



МЭТТ МАККАРТИ

НАПЕРЕГОНКИ С ЭПИДЕМИЕЙ



АНТИБИОТИКИ ПРОТИВ
СУПЕРБАКТЕРИЙ



New Med

Мэтт Маккарти

**Наперегонки с
эпидемией. Антибиотики
против супербактерий**

«Питер»

2019

УДК 577.18
ББК 52.817.211.1

Маккарти М.

Наперегонки с эпидемией. Антибиотики против супербактерий /
М. Маккарти — «Питер», 2019 — (New Med)

ISBN 978-5-4461-1557-0

Все мы знаем историю открытия антибиотиков. Александр Флеминг случайно заразил культуру стафилококков плесневыми грибами. Так началась эра антибиотиков, спасшая миллионы человеческих жизней. Но сегодня перед человечеством встала новая угроза. Когда мы применяем антибиотик, 99,9 % бактерий погибает, а 0,1 % выживает и становится устойчивым к нему. Кроме того, антибиотики используют бесконтрольно, для заболеваний, которые ими не лечатся. Так возникают супербактерии, которые очень сложно победить. Ждет ли человечество новая эпидемия? Ученые со всего мира пытаются найти новые лекарства. Мэтт Маккарти, врач и ученый, изучает свойства нового антибиотика, который поможет ее остановить. В книге нас ждут встречи с пациентами, жизнь которых висит на волоске. Сможет ли доктор Маккарти спасти жизни своих пациентов, которым бессильна помочь современная медицина?

УДК 577.18
ББК 52.817.211.1

ISBN 978-5-4461-1557-0

© Маккарти М., 2019
© Питер, 2019

Содержание

Примечание автора	6
Пролог	7
Часть 1	11
Глава 1	11
Глава 2	17
Часть 2	23
Глава 3	23
Конец ознакомительного фрагмента.	24

Мэт Маккарти

Наперегонки с эпидемией.

Антибиотики против супербактерий

Удивительная и познавательная книга, которая меняет взгляд на медицину, бактерии и будущее.

Сиддхартха Мукерджи, доктор медицины, автор бестселлера «Царь всех болезней. Биография рака»

Нине и Берни

© [ООО Издательство "Питер"](#), 2020

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Примечание автора

Это история о настоящих клинических исследованиях и реальных людях. Однако в целях конфиденциальности информации о пациентах книга была тщательно проверена на соответствие закону об охране и ответственности за информацию, полученную в результате медицинского страхования (*HIPAA*). Все имена, даты и личные данные были изменены.

От издательства

Ваши замечания, предложения, вопросы отправляйте по адресу comp@piter.com (издательство «Питер», редакция научно-популярной литературы).

Мы будем рады узнать ваше мнение!

На веб-сайте издательства www.piter.com вы найдете подробную информацию о наших книгах.

Со списком источников вы можете ознакомиться на сайте: <https://clck.ru/MVvyr>

Пролог

Иногда находишь то, чего и не искал.
Александр Флеминг

Едва успело рассвети, как я почувствовал вибрацию у бедра. Я сбавил шаг, поставил кофе и посмотрел на служебный пейджер: меня вызывали в отделение скорой помощи. Это было в 2014 году, в непривычно теплый день октября, и сообщение всерьез взволновало меня. После одиннадцати лет обучения я получил должность штатного врача в пресвитерианской больнице Нью-Йорка – высокоспециализированной клинике в Верхнем Ист-Сайде Манхэттена. У прибывшего пациента обнаружилась непонятная инфекция, которая поставила в тупик команду скорой помощи.

Через несколько минут я уже стоял перед группой студентов-медиков, интернов и моим новым пациентом. Молодой человек, корчившийся на носилках, работал механиком в Квинсе, его звали Джексон, это был афроамериканец с темно-зелеными глазами и небольшой татуировкой мальтийского креста на шее. В него стреляли, пуля попала в левую ногу, и ткани вокруг ранения выглядели зараженными. Пока я осматривал неровные края раны чуть выше колена Джексона, один из студентов протянул мне распечатку результатов микробиологических анализов. Одного взгляда было достаточно, чтобы привести меня в смятение. У пациента обнаружили новую агрессивную бактерию, устойчивую почти ко всем имевшимся в моем распоряжении антибиотикам. Исключение составлял только один из них: колистин.

Мне доводилось несколько раз назначать колистин, но результаты всегда были плачевными из-за его высокой токсичности. Колистин убивает бактерии, но в процессе разрушает внутренние органы, особенно почки, оставляя пациентам лишь два варианта: диализ или смерть. Антибиотики, которые еще недавно казались столь эффективными, здесь были бесполезны, и, если я хотел спасти ногу пациента, колистин был моим единственным вариантом. Я покачал головой и вернул результаты анализов студенту.

– Плохо.

Только в США от инфекций, устойчивых к антибиотикам, каждый год погибает более двадцати тысяч человек, и количество наименований лекарств, которые могут им помочь, постоянно сокращается. Я присел на корточки, чтобы встретиться глазами с Джексоном, и, тщательно взвешивая каждое слово, произнес:

– У вас инфекция. Серьезная инфекция.

Его взгляд метнулся к стоявшим позади меня медикам.

– Насколько серьезная?

Он задержал дыхание, ожидая ответа. Время словно остановилось, в небольшой приемной вдруг стало очень душно. Я снял медицинский халат и закатал рукава.

– Достаточно.

Джексон жалобно посмотрел на меня, а я машинально протянул руку в утешающем жесте, но остановил себя. Нельзя касаться пациентов без медицинских перчаток. Я повернулся к команде.

– Всем выйти. Прямо сейчас, – я указал на дверь. – Сейчас вернусь, – обратился я к пациенту.

Покинув палату, я надел одноразовый желтый халат и пару фиолетовых нитриловых перчаток, а затем вернулся к пациенту.

– Эту инфекцию очень трудно вылечить, – сказал я, – но никто не говорит, что это невозможно.

Джексон часто задышал, на лбу выступили бисеринки пота. Он схватился за ногу в нескольких сантиметрах от раны, где активно делились бактерии, пожирая мышечную и костную ткань.

– Я лишусь ее? – спросил Джексон. – Лишусь ноги?

По правде говоря, я не был уверен. Только у колистина был шанс уничтожить инфекцию, но никто не давал гарантий. Последний человек, которому я прописал его, умер через двенадцать часов после начала приема. А предпоследний погиб прямо во время введения колистина.

– Не думаю, – сказал я уверенно, насколько мог.

