предложения по утверждению и применению ветеринарных антибиотиков, прежде всего – критически важных препаратов.

Для решения проблемы устойчивости к антибиотикам и релевантных вопросов, Комиссия усилила свою внутреннюю кооперацию по здравоохранению, безопасности пищевых продуктов и здоровью животных. Комиссия объявила о разработке пятилетней стратегии по устойчивости к антибиотикам, которая охватывает все эти проблемы и включает конкретные предложения к действию.

Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) является независимым агентством ЕС, которое работает в партнерстве с национальными органами здравоохранения в Европе для усиления и разработки в масштабах континента систем надзора за заболеваниями и раннего оповещения. Программа ECDC по устойчивости к антибиотикам и инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи, охватывает проблемы как в сообществах, так и в больницах. Мероприятия программы включают надзор за резистентными бактериями, потреблением антибиотиков и различными типами инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также выдаче научно обоснованных рекомендаций по их профилактике и контролю, коммуникациям и обучению специалистов.

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (ЕУБП) осуществляет оценку рисков для стран ЕС, связанных с безопасностью пищевых продуктов, и, таким образом, охватывает проблему устойчивости к антибиотикам, так как эта проблема связана с животными. Непрерывная и обновленная информация об устойчивости к антибиотикам очень важна для определения профилей риска, его оценки и управления рисками, чтобы определить эффективность возможных вмешательств. Для получения непрерывной и обновленной информации об устойчивости к антибиотикам, Директива 2003/99/ЕС по мониторингу зоонозов и возбудителей зоонозов указывает государствам–членам ЕС их обязанности по мониторингу и информированию об устойчивости штаммов сальмонелл и кампилобактеров, выделенных от животных и из пищевых продуктов (17). Мониторинг и регистрация результатов

определения устойчивости к антибиотикам индикаторных организмов (комменсалы *Escherichia coli* и энтерококки) являются добровольными. Кроме того, Директива 2003/99/ЕС предписывает, чтобы мониторинг устойчивости к антибиотикам был основан на результатах работы систем надзора, имеющих в государствах-членах, которые могут различаться по происхождению штаммов и методам, использованным для их лабораторного тестирования. ЕУБП собирает от государств-членов и анализирует данные об устойчивости к антибиотикам, а также публикует эти материалы в официальных докладах (18).

Европейское агентство по лекарственным препаратам – это децентрализованная структура в рамках ЕС. Его основная обязанность – охрана здоровья населения и животных, путем оценки и контроля препаратов для использования в медицине или ветеринарии. Комитет по препаратам для использования в ветеринарии предоставляет научно обоснованные рекомендации и мнения о ветеринарных препаратах, имеющих отношение к антибиотикам (19–21), а также рассматривает вопросы о сохранении эффективности антибиотиков и уменьшения возможностей для развития резистентности к антибиотикам, которые являются наиболее важными проблемами ветеринарии.

Библиография

1. *Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA51.17 “Возникающие и другие инфекционные болезни: резистентность к противомикробным препаратам”*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1998 (http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/rar17.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.).
2. *WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food. Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties, Geneva, Switzerland, 5–9 June 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSRAPH_2000.4.pdf, accessed 20 January 2011).
3. *Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2001 (http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf, по состоянию на 22 марта 2011 г.).
4. *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: scientific assessment: Geneva, December 1–5,*

2003. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>, accessed 20 January 2011).
5. *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals: report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997*. Geneva, World Health Organization, 1997 (http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO EMC_ZOO_97.4.pdf, accessed 20 January 2011).
 6. *Antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. Report of a Joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance, Seoul, Republic of Korea, 13–16 June 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/aquaculture_rep_13_16june2006%20.pdf, accessed 19 January 2011).
 7. *Second Joint FAO/OIE/WHO Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: management options: 15–18 March 2004, Oslo, Norway*. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.8.pdf, accessed 8 February 2011).
 8. *Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health: report of a WHO consultation in Oslo, Norway, 10–13 September 2001*. Geneva, World Health Organization, 2002 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.11.pdf, accessed 20 January 2011).
 9. *Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use: report of a WHO working group consultation, 15–18 February 2005, Canberra, Australia*. Geneva, World Health Organization, 2005 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593601_eng.pdf, accessed 8 February 2011).
 10. *Critically important antibacterial agents for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human use: report of the second WHO Expert Meeting, Copenhagen, 29–31 May 2007*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/entity/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf, accessed 20 January 2011).
 11. *Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials: report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26–30 November 2007*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2008 (http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/Prepub_Report_CIA.pdf, accessed 19 January 2011).

