

© Колектив авторів, 2019
УДК 579.222:615.33.015.8
DOI 10.11603/1681-2727.2019.4.10965

Л.Б. Романюк, Н.Я. Кравець, С.І. Климнюк, В.С. Копча, О.Й. Дронова

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ: АКТУАЛЬНІСТЬ, УМОВИ ВИНИКНЕННЯ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Неправильне використання антибіотиків у медицині та застосування їх у різних галузях тваринництва прискорюють виникнення антибіотикорезистентності. Внаслідок цього лікування багатьох інфекційних захворювань, зокрема, респіраторних (пневмонії, бронхіти, бронхіоліти, навіть туберкульозу), стає важчим: подовжується період перебування хворих у стаціонарі, зростають витрати на лікування та збільшуються показники смертності від цих недуг. Полімедикаментозну стійкість, зазвичай, виявляють у патогенних бактерій, а також у коменсальних мікроорганізмів, які колонізують кишковий канал, верхні дихальні шляхи та шкіру людини. Формування антибіотикорезистентності у всіх випадках зумовлене генетично, внаслідок набуття нової генетичної інформації або завдяки зміні рівня експресії власних генів бактерійної клітини. Важливим фактором боротьби з поширенням антибіотикорезистентності є фармакодинамічне обґрунтування режимів дозування антибактерійних препаратів, використання лікарняного формуляру, що ґрунтується на локальних даних про розповсюдження антибіотикорезистентності конкретних мікроорганізмів.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, грампозитивні бактерії, грамнегативні бактерії, плазмід.

«Бактерії правлять світом, вони є домінуючою формою життя. Щоб успішно боротися з бактеріями, потрібно навчитися поводити себе так, як вони. А бактерії завжди живуть і взаємодіють у популяції, для них характерні глобальні та скоординовані дії»

Жан Клорд Пічер

На сьогодні антибіотикорезистентність мікроорганізмів, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є однією із найсерйозніших загроз для здоров'я людності. Стійкість бактерій до антибіотиків (антибіоти-

корезистентність, *antimicrobial resistance* – AMR) зростає з кожним роком. Причиною цього стало надмірне і неконтрольоване застосування антибіотиків у медицині, ветеринарії, сільському господарстві, а також їх потрапляння в ґрунт і воду. За даними Експертної комісії США по боротьбі з антибіотикостійкими бактеріями, у світі щорічно використовується близько 73 млрд разових доз або 300 тис. тон антибіотиків на рік [1].

Антибіотикорезистентність є й значною економічною проблемою. За даними ВООЗ, лише в ЄС вартість лікування хворих із захворюваннями, які викликані резистентними збудниками, оцінюється приблизно в 1 500 000 000 євро на рік. Управління по оцінці технологій США підрахувало, що витрати на управління AMR у Сполучених Штатах становлять 0,1-10 млрд доларів США на рік [2, 3].

Полімедикаментозну стійкість, зазвичай, виявляють у патогенних бактерій, а також у коменсальних мікроорганізмів, які колонізують кишковий канал, верхні дихальні шляхи та шкіру людини. Резистентні бактерії – це переможці, що вижили при селекції, яка викликана антибіотиками, частота яких зростає у всіх прошарках суспільства і в усіх групах населення земної кулі. На фоні нераціонального та непрофесійного підходу до застосування антибіотиків виникли не окремі штами, а цілі нові раси високостійких до антибіотиків бактерій. Проблема резистентності цілком справедливо називають «апокаліпсисом ХХ століття». На жаль, абсолютно нереальним видається розв'язання цієї проблеми і в нашому столітті, оскільки мікроорганізми мають значну перевагу перед антибіотиками. Вони надзвичайно швидко розмножуються, що сприяє селекції штамів з медикаментозною стійкістю. Внаслідок цього антимікробні препарати є класом лікарських засобів, активність яких з часом знижується. У свою чергу, зниження активності препаратів, яке зумовлене антибіотикорезистентністю, призводить до змін уявлень про найефективніші лікарські засоби [4].