Я сжал его потную руку и попытался представить, что именно скажу его жене и детям. Им придется принять особые меры предосторожности, если они захотят навестить его.

– Мы с этим справимся, – сказал я, когда на глазах пациента выступили слезы. – Уверен. Я вышел из комнаты, снял халат и перчатки и обратился к команде интернов:

– Начинайте капать колистин.

Одна из них нахмурилась и пошла к компьютеру, чтобы внести назначение. Затем мы тщательно помыли руки и перешли к следующему пациенту.

Когда обход закончился, я отправился на другой конец больницы, в кабинет Тома Уолша, директора программы по предотвращению инфекционных заболеваний у онкобольных и пациентов после трансплантации. У бледного и худого, похожего на призрака Уолша были глубоко посаженные глаза, теплая улыбка и удивительно крепкое рукопожатие. Его аккуратные черты разительно контрастируют с моими: у меня высокий лоб, широкие плечи и крупный нос.

Мы странная парочка.

Уолш – всемирно признанный специалист в сфере скрытых инфекций, он не только лечит пациентов, но и создает новые антибиотики. Мы встретились через несколько лет после того, как я окончил медицинский, у меня до сих пор сохранились листочки с биохимическими формулами, которые Том набросал для меня во время нашей первой встречи.

Увольняясь из Национального института здравоохранения в 2009 году, Уолш забрал с собой большой научно-исследовательский консорциум – международную команду врачей и ученых, которые проводят эксперименты в лабораторных условиях на животных и на людях для разработки новых антибиотиков. Лаборатории такого масштаба – это редкость, и Уолш один из немногих исследователей в мире, которому довелось руководить подобной лабораторией. Том эксперт в области инфекционных заболеваний, онкологии, педиатрии, внутренних болезней, патологии, микробиологии и микологии. Его познания почти безграничны. Неудивительно, что фармацевтические компании хотят работать с ним. Но Том работает только на своих условиях; однажды я видел, как он задушил в зародыше проект по разработке лекарства с бюджетом в пятьдесят миллионов долларов всего несколькими тихо произнесенными словами: «Не рекомендую к разработке».

Он позвонил мне в то октябрьское утро и воодушевленно начал рассказывать, что фармацевтический гигант *Allergan* предложил нам провести клинические исследования. Базирующаяся в Дублине компания разработала новую перспективную молекулу, и они хотели, чтобы мы доказали не только ее безопасность, но и эффективность при лечении людей, инфицированных устойчивыми к антибиотикам бактериями, которые еще называют *супербактериями*. Сейчас супербактерии – распространенная проблема, хотя до 1960-х мультирезистентных бактерий не существовало, а с 1960-х по 1990-е супербактерии встречались крайне редко. Повсеместное назначение врачами антибиотиков наряду с неизбирательным применением антибиотиков в сельском хозяйстве привело к тому, что у бактерий развилась устойчивость даже к некогда очень эффективным антибиотикам. Теперь супербактерии можно встретить где угодно – даже на шальной пуле в Квинсе – и они стали основной причиной смертельно опасных инфекций у людей.

– Так о чем речь? – спросил я, заходя в кабинет, стены которого были плотно увешаны всевозможными дипломами и наградами.

На столе Уолша, из-за которого он вскочил, чтобы поприветствовать меня, как всегда, царил творческий беспорядок.

– О каком лекарстве?

Уолш выглядел изнеможенным, что неудивительно для человека, который спит по три часа в сутки. Наша исследовательская группа работала в авральном режиме, все наши силы уходили на поиск новых антибиотиков для лечения больных. Я уже привык смотреть, как людей пожирают инфекции, которые были излечимы всего несколько лет назад. Уолш улыбнулся, пожимая мою руку.

– Далбаванцин, – тихо сказал он.

Руки были все еще влажными от напряжения, пережитого в приемном отделении скорой помощи, я вытер их о штаны и опустился в кресло.

– Не может быть!

Он протянул мне толстую папку.

– Я серьезно.

Название антибиотика вернуло меня на четырнадцать лет назад, когда я был студентом в лаборатории будущего нобелевского лауреата Томаса Стейца – биофизика, которому в университете дали прозвище «Майкл Джордан кристаллографии». Стейц занимался изучением биосинтеза белка, его открытия привели к созданию большого количества новых лекарств, среди которых были производные далбаванцина¹, коротко называемые «далба». Стейц был провидцем, как и Том Уолш, он видел перспективу разработки новых лекарств там, где другие не могли даже подумать.

Я познакомился со Стейцем через его сына. Мы с Джоном оба играли за бейсбольную команду Йельского университета. Мы оба были питчерами и учились по специальности «биохимия», и вместе попали в лигу профессиональных игроков бейсбола. Джона взяли в Милуоки Брюэрс в третьем раунде отбора в Главную бейсбольную лигу в 2001 году, а годом позже в двадцать первом раунде я попал в «Лос-Анджелес Энджелс» из Анахайма. Какое-то время нам казалось, что мы рождены для высшей лиги.

Однако после года игры в Малой бейсбольной лиге в городе Прово, штат Юта, «Энджелс» исключили меня из команды, и я обменял бейсбольную перчатку на стетоскоп. Осенью 2003-го я поступил в медицинскую школу Гарварда и переехал в Бостон. Примерно в это же время Джон Стейц бросил бейсбол и поступил в Йельскую школу права. Через несколько недель после начала занятий я посетил лекцию молодого и харизматичного врача-инфекциониста Пола Фармера, который был соучредителем всемирной некоммерческой организации «Партнеры по здоровью», и сразу же понял, чем хочу заниматься всю оставшуюся жизнь.

– Давай приступим к работе, – сказал Уолш, прерывая мои размышления.

Именно в тот момент все изменилось – я перестал быть пассивным наблюдателем устойчивости антибиотиков и стал активным участником борьбы с супербактериями. Но прежде чем я начал долгий и извилистый путь клинических исследований, пришлось усвоить болезненные уроки, извлеченные из поколений неудачных исследований и ужасающих нарушений этических норм, кроме того, я должен был узнать как можно больше о замечательных научных достижениях, за которыми стояла работа Тома Стейца, Тома Уолша и других. Эта необычная история, которая в итоге привела меня в больничную палату перепуганного механика из Квинса, начинается с истории другого пулевого ранения, произошедшего сто лет назад, в октябре 1914 года, когда военный врач-тихоня заметил кое-что необычное и в голову ему пришла идея. В

¹ Далбаванцин – полусинтетический гликопептидный антибиотик для лечения острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей. Одобрен FDA в 2014 году. – *Здесь и далее примеч. ред.*

этом приключении мы найдем немало подсказок, которые помогут мне разгадать тайну инфекции Джексона.