12. *Report of the First Meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, Copenhagen, 15–19 June 2009*. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s16735e/s16735e.pdf>, accessed 8 February 2011).
13. *Report of the third session of the Codex ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance, Jeju, Republic of Korea, 12–16 October 2009*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2009 (www.codexalimentarius.net/download/report/730/al33_42e.pdf, accessed 20 January 2011).
14. Draft guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. In: *Report of the fourth session of the Codex ad hoc intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance, Muju, Republic of Korea, 18–22 October 2010*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2010 (http://www.codexalimentarius.net/download/report/746/REP11_AME.pdf, accessed 20 January 2011): 25–49.
15. *OIE list of antimicrobials of veterinary importance*. Paris, World Organisation for Animal Health (http://web.oie.int/downld/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf, accessed 24 February 2011).
16. *Staff working paper of the services of the Commission on antimicrobial resistance*. Brussels, European Commission, 2009 (http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/antimicrobial_resistance/docs/antimicrobial-resistance_en.pdf, accessed 21 January 2011).
17. European Commission. Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 91/117EEC. *Official Journal*, 2003, L325:31–40 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0099:EN:HTML>, accessed 21 January 2011).
18. European Food Safety Authority. Community Summary report: antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004–2007. *EFSA Journal*, 2010, 8(4):1309–1615 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1309.pdf>, accessed 7 February 2011).
19. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. *Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. London, European Medicines Agency, 2007 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/10/WC500005152.pdf, accessed 21 January 2011).

20. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. *Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MSL) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. London, European Medicines Agency, 2010 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099151.pdf, accessed 19 January 2011).
21. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. *Revised reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health*. London, European Medicines Agency, 2009 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf, accessed 10 January 2011).

Приложение 2. Международные стандарты и руководства

Как Комиссия Кодекс Алиментариус, так и ВОЗЖ признают актуальность проблемы устойчивости к антибиотикам и риски для здоровья людей и животных, связанные с применением антибиотиков. Эти организации работают совместно, чтобы обеспечить скоординированные и взаимно дополняющие подходы к сдерживанию устойчивости к антибиотикам через всю пищевую цепь – от первичного производства пищевых продуктов до заключительных потребителей.

В соответствии со своими полномочиями, Комиссия и ВОЗЖ разработали стандарты и рекомендации для обеспечения методологии и руководства как с целью решения проблемы появления и распространения резистентных бактерий, связанной с применением антибиотиков, так и для сдерживания устойчивости к антибиотикам с помощью контроля их использования.

Стандарты, руководства и рекомендации Комиссии и ВОЗЖ являются результатом открытых и демократичных процессов. Все эти документы были приняты консенсусом членов этих организаций и регулярно пересматриваются и обновляются. Для обеспечения согласованности и взаимной дополняемости члены Комиссии и ВОЗЖ участвуют в процессе подготовки стандартов друг у друга.

Значение стандартов Комиссии и ВОЗЖ возросло после создания ВТО, которая, в соответствии с “Соглашением о применении санитарных и фитосанитарных мер”, считает документы Комиссии и ВОЗЖ стандартными мерами для обеспечения безопасности пищевых продуктов, охраны здоровья животных и борьбы с зоонозами. Поэтому членам ВТО рекомендовано свои национальные мероприятия основывать на документах Комиссии и ВОЗЖ и согласовывать с этими документами.

Тексты Кодекса

Специальные тексты Кодекса, подготовленные в связи с проблемой устойчивости к антибиотикам, включают “Кодекс практики для минимизации и сдерживания резистентности к антибиотикам” (1) и проект руководства по анализу рисков устойчивости к антибиотикам,

связанной с пищевыми продуктами (2), окончательный вариант которого был недавно подготовлен Межправительственной специальной целевой группой по резистентности к антибиотикам (3). Кроме того, и другие тексты Кодекса уделяют внимание проблеме устойчивости к антибиотикам, особенно в отношении применения антибиотиков, например “Кодекс практики по надлежащему кормлению животных” (4) и раздел 6 о производстве продукции аквакультуры в “Кодексе практики относительно рыбы и рыбопродуктов” (5).