Швидкість, з якою формується і розповсюджується резистентність бактерій до антибактерійних препаратів, вражає. Лікарські засоби, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції, а їх використання вимушено обмежується. Згідно з даними ВООЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків загрожує підірвати основи охорони здоров'я, які зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років [1, 4].

Сьогодні наукова медична спільнота одноставно погоджується з тим, що обмеження використання антибіотиків, як єдиний шлях контролю та зменшення резистентності, є неефективним. Контроль та зменшення рівня резистентності клінічно значущих патогенів до антимікробних препаратів, які використовуються найчастіше, можливі лише за умови комплексного підходу до розв'язання проблеми.

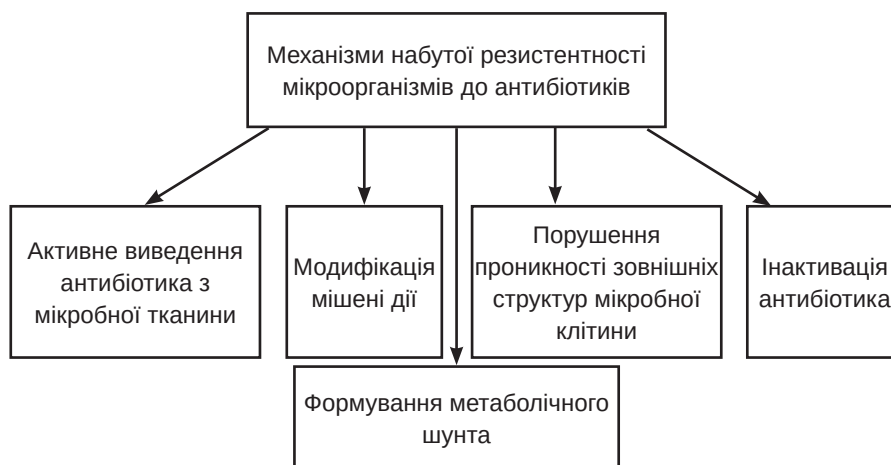
Впродовж усієї своєї історії людство потерпало від інфекційних захворювань, які, будучи однією з провідних причин смерті, забрали мільйони людських життів. Навіть після того, як було встановлено, що інфекцію викликають хвороботворні мікроорганізми, тривалий час не було ефективних засобів для їх лікування. За даними Г.Б. Капітана, прогрес у терапії інфекційних захворювань настав лише тоді, коли вчені навчилися використовувати у своїх цілях таке явище, як антагонізм бактерій [5]. Справа в тому, що бактерії, так само як і інші живі істоти, змушені вести між собою боротьбу за існування. А основою зброєю в цій боротьбі є спеціальні речовини (антибіотики, бактеріоцини), які виробляються одними видами бактерій і згубно діють на інші. Потужна дія антибіотиків, які пригнічують ріст або вбивають бактерій, зменшила кількість чутливих штамів, що призвело до розповсюдження резистентних форм, поки вони не перетворилися в переважаючих представників мікробіоти.

Сьогодні профіль чутливості до антибіотиків бактерій на шкірі людей, в лікарнях, житлових будинках значно відрізняється від профілю, який спостерігався до широкого введення антибіотиків і навіть усього 10 років тому [6, 7].

Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків прийнято поділяти на природну і набуту. Природна стійкість пояснюється відсутністю у мікроорганізму мішені для дії антибіотика. Класичним прикладом природної резистентності є нечутливість мікоплазм до беталактамних антибіотиків через відсутність у них клітинної стінки – основної мішені для дії беталактамінів. Природна стійкість зумовлюється властивостями антибіотика, або визначається властивостями даного виду чи роду мікроорганізмів. Наприклад, стійкість грамнегативних бактерій до бензилпеніциліну, бактерій – до протигрибкових, грибів – до антибактерійних препаратів. Віруси чутливі тільки до специфічних противірусних засобів [8-10].

Набута резистентність виникає в процесі природного відбору. Вона може бути первинною і вторинною. Термін “набута стійкість” застосовують у випадках, коли в чутливій до даного препарату популяції мікроорганізмів знаходять резистентні варіанти. Вона виникає, в основному, внаслідок мутацій, що відбуваються в геномі клітини (мал. 1).