Часть 1

Шанс понаблюдать

Глава 1

Туман войны

Врач осмотрел свежую рану и покачал головой. Пуля пробила правое бедро солдата, раздробив кость и оставив после себя кровавое месиво. Скоро в рану попадет инфекция. Врач – капитан Королевского армейского медицинского корпуса – закрыл большие голубые глаза и представил, что произойдет дальше. Солдат с подобными травмами ждала страшная судьба – от ампутации до гангрены и даже заражения крови. Но больше всего доктор беспокоился из-за столбняка – смертельного заболевания, вызывающего паралич и в конечном счете удушье – именно столбняк косил большинство раненых британских солдат в военном госпитале на Западном фронте.

Было 24 октября 1914 года, Александр Флеминг – тридцатичетырехлетний врач из Шотландии – занимался лечением пациентов на походной военной базе во французской Булони, которая к тому же была лабораторией по изучению ранений. Война длилась только одиннадцать недель, но потери уже были тяжелыми. Британские солдаты прибыли во Францию 7 августа; спустя две недели французская и британская пехоты были жестоко разбиты немецкой имперской армией в битве при Арденнах. Затем последовало медленное и унижительное отступление, в то время как немцы продолжили наступление в сторону французской столицы.

Затем, 6 сентября, произошло нечто поразительное: в тридцати милях к северо-востоку от Парижа шесть французских полевых армий и британские экспедиционные силы вдруг остановились и контратаковали. В течение трех страшных дней поле боя оказывалось то по одну, то по другую сторону линии фронта, протяженность которой составляла около ста шестидесяти километров. Благодаря блестящим достижениям в артиллерии – новым мощным пулеметам, гаубицам, мортирам и авиационным ракетам – это был один из самых кровавых боев в истории военных действий.

Уловка союзников сработала. Огромные потери заставили немцев отказаться от плана захватить Париж. Победа, однако, досталась высокой ценой: более двухсот тысяч французских и британских солдат погибли в этом сражении, которое позже стало известно как первое Марнское сражение. Огромное количество залитых кровью и изрешеченных осколками солдат было доставлено в больницу, где работал Флеминг.

Молодой врач схватил влажную тряпку из хирургического ведра и прижал ее к ноге солдата, вычищая грязь, сгустки крови и клочья мундира из зияющей раны. Затем взял скальпель и осторожно отрезал небольшой образец ткани от грязной штанины солдата. Флеминг надеялся, что лоскут одежды позволит разгадать одну из самых больших загадок Первой мировой войны, а именно почему такое огромное количество солдат умирает от столбняка?

Столбняк – редкая болезнь, и, как правило, им заражается только один человек из ста тысяч, но в Булони столбняк царил повсюду. Флеминг подозревал, что бактерии, вызывающие столбняк, каким-то образом попали на британскую военную форму. При ранении солдата, рассуждал он, бактерии попадают в кровоток, подавляя защитные силы организма. Флеминг бросился в лабораторию, осторожно держа в руках отрезанный образец одежды. Ряд за рядом он миновал полевые койки с ранеными в Монсе, Ипре и Марне. Многие солдаты пролежали на поле битвы несколько дней.

Импровизированная лаборатория располагалась в заплесневелом подвале старого казино, под некогда шикарными номерами с высокими потолками. Флеминг обставил ее с изобретательностью: в ней стояли инкубаторы, которые грели с помощью керосинок, газовые горелки Бунзена, работающие на спирте, стеклодувные горелки с мехами, канистры с бензином и насосы для подачи воды. Придя в лабораторию, Флеминг поместил образец одежды в пробирку и поставил ее к прочим. Добавив в пробирку специального инкубационного бульона, Флеминг вернулся к пациенту и обработал рану антисептической жидкостью.

Пристально вглядываясь в рану, Флеминг уже знал, что произойдет дальше: в течение следующих нескольких дней выделения из раны станут красновато-коричневыми, дурно пахнущими и будут состоять из запекшейся крови и бактерий. Еще через неделю выделения станут бесцветными и перестанут пахнуть, а затем постепенно превратятся в густой гной. Если солдату не повезет, как и многим другим британцам во Франции, у него появятся лихорадка, беспокойство, раздражительность, сильное сердцебиение и, наконец, верный признак столбняка: тризм, то есть тонический спазм жевательной мускулатуры. Столбняк вызывает судороги лица, из-за которых кажется, словно больной постоянно улыбается, – так называемая сардоническая улыбка. За ней следовал паралич и мучительная, медленная смерть.

Бактерии, вызывающие столбняк, обычно населяют кишечник лошадей, а попадающие с навозом на землю споры могут находиться в почве годами. Возбудитель столбняка – столбнячная палочка – это анаэробный организм, то есть в присутствии кислорода он не растет. Даже кратковременного воздействия кислорода будет достаточно, чтобы убить ее. Так почему она процветала на перепаханных полях Фландрии, где воздействие кислорода было постоянным? И, главное, в открытых ранах? Флеминг считал, что бактерии прятались под осколками шрапнели, в глубине раны, где кислорода было мало и антисептики смывались отхождениемгноя. Именно поэтому агрессивные химические вещества, которые легко убивали столбняк в пробирке, не могли справиться с ним в организме человека.

Флеминг приехал во Францию по приглашению своего наставника – Альмрота Райта, который первым запустил массовое производство вакцины от брюшного тифа. В отличие от Флеминга, которого из-за маленького роста часто просили сыграть роль женщины в театральном сообществе (так, например, он сыграл роль французской вдовы в «Ракете» Пинеро), Райт был похож на медведя: с густыми коричневыми усами, в маленьких очках и с неизменно зачесанными направо волнистыми волосами. Ходили слухи, что он страдал от расстройства гипофиза. Флеминг и Райт тоже странно смотрелись вместе.

Райт усиленно лоббировал применение его тифозной вакцины для британских войск во время войны, однако поначалу дело не шло – плановая вакцинация еще была не в моде. Тогда Райт опубликовал страстный призыв в газете *Times*: «О прививании войск от брюшного тифа и септической инфекции». Статья вышла в свет 28 сентября 1914 года, спустя семь недель после того, как Великобритания объявила войну Германии, и всего за четыре недели до описываемых событий. Хотя публичное обращение Райта было холодно принято многими врачами, некоторые из них называли его «почти прав» (игра слов, фамилия *Wright* произносится так же, как *right* – право), это сработало, и британская армия быстро объявила прививку от тифа обязательной.