Кодекс для минимизации и сдерживания устойчивости к антибиотикам

“Кодекс практики, направленный на минимизацию и сдерживание устойчивости к антибиотикам” (1) содержит дополнительные указания по ответственному и рациональному применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных и должен использоваться в сочетании с документом “Рекомендации по разработке и осуществлению национальной программы обеспечения безопасности пищевых продуктов, связанных с использованием ветеринарных препаратов у сельскохозяйственных животных” (6). Задачей этих документов является минимизация потенциального побочного влияния на здоровье людей, связанного с применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных, особенно в связи с развитием устойчивости к антибиотикам. Они также подчеркивают важность обеспечения безопасного и эффективного применения антибиотиков в ветеринарии посредством сохранения их эффективности. Документы определяют ответственность руководящих работников и всех, кто участвует в разрешении, производстве, контроле, распространении и использовании ветеринарных антибиотиков, например национальные органы регулирования, фармацевтическая промышленность, выпускающая препараты для ветеринарии и ветеринарные работники, а также производители и дистрибьюторы сельскохозяйственных животных.

Уделяя основное внимание применению антибиотиков у сельскохозяйственных животных, Кодекс также признает, что устойчивость к антибиотикам является серьезной экологической проблемой, а для ее решения могут потребоваться меры, направленные на борьбу с персистированием резистентных микроорганизмов во внешней среде. Кодекс содержит рекомендации, направленные на предупреждение или ослабление селекции микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, у людей и животных:

- защищать здоровье потребителей путем обеспечения безопасности пищевых продуктов животного происхождения, предназначенных для потребления людьми;
- предупреждать или уменьшать в максимально возможной степени прямое или косвенное распространение устойчивых микроорганизмов или детерминант резистентности среди животных (и от сельскохозяйственных животных к людям);
- предупреждать контаминацию пищевых продуктов животного происхождения остатками антибиотиков, количество которых превышает установленные максимальные пределы остатков (МПО);
- соблюдать этические обязательства и руководствоваться экономической целесообразностью для поддержания здоровья животных.

В Кодексе не рассматриваются проблемы окружающей среды, связанные с развитием устойчивости к антибиотикам вследствие использования ветеринарных антибиотиков, однако документ призывает все заинтересованные стороны при реализации программ учитывать экологические аспекты проблемы.

Проект руководств по анализу рисков, связанных с устойчивостью к антибиотикам

В этих руководствах (2,3) перечислено несколько целей:

- обеспечить научно обоснованное руководство по процессу и методологии анализа рисков и их использованию применительно к проблеме устойчивости к антибиотикам, связанной с пищевыми продуктами, из-за применения антибиотиков не для медицинских целей;
- оценить риск негативных последствий устойчивости к антибиотикам и детерминант резистентности у микроорганизмов для здоровья людей, связанные с их наличием в пищевых продуктах и кормах для животных (включая рыбу и рыбную продукцию);
- оценить риски передачи устойчивости к антибиотикам через пищевые продукты и корма для животных, а также дать рекомендации по надлежащим мероприятиям по снижению рисков.

Кроме того, в рекомендациях рассмотрены риски, связанные с различными сферами применения антибиотиков, например применение в ветеринарии, для защиты растений и в процессе производства пищевых продуктов.

Стандарты и руководства ВОЗЖ

Соответствующие стандарты и руководства опубликованы в “Кодексе здоровья наземных животных”, в четырех главах раздела, посвященного ветеринарной помощи (7). В этих главах представлены следующие темы:

- (a) гармонизация национального надзора за устойчивостью к антибиотикам и программ мониторинга;
- (b) мониторинг количества антибиотиков, применяемых в животноводстве;
- (c) ответственное и рациональное применение антибиотиков в ветеринарии;
- (d) оценка рисков устойчивости к антибиотикам в связи с применением противомикробных препаратов у животных.