Первинна стійкість (як результат мутації) виявляється в окремих клітинах популяції через її гетерогенність до початку лікування антибіотиками. Вторинна стійкість формується також за рахунок мутацій, але може зростати при контакті бактерій з антибіотиками. Мутації неспрямовані та не пов'язані із дією антибіотиків. Останні відіграють лише роль селекціонуючих агентів. Вони елімінують чутливі особини популяції і, відповідно, починають переважати резистентні клітини [11, 12].



Мал. 1. Схема механізмів набутої резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Формування антибіотикорезистентності у всіх випадках зумовлене генетично внаслідок набуття нової генетичної інформації, чи зміни рівня експресії власних генів. Мікроорганізми здатні передавати інформацію про стійкість до антибіотиків шляхом горизонтальної передачі генів (під час безпосереднього контакту однієї бактерії з іншою). Одним із способів передачі генетичної інформації про резистентність до антибактерійних препаратів є бактерійні плазміди. Плазміди – невеликі дволанцюгові кільцеподібні молекули ДНК, що існують у мікробній клітині окремо від хромосоми і здатні до реплікації. У природних умовах плазміди включають гени, що відповідають за стійкість бактерій до дії несприятливих факторів навколишнього середовища, а оскільки антибіотики також є такими зовнішніми факторами, то гени резистентності можуть локалізуватись саме у плазмідах. Розміри плазмід можуть коливатися від 2 до 600 тис. пар основ. Плазміди, як правило, успадковуються під час поділу бактерійної клітини, однак, вони можуть захоплюватись бактеріями із зовнішнього середовища. Плазміди в бактерійній клітині виконують і багато захисних функцій. Вони передають генетичний матеріал, відповідають за синтез білків, які летальні для інших бактерій (бактеріоциногенність), забезпечують синтез ентеротоксинів, антигенів, які сприяють адгезії бактерій до клітин організму на початковому етапі інфекційного процесу, забезпечують стійкість бактерії до важких металів. Плазміди біодеградації відповідають за розщеплення камфори, ксиліту, саліцилатів. Стійкість до конкретного антибіотика визначають так звані R-плазміди (від англ. *resistance*). Механізм інактивації антибіотиків, що передається плазмідною, пов'язаний з дією на них специфічних ферментів бактерійної клітини, наприклад, β-лактамаз, які ними кодуються. Останні можуть передаватись між спорідненими родами мікроорганізмів. Для прикладу: RP1-плазмід бактерій роду *Pseudomonas* відповідає за стійкість цих мікроорганізмів до ампіциліну, тетрацикліну, гентаміцину і може передаватись кишковій паличці [13, 14].

Залежно від швидкості виникнення мутантів набута вторинна стійкість буває двох типів: стрептоміцинового й пеніцилінового. Перший виникає як “одноступенева мутація”, коли швидко відбувається утворення мутантів з високою стійкістю після одно-дворазового контакту мікроба з антибіотиком. Ступінь її не залежить від концентрації препарату (стрептоміцину, рифампіцину, новобіоцину). Другий тип резистентності формується поступово, шляхом “багатоступневих мутацій”. Селекція стійких варіантів при цьому відбувається повільно (пеніцилін, ванкоміцин, левоміцетин, поліміксин, циклосерин).

Особливості розвитку стійкості до різних груп антибіотиків мають практичне значення для вибору препа-

ратів, схем лікування, визначення показань до їх поєданого застосування. У той же час ця інформація може пояснити різну швидкість появи стійких варіантів збудників у процесі лікування і відсутність виражених ефектів антибіотикотерапії в деяких випадках.

Мікроорганізми, які резистентні до антибіотиків, можуть відрізнятися від своїх чутливих варіантів за певними іншими властивостями: швидкістю росту на/в живильних середовищах, продукцією ферментів, зміною вірулентності. Проте спрямованість цих змін на збільшення чи зменшення залежить від роду або виду бактерій та самого препарату.