Сэр Альмрот Райт

Райт также рекомендовал вакцинацию от сепсиса, но глава медицинской службы британской армии, сэр Альфред Кио, не был убежден этой рекомендацией. Генерал потребовал большее количество исследований для объявления второй прививки обязательной. Райт создал военное исследовательское подразделение по изучению бактериологии раневой инфекции, в котором как раз и работал Флеминг.

В окружении инфекции, не способный помочь тысячам людей, которые страдали и умирали вокруг него, Флеминг был поглощен идеей совершить открытие, которое помогло бы ему спасти солдат. На данный момент в его распоряжении были только антисептические жидкости, повязки и скальпель, но ничего из этого не могло помочь от бактерии, которую оказалось невероятно сложно убить. Чтобы вылечить солдат с инфекцией, приходилось браться за хирургическую пилу.

В мире медицины на тот момент было два подхода к лечению инфицированных ран: физиологическая школа, усилия которой были направлены на стимулирование естественных защитных сил организма, и антисептическая школа, которая занималась уничтожением микробов в ране с помощью химических веществ. Флеминг знал, что в теории антисептики работают хорошо, но опасался, что активные вещества антисептиков – едкие химикалии, такие как борная кислота, фламин, фенол, – на самом деле вредят пациентам. Лечение антисептиками солдатам не помогало, и у Флеминга появилось подозрение, что на самом деле оно помогает столбнячной палочке размножаться.

Он считал, что абразивные вещества эффективны в основной полости раны, но им не хватает пробивной мощи, чтобы очистить ткани по краям. Что-то в периферии позволяло бактериям процветать. В то время эта мысль была радикальной, если бы Флеминг высказал ее в любой больнице Европы, его бы засмеяли. Но его уверенность в том, что антисептики убивают пациентов, только росла, и тогда он разработал элегантный эксперимент, чтобы доказать

свою правоту. Для этого Флемингу пригодился один из навыков, полученных им до начала его карьеры в медицине.

До поступления в Медицинскую школу госпиталя Святой Марии в центре Лондона Флеминг освоил необычное ремесло – выучился на стеклодува. В основном он делал крошечные фигурки – стеклянных кошек и бегающих мышек для семьи и друзей. Навык пригодился ему и в работе. Снабжение лаборатории оставляло желать лучшего, поэтому Флеминг делал свое собственное исследовательское оборудование, включая пробирки. В Булони Флеминг начал задумываться о создании пробирок с неровными краями и фактурой, напоминающими пулевое ранение. Эксперимент был еще в зачаточном состоянии, но его успех означал бы изменение всех существовавших представлений о лечении боевых ран. Антисептики были основным оружием докторов во время Первой мировой войны; британская армия постулировала необходимость их использования. Флеминг к тому времени уже был убежден, что они были не просто бесполезны, но и опасны.

Но Флеминга, которого прозвали Маленький Флем, не тянуло ни к спорам, ни к сражениям, ни даже к разговорам. (Один из его коллег утверждал, что заговорить с Флемингом – это как играть в теннис с человеком, который, получив подачу, кладет мяч в карман.) Но у Флеминга было что сообщить миру, и он в любом случае собирался сделать это.

* * *

В Первую мировую войну погибло более семнадцати миллионов человек, многие из которых умерли от столбняка. После того как война закончилась, Флеминг вернулся в Лондон к своему лабораторному столу в отделении прививок в госпитале Святой Марии. Перемирие было заключено 11 ноября 1918 года. К тому времени Флеминг уже опубликовал десяток статей, основанных на его работе в Булони, и стал известен в академических кругах из-за своих гениальных экспериментов со стеклянными изделиями. Но в своем убеждении против антисептиков он все еще был одинок, остальные доктора считали, что антисептики – это неоспоримое благо.

Преследуемый воспоминаниями об увиденном на Западном фронте, молодой врач провел следующее десятилетие в лаборатории, расположенной чуть выше по Прэд-стрит от вокзала Паддингтон, пытаясь изобрести способы уничтожения вредных бактерий и повышения эффективности лечения инфекций. Изо дня в день рассматривать тысячи бактериальных колоний на чашках Петри в тускло освещенной лаборатории – довольно утомительная и кропотливая работа, но Флеминг нашел в ней свое предназначение. Он был поглощен желанием понять, почему бактерии процветают и, что еще важнее, как их можно уничтожить.

Случайное наблюдение, сделанное в сентябре 1928 года, через десять лет после войны, стало большим поводом для радости. Однажды днем Флеминг заметил, что бактерии стафилококка – надоедливые микроорганизмы, которые обычно встречаются в боевых ранениях, – погибают в присутствии плесневого гриба под названием *Penicillium rubrum*. Эта находка была обнаружена на выброшенной чашке Петри и привела к открытию того, что исследователь назвал медленно действующим антисептиком. Флеминг окрестил его пенициллином.

Он отправил сообщение в журнал *British Journal of Experimental Pathology* 10 мая 1929 года.

«Пенициллин, – писал Флеминг, – по всей видимости, имеет ряд преимуществ по сравнению с известными химическими антисептиками... Если нанести его на повязку, то даже при разбавлении в 800 раз он будет эффективнее используемых сейчас антисептиков». Однако полезность этого открытия пока еще была неясна. Пенициллин мог убивать бактерии в чашках Петри и в пробирках, но не в присутствии крови. Для достижения эффекта плесневому грибу требовалось несколько часов, поэтому Флеминг пришел к выводу, что, хотя пенициллин

эффективен на поверхности, он будет разрушен в человеческом организме прежде, чем сможет убить бактерии в гнойной ране. Пенициллин не спасет раненых солдат или других больных. Но Флеминг придумал ему другое применение: он послужит ценным инструментом для предотвращения заражения лабораторных экспериментов стафилококковой бактерией.

Флеминг был не первым ученым, заметившим, что микроорганизмы могут убивать бактерии. Другие ученые тоже считали, что экстракты плесени были либо слишком слабы, либо слишком токсичны для лечения бактериальных инфекций человека, и потому выбросили их на помойку истории. Они просто не сумели понять, что находились на грани открытия, которое навсегда изменит медицину.