Соответствующие стандарты и рекомендации опубликованы также в “Руководстве по диагностическим тестам и вакцинам для использования у наземных животных” (8), где имеется глава о лабораторных методах определения чувствительности бактерий к антибиотикам. Эти публикации, а также составленный ВОЗЖ список антибиотиков, имеющих значение в ветеринарии (9), регулярно обновляются при участии ВОЗ и ФАО. Кроме того, в настоящее время готовится новая глава о принципах ответственного и рационального применения антибиотиков у животных, обитающих в воде, которая скоро будет опубликована в “Кодексе здоровья водных животных” (10).

Руководство ЕС

В Европейском союзе пересмотренное Комитетом по лекарственным препаратам для ветеринарного использования руководство по антибиотикам (11) содержит практические рекомендации по рациональному применению антибиотиков у животных. Применительно к сельскохозяйственным животным рекомендации обращают основное внимание на ситуации, в которых применение антибиотиков может создавать благоприятные условия для селекции резистентных бактерий в пищевой цепи: например, когда лекарства дают всему стаду животных или всей стае птиц. В руководстве говорится, что при регламентированных условиях применения антибиотиков должны быть указаны целевые виды бактерий для каждого целевого вида животных и показания для терапии.

Рекомендации по рациональному применению антибиотиков должны быть даны для сохранения терапевтической эффективности антибиотиков и для минимизации распространения устойчивости к этим препаратам.

Библиография

1. *Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2005 (http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10213/CXP_061e.pdf, accessed 20 January 2011).
2. Draft guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. In: *Report of the fourth session of the Codex ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance, Miju, Republic of Korea, 18–22 October 2010*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2010 (http://www.codexalimentarius.net/download/report/746/REP11_AMe.pdf, accessed 20 January 2011): 25–49.
3. *Report of the third session of the Codex ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance, Jeju, Republic of Korea, 12–16 October 2009*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2009 (www.codexalimentarius.net/download/report/730/al33_42e.pdf, accessed 20 January 2011).
4. *Code of Practice on Good Animal Feeding*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2004 (http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10080/CXP_054e.pdf, accessed 20 January 2011).
5. *Code of practice for fish and fishery products*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2003 (http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10273/CXP_052e.pdf, accessed 20 January 2011).
6. *Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals*. Rome, Codex Alimentarius Commission, 2009 (http://www.codexalimentarius.net/download/standards/11252/CXG_071e.pdf, accessed 20 January 2011).
7. Terrestrial Animal Health Code 2010 [web site]. Paris, World Organisation for Animal Health, 2011 (<http://www.oie.int/terrestrial-animal-health-code>, accessed 14 February 2011).
8. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Paris, World Organisation for Animal Health, 2011 (<http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online>, accessed 3 February 2011).
9. *OIE list of antimicrobials of veterinary importance*. Paris, World Organisation for Animal Health, 2007 (http://web.oie.int/download/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf, accessed 24 February 2011).

10. *Aquatic Animal Health Code 2010*. Paris, World Organisation for Animal Health, 2010 (<http://www.oie.int/en/international-standard-setting/aquatic-code/access-online>, accessed 3 February 2011).
11. *Revised guideline on the summary product characteristics for antimicrobial products*. London, European Medicines Agency, 2007 (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf, accessed 24 February 2011).

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г. и основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия	Мальта
Азербайджан	Монако
Албания	Нидерланды
Андорра	Норвегия
Армения	Польша
Беларусь	Португалия
Бельгия	Республика Молдова
Болгария	Российская Федерация
Босния и Герцеговина	Румыния
Бывшая югославская Республика Македония	Сан-Марино
Венгрия	Сербия
Германия	Словакия
Греция	Словения
Грузия	Соединенное Королевство
Дания	Таджикистан
Израиль	Туркменистан
Ирландия	Турция
Исландия	Узбекистан
Испания	Украина
Италия	Финляндия
Казахстан	Франция
Кипр	Хорватия
Кыргызстан	Черногория
Латвия	Чешская Республика
Литва	Швейцария
Люксембург	Швеция
	Эстония