Сэр Александр Флеминг в своей лаборатории в больнице Святой Марии в Паддингтоне, Лондон, 2 октября 1943 года

К сожалению, статья Флеминга о пенициллине была написана так, что результаты невозможно было воспроизвести, работа оставляла впечатление сделанной наспех. Автор не объяснил ни то, как он выделил пенициллин из экстракта плесневого гриба, ни то, какими химическими реактивами он воспользовался, поэтому повторить его работу было невозможно. Флеминг был настолько плохим оратором, что его публичные выступления не вдохновляли коллег. Свою роль сыграло и то, что сотрудник Флеминга ошибся при классификации плесени; на самом деле это был *Penicillium notatum*, а не *Penicillium rubrum*. Любого, кто надеялся повторить эксперимент Флеминга, ждала неудача.

В то же время исследователи из Медицинской школы Оксфорда и Шеффилда были согласны с мнением Флеминга о том, что свойство пенициллина убивать микроорганизмы, загрязняющие лабораторию, может оказаться полезным для изучения бактерии *Bacillus influenzae*. Именно эта бактерия, по мнению некоторых специалистов, была ответственна за пандемию гриппа в 1918 году.

Вспышка гриппа началась в Испании в мае 1918-го, когда Первая мировая война была почти окончена. Командировка Флеминга подходила к концу, когда количество больных гриппом в его французской больнице значительно превысило количество раненых. К 1919 году двадцать миллионов человек умерли от гриппа, и желание разобраться подогрело интерес к исследованию плесени Флеминга. Однако ученые считали, что пенициллин может быть полезен только для изучения гриппа. Никто, даже сам Флеминг, не осознавал, что был обнаружен редкий штамм плесневого гриба, который производит так много пенициллина, что может быть использован для лечения человеческих инфекций. К лету 1929 года, всего через год после открытия, Флеминг забросил работу над пенициллином. Пройдет больше десятилетия, начнется новая мировая война, прежде чем Флеминг и его коллеги из Оксфордского университета вернуться к этой работе, объединившись с разрастающейся фармацевтической промышленностью, чтобы создать первый в мире общедоступный антибиотик массового производства.

Глава 2 Золотой век

Флемингу и его коллегам приписывают создание первого общедоступного антибиотика, но это не совсем так. Да, их метод работы привел к массовому производству и распространению пенициллина в 1945 году, но, оказывается, люди потребляли антибиотики тысячелетиями, сами того не подозревая. Значимые уровни тетрациклина – антибиотика широкого спектра действия, который используется до сих пор, – были обнаружены в останках мумий Судана, датированных 350–550 годами нашей эры. (По всей видимости, источником послужило пиво, которое варили в то время.) В пробах, взятых из бедренной кости скелетов позднего римского периода на оазисе Дахла в Египте, также были обнаружены следы тетрациклина (неясно, подавали там выпивку или нет). Неудивительно, что, судя по сохранившимся источникам, уровень инфекционных заболеваний у этих народов был чрезвычайно низким. Наши предки понимали, что антибиотики работают, пусть и не знали, как именно.

Использование антибиотиков в доисторические времена не ограничивается только лишь Африкой. Традиционная китайская медицина снабдила нас множеством антибиотиков, включая артемизинин – лекарство от малярии, которое получают из полыни. На протяжении тысячелетий оно использовалось китайскими травниками для лечения различных заболеваний. Антибиотики окружают нас; бактерии из красных почв Иордании до сих пор применяются для лечения инфекций. Вызов заключается не только в том, чтобы найти их, но и в том, чтобы доказать их безопасность и эффективность для использования в организме человека. И вот с этим уже сложнее.

Поскольку антибиотики вездесущи, не так-то просто определить, что делает антибиотик антибиотиком. Может, все дело в форме молекулы? Или в размере? Может ли препарат, используемый для лечения другого заболевания, например рака или подагры, также служить в качестве антибиотика? Огромное количество химических веществ способно убивать бактерии – кислоты и отбеливатель легко уничтожают любой живой организм, но не все они считаются антибиотиками. Речь идет о веществах, которые избавляют от инфекций, не убивая нас.

Если углубиться в вопрос, большинство экспертов используют термин «антибиотик» для обозначения любой молекулы, производимой микробом или человеком в лабораторных условиях, которая может быть использована в лечении или профилактике бактериальной инфекции. Чтобы заслужить звание антибиотика, молекула должна убивать или подавлять рост по крайней мере одного типа бактерий. Те, что убивают, называются бактерицидными, те, что подавляют рост, – бактериостатическими, и ученые часто спорят о разнице, так как бактерицидные препараты, как правило, более эффективны. *Некоторые антибиотики также могут убивать паразитов и грибы, но они не эффективны против вирусов.* Вот почему ваш врач не хочет выписывать антибиотики при простуде, ведь ее симптомы обычно вызваны вирусом. (До 1930 года ученые не знали, что бактерии и вирусы – это разные вещи; вирусы размножаются внутри других организмов – растений, животных, человека, бактерий, и в подавляющем большинстве случаев они невосприимчивы к антибиотикам.)

Триумф пенициллина открыл путь для производства десятка новых антибиотиков – колистина, тетрациклинов, аминогликозидов, цефалоспоринов, – фармацевтические компании наперегонки штампуют волшебные лекарства. Пятидесятые годы двадцатого века стали известными как золотой век развития антибиотиков, время, когда прогресс в молекулярной биологии привел к огромному количеству новых лекарств, которые заметно увеличили продолжительность жизни. Половина лекарств, используемых сегодня, была обнаружена именно в то время.

В 1950-м в компании *Pfizer* работало всего восемь сотрудников по продажам. Всего через год их стало уже сто.

К 1952 году американцы тратили более 100 млн долларов в год на антибиотики широкого спектра действия. Экономика здравоохранения активно развивалась, и впервые ведущие медицинские журналы отказались от политики против коммерческих объявлений. В 1955 году в журнале *Journal of the American Medical Association* было больше рекламы, чем в журнале *Life*, американские доктора поняли, что они могут заработать больше денег с помощью фармацевтических компаний, чем занимаясь своими прямыми обязанностями. Год спустя, в 1956 году, венский микробиолог Эрнест Явец подвел итоги прогресса.

«Большинство бактериальных инфекций можно вылечить просто, эффективно и дешево, – отметил он. – Смертность и заболеваемость бактериальными заболеваниями упали так низко, что их уже нет среди важнейших нерешенных проблем медицины».

В 1960-е инфекции стали второстепенным вопросом. Пришло время переходить к более насущным проблемам, таким как рак и болезни сердца.

Однако некоторые умы придерживались менее оптимистичных взглядов на развитие медицины. В 1953 году два ведущих врача того времени – Максвелл Финланд и Луис Вайнштейн – отметили несколько проблем, связанных с новыми лекарствами. Антибиотики могут спасти жизнь, это верно, но они также могут нанести вред практически любому органу в теле человека, причем трудно предсказать точно, когда это случится. Они могут привести к летальному исходу. Финланд и Вайнштейн призвали к осторожности, утверждая, что врачи должны «сомневаться, использовать ли антибиотики в тех случаях, когда показания к их применению либо полностью отсутствуют, либо не строго необходимы, а не то простое или легкое заболевание превратится в серьезное и потенциально смертельное». В частности, хлорамфеникол, антибиотик, который используется для борьбы со вспышками тифа, ассоциирован с апластической анемией, или синдромом серого ребенка.

К концу 1950-х годов побочные эффекты антибиотиков уже были хорошо известны, и ученые сообщали о резком увеличении устойчивых к антибиотикам инфекций. Бактерии незаметно изменились, и теперь чудо-препараты не могли их убить, кроме того, они синтезировали новые ферменты, способные переварить любую молекулу, которая может представлять угрозу для бактерии. Медицина и промышленность эволюционировали в золотую эпоху антибиотиков; однако и бактерии не стояли на месте.

Научные исследования по разработке антибиотиков немного замедлились в 1960-х, так как фармацевтическая промышленность переключилась на более прибыльные заболевания, включая сердечные заболевания и рак, – как раз тогда, когда бактерии начали становиться хитрее. Это стратегическое решение, так же как и более строгий регламент утверждения лекарств, привело к стабильному снижению количества открытий новых антибиотиков. Семидесятые и восьмидесятые годы двадцатого века были временем огромных научных достижений, но в фармацевтической промышленности наступило затишье. В течение этих десятилетий не было открыто ни одного нового класса антибиотиков.

Затем произошел прорыв. Летом 1995 года в журнале *Science* группа из сорока ученых опубликовала последовательность генома *Haemophilus influenzae* – бактерии, которая вызывает инфекции легких. Это ключевое исследование впервые предоставило ученым полную информацию о геноме бактерии – той самой, которую изучал Флеминг в экспериментах с пенициллином. Главным автором статьи о бактерии *Haemophilus* был Крейг Вентер – ученый, предприниматель и популяризатор науки. Исследование, проведенное его группой, привело к смене концепции разработки лекарств. После десятилетий неудач наконец-то наступила эра геномной медицины. Ученые могли использовать результаты исследований Вентера в качестве шаблона для разработки всевозможных препаратов, которые когда-то невозможно было представить.

Научная группа Вентера обнаружили сотни генов, которые могли быть потенциальными мишенями для новых антибиотиков, поэтому исследование вызвало большой интерес со стороны крупных фармацевтических компаний. Лондонская компания *Glaxo SmithKline* поначалу отошла от разработки антибиотиков, однако затем зацепилась за идею использования генома для разработки лекарств и потратила семь лет (а также около ста миллионов долларов) на исследования с использованием высокопроизводительного генетического скрининга, робототехники, биоинформатики и автоматических детекторов с целью открыть новые антибиотики. В период с 1995 по 2001 год почти полмиллиона соединений были исследованы учеными из *Glaxo SmithKline*, однако всего лишь пять обладали подходящими для лекарств свойствами, при этом ни одно из них не было полезно для медицины.

Программа провалилась. Использование результатов Вентера для скрининга антибиотиков оказалось тратой времени и вызвало радикальное изменение в стратегии компании. *GSK* стала гораздо избирательнее в своих инвестициях, финансируя группы химиков, синтезирующих лекарственные соединения, а не гоняющихся за генетическими мишенями. Теперь стратегия заключалась в нахождении меньшего количества активных молекул, но при этом таких, которые наверняка оправдывали непомерные расходы на их получение.

В этом они были не одиноки. Геномный подход оказался потерей времени и средств для ряда компаний, которые потратили миллионы на попытки создания лекарств, исходя из последовательности генома. Геном *Haemophilus* вызвал всплеск непомерного энтузиазма, который, как мы теперь знаем, не принес никакой пользы. Через десять лет после секвенирования первого бактериального генома не было разработано ни одного лекарства, основанного на полученной из сиквенса информации. Это фиаско отбросило разработку лекарств далеко назад, что хорошо ощущается до сих пор. В результате фармацевтические компании стали гораздо более консервативными. Многие просто отказались от поиска антибиотиков, что и привело к той тревожной ситуации, в которой мы сейчас находимся. Бактерии, вызывающие у людей смертельные инфекции, научились искусно подавлять действие используемых препаратов, и скоро у нас могут закончиться варианты.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в настоящее время утверждает в год несколько десятков новых лекарств, называемых также новыми молекулярными субстанциями (NMEs), но среди них очень мало антибиотиков. Число патентных заявок на новые антибактериальные препараты снизилось на треть (34,8 %) с 2007 по 2012 год, а опрос, проведенный в 2016 году, показал, что только 37 молекул – кандидатов в антибиотики находится в разработке, при этом в онкологии таких кандидатов было более 500. Похоже, что разработка новых антибиотиков застопорилась именно тогда, когда они особенно нужны.

Энтони Фаучи – директор Национального института аллергии и инфекционных заболеваний при Национальном институте здоровья США – это человек, благодаря которому исследованиям микробной устойчивости к антибиотикам был присвоен приоритет федерального финансирования. Фаучи сказал мне, что разработка новых препаратов – одна из наиболее важных задач. Но ситуация сложная.

– Правительство не должно играть роль фармацевтической компании, – сказал он, – иначе потребуются построить целую индустрию, и это отвлечет внимание правительства от приоритетных задач, с которыми оно хорошо справляется: от научных открытий и проверки концепций. Нужен другой партнер.

И этот партнер – существующие фармацевтические гиганты.

– Если бы власти попытались создать новый *Merck*, это стоило бы миллиарды долларов. Контроль качества продукта, производство, фасовка и упаковка готовых лекарств, нумерация партии – люди принимают это как должное, но на самом деле это тонкое искусство, которым в совершенстве владеют фармацевтические компании, а не государство.

Проблема в том, что создание новых антибиотиков не так уж и выгодно. После зарождения идеи нового лекарства необходим длительный процесс разработки, который иногда обходится в миллиард долларов, – только после этого лекарство поступает в продажу. Если результат разработок – Виагра, – то затраты вполне оправданны, потому что доход от продажи такого лекарства составит миллиарды долларов. С антибиотиком прибыль ограничена тремя факторами: их прописывают короткими курсами, назначают только в случае болезни и рано или поздно даже к самому потрясающему новому антибиотику разовьется устойчивость.

А устойчивость точно разовьется.

– Фармацевтические компании не заинтересованы в том, чтобы всерьез вкладываться в разработку антибиотиков, – как-то поделился со мной Фаучи. – Что можно с этим поделать?

Есть несколько вариантов. Большинство из них предполагает ограничение финансового риска и финансовые поощрения.

– Например, можно сказать фармацевтической компании: если вы разработаете антибиотик, то у вас будут налоговые льготы, – говорит Фаучи. – Или будет расширен патент по продаже самого выгодного из ваших лекарств, которое приносит не менее пяти миллиардов долларов. Мы продлим ваш патент на два года, при условии, что компания вложит часть дохода с него в разработку новых антибиотиков.

Но не всегда этого достаточно. Когда фармацевтическая компания оценивает соотношение риска и прибыли, а также рентабельность разработки препарата, они используют показатель чистой приведенной стоимости (ЧПС). Это сумма всех инвестиционных затрат на исследования и разработки, а также ожидаемых в будущем доходов. Для антибактериальных препаратов ЧПС составляет около 42 млн долларов; для большинства других лекарств, в том числе мышечных и неврологических препаратов, она приближается к миллиарду долларов. В последние несколько десятилетий все меньше и меньше компаний готовы идти на риск ради относительно небольшой прибыли.

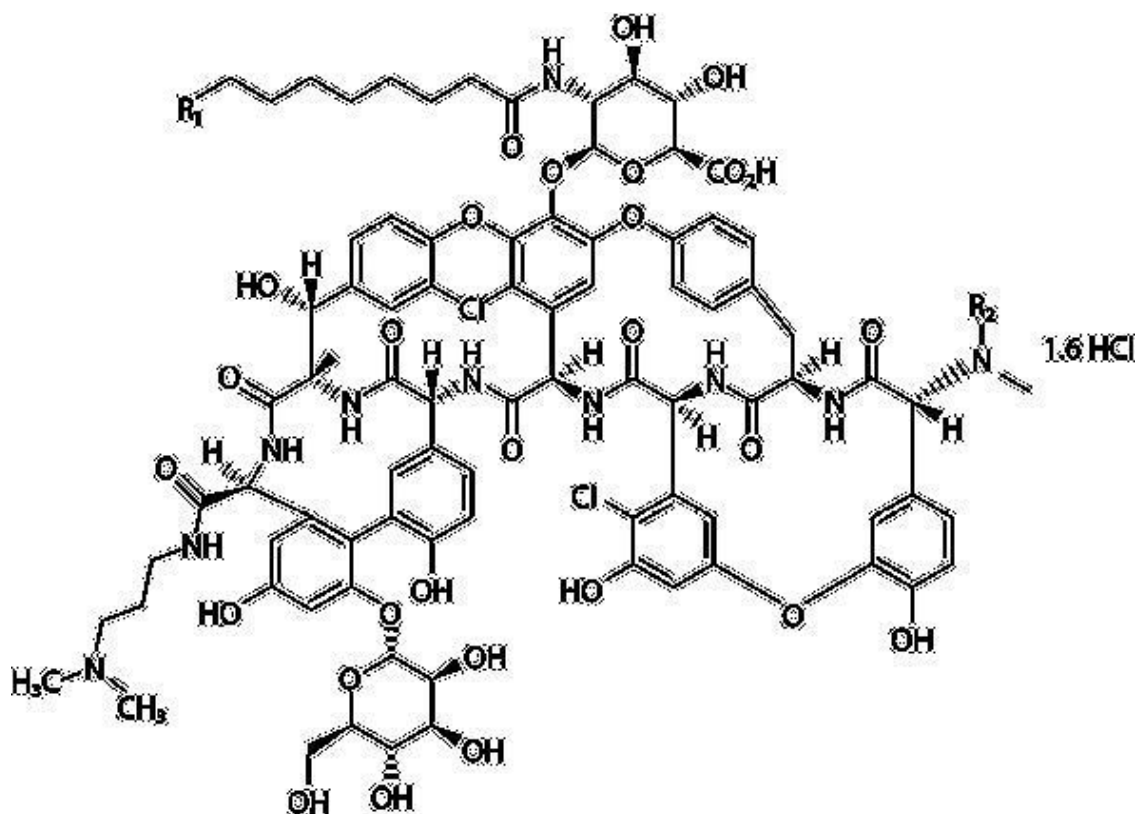
Фармацевтические исследования и разработки имеют самый высокий показатель неудач для новых продуктов среди всех отраслей, это поднимает важные вопросы: как далеко мы должны зайти в стимуляции производства новых препаратов? Что следует сделать – изменить налоговую политику или патентное право для поощрения фармацевтических компаний к разработке антибиотиков? Должны ли мы создать более короткий путь утверждения новых антибиотиков, который позволит проводить менее длительные клинические исследования для препаратов, которыми лечат инфекции, угрожающие жизни? Пока я размышлял над этими непростыми вопросами, мы с доктором Уолшем начали работу над нашим собственным исследованием, которое, как мы надеялись, поможет решить нарастающую проблему супербактерий.

Allergan была одной из немногих компаний, по-прежнему делающих ставки на антибиотики. Большинство из ее конкурентов, включая *Pfizer*, *Johnson & Johnson* и *Merck*, постепенно сократили финансирование исследований и разработок либо просто сдались. Как отметил Фаучи, «это рискованный процесс, а компании подотчетны акционерам, а не пациентам».

В этом отношении *Allergan* поистине необычная компания. Они не только обеспечивают стабильное финансирование ученых вроде меня, которые занимаются разработкой антибиотиков, но и наращивают инвестиции и активно пытаются найти выброшенные лекарства – молекулы, которыми владеют другие компании, однако не используют их. Такие, как далба.

В отличие от истории Александра Флеминга, прозорливость которого стала ключом к разработке антибиотика, группа ученых, работавших с далбой, ее создали, а не нашли. Это был продукт гениальной программы для создания более эффективных лекарств, направленной на совершенствование существующих молекул с помощью молекулярного моделирования. Если коротко охарактеризовать данный подход: химики используют компьютерное моделирование для определения того, как существующие химические вещества могут взаимодействовать с опасными патогенами. Добавить атом углерода здесь, убрать атом азота там, посмотреть, что

произойдет. Эту область, в которой работают программисты-новаторы и ученые, еще называют синтетической органической химией, и она – дико дорогое «развлечение».



Химическая структура далбаванцина

Антибиотики, которые известны уже много лет, могут быть перестроены для повышения их эффективности. Молекулы раскрывают, разрывают и затем повторно ферментируют, ионизируют, собирают и чистят. Это напоминает работу шеф-повара, который мечтает получить еще одну мишленовскую звезду; химики возятся с микроскопическими ингредиентами, пока не найдут идеальный рецепт. Мне нравится думать о пробирке как о крошечном сотейнике.

Далба была создана путем экстракции крупной молекулы, известной как загадочное соединение A40926, из бактерии под названием *Nonomuria*, которая была найдена в индийской почве в 1980-е – во времена охоты на антибиотики. Химики удалили из A40926 неуклюже торчащие сахара, аминокислоты и атомы углерода, но делали это очень аккуратно, чтобы не разрушить небольшую щель в молекуле, которая является связывающим карманом. Этот карман позволит их новому препарату искать и разрушать клеточные стенки бактерий, избегая человеческих клеток. Благодаря этому свойству A40926 превратился в бьющий точно в цель мощный антибиотик под названием далба. Разработчики попросили Тома Уолша и меня испытать их детище.

Я часто задавался вопросом, почему *Allergan* сделал ставку на антибиотики. Было бы наивно полагать, что подобные инвестиции были сделаны исключительно из альтруистических соображений. Компания успешно вывела ряд препаратов на рынок, в том числе мощный антибиотик цефтаролин, но из-за высокой цены его использование довольно ограничено, да к тому же более дешевый дженерик работает просто отлично. Больница, в которой я работаю, отказывается закупать некоторые лекарства их производства из-за высоких цен. При этом *Allergan* все же получают хорошую прибыль, будучи владельцами торговой марки «Ботокс», для которого нет альтернативы; в 2018 году препарат принес компании около трех миллиардов долларов.

Но важно понимать, что появление супербактерий полностью меняет расстановку сил. Пациенты и врачи в ужасе, и если *Allergan* сможет разработать новый эффективный метод лечения, который будет спасать людей от смертельно опасных инфекций, – компания прекрасно понимает, что в таком случае мы вынуждены будем его использовать. Как общество, мы будем готовы заплатить почти любую цену.

Я открыл толстую папку, которую протянул мне Том Уолш. Первые несколько страниц были стандартными внутренними документами *Allergan*, а вот седьмая страница привлекла мое внимание. Это была краткая история далбы. В декабре 2001 года *Lehman Brothers* предсказала запуск лекарства в 2005 году с объемом продаж 7,7 млн долларов. Ожидалось, что препарат быстро станет суперпопулярным и в 2006 году принесет компании 65,8 млн долларов, а в 2008-м уже 225 млн. Но, как и в случае со многими другими предсказаниями *Lehman Brothers*, это было очень далеко от истины. *Pfizer* провела годы, пытаясь показать, что далба безопасна для лечения инфекций, вызванных супербактериями, но в 2007 году *FDA*² заявило о том, что не считают эти доказательства достаточно убедительными. Необходимо было собрать больше данных, прежде чем антибиотик мог быть утвержден. В 2008 году *Pfizer* сдалась и объявила о снятии всех торговых заявок на их некогда перспективное лекарство. Спустя пятнадцать месяцев права на него приобрела *Durata Therapeutics*, а затем сама компания вместе с исключительными правами на далбу была куплена *Allergan*. В мае 2014 года после продолжительных исследований *FDA* наконец утвердили далбу для лечения кожных инфекций, но врачи не спешили назначать ее.

Антибиотик, который спасал жизни в 2011 году, может уже не сработать всего несколько лет спустя, и обеспокоенные врачи не хотят рисковать, когда речь идет о жизни и смерти. Супербактерии развиваются, создавая тысячи ферментов, расщепляющих и уничтожающих антибиотики, и мы никак не можем предсказать этот процесс. Они также развивали молекулярные механизмы, известные как эффлюкс, позволяющие выводить из клетки антибиотики и делая лекарства бесполезными. Бактерии могут испортить все старания химиков всего одной мутацией, и столь тщательно разработанный антибиотик теряет силу. Тогда умирающий пациент получает бесполезное лекарство, а многомиллиардные инвестиции испаряются.

Подобные генетические мутации трудно обнаружить, врачи и пациенты, как правило, не подозревают о них до тех пор, пока инфекция не приживается и не начинает распространяться. Иногда мутация обнаруживается только при вскрытии. Я посетил десятки лекций и семинаров по вопросам разработки антибиотиков, но никто не говорит о том, что бактерии мутируют так быстро, что даже самые многообещающие новые продукты не могут идти в ногу со временем. Это – самый охраняемый секрет в медицине.

Чтобы понять, как мы попали на это перепутье и почему Джексон, автомеханик из Квинса, мог умереть от полученной инфекции, полезно будет узнать о самом первом осознанном применении антибиотиков и, главное, о том, какие ошибки были совершены. История экспериментов над людьми содержит много неприятных шокирующих моментов, но помогает понять, почему клинические исследования сегодня проводят именно так, а не иначе и почему будет не так-то просто исследовать далбу.

² Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров, а также осуществляет контроль за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.

Часть 2

Первые положения

Глава 3

Счастличик-гранадер

В то время как Флеминг обрабатывал окровавленную ногу раненого в Булони, 24 октября 1914 года немецкий солдат по другую сторону фронта был занят сочинением письма.

«Дорогие родители, – писал Герхард Домагк из прибрежного бельгийского города, – я только что приехал в Остенде с большим количеством других отрядов добровольцев. Вскоре после того как мы уехали из Брюгге, мы слышали залпы нашей морской артиллерии. Видимо, мы примерно в двенадцати километрах от поля боя».

Домагк – высокий, худой, нервный молодой человек с высоким лбом и светлым, пронизательным взглядом – был гораздо ближе к опасности, чем он думал. Как и многие его одногруппники по медицинской школе, Домагк был захвачен идеей национализма, после того как Германия объявила войну России, и отложил учебу, чтобы принять участие в боевых действиях. Всего за десять недель девятнадцатилетней Домагк был зачислен в лейб-гранадерский полк Франкфурта-на-Одере (специализирующийся на гранатах), прошел краткую подготовку и был отправлен в бой. Теперь он находился в ста километрах от импровизированной больницы Флеминга и в опасной близости от Западного фронта.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.