Антибіотикорезистентність до певних препаратів або їх близьких груп є досить специфічною. Наприклад, до антибіотиків, які близькі за хімічною будовою, визначається повна або частково перехресна стійкість. Для прикладу, у групі пеніциліностійких бактерій перехресна стійкість відзначається між бензилпеніциліном і феноксиметилпеніциліном, оксациліном, метициліном. Аналогічне явище спостерігається серед резистентних до тетрациклінів і макролідів мікроорганізмів.

Таким чином, резистентність мікробів до антибіотиків забезпечується генами, які локализуються або у хромосомі, або у складі позахромосомних елементів спадковості (транспозонах, плазмідах). Хромосомні мутації – найчастіша причина зміни рецептора, мішені, з якою взаємодіють ліки. Так, білок P10 на 30s субодиниці бактерійної рибосоми є рецептором для прикріплення стрептоміцину. У бактерій, які стійкі до еритроміцину, може пошкоджуватись сайт на 50s субодиниці рибосоми внаслідок метилювання 23s рРНК.

У результаті мутації або передачі генетичного матеріалу від інших мікроорганізмів за допомогою плазмід бактерійна клітина може набувати резистентності до одного або декількох класів антибіотиків. На даний час відомо декілька основних механізмів виникнення антибіотикорезистентності: ферментативна інактивація антибіотика, у першу чергу за допомогою β-лактамаз, порушення проникності зовнішньої клітинної мембрани, модифікація мішені переважно за рахунок мутації, активне виведення (ефлюкс) антибіотика з бактерійної клітини через клітинні канали [15].

R-плазміди можуть містити від одного до десяти і більше різних генів лікарської резистентності, що робить мікроб нечутливим до більшості антибіотиків, які використовуються в клініці. Деякі з них є кон'югативними, трансмісивними, здатними передаватись від одного бактерійного штаму до іншого не тільки в межах виду, але й часто різних видів і навіть родів мікробів. Крім кон'югації можлива передача детермінант стійкості за допомогою трансдукції (у стафілококів), а також трансформації [16, 17].

У деяких мікроорганізмів описано ще один клас мігруючих генетичних елементів – транспозони. Часто їх виявляють у стафілококів, ентеробактерій (транспозони Tn551 і Tn554 несуть маркери резистентності до еритроміцину, Tn552 – до пеніциліну). Небезпека їх полягає в тому, що вони можуть інтегруватись як з кон'югативними R-плазмідами, так і з трансдукуючими γ -факторами.

Плазміди кодуєть синтез ферментів, які руйнують антибіотики. Наприклад, стафілококи, які резистентні до пеніциліну, цефалоспоринов, продукують β -лактамазу. Грамнегативні бактерії (штами родів *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*) також здатні синтезувати цей фермент, який розщеплює ампіцилін, деякі цефалоспоринов (цефалотин, цефалоридин, цефазолін та ін.). Резистентні до левоміцетину бактерії синтезують хлорамфенікол-ацетилтрансферазу, штами, стійкі до аміноглікозидів, – ферменти аденілування, фосфорилування, ацетилювання, які спрямовані проти відповідних антибіотиків [18-20].

β -лактами є найчисленнішим і найчастіше використовуваним класом антибактерійних засобів. Найбільш поширеним механізмом резистентності бактерій до β -лактамінів є їх ферментативна інактивація за допомогою β -лактамаз. На сьогодні відомо вже понад 500 β -лактамаз, які відрізняються за активністю щодо певних β -лактамінів (гідролізують переважно пеніцилінов або цефалоспоринов, або і ті й другі однаково), стійкістю до дії інгібіторів (клавуланової кислоти, сульбактаму, тазобактаму), а також за локалізацією генів, що їх кодуєть. Локалізація генів визначає характер і швидкість розповсюдження резистентності: при плазмідній локалізації спостерігається швидке внутрішньо- та міжвидове розповсюдження резистентності, при хромосомній – розмноження резистентного клону мікроорганізмів, вона відбувається пізніше.

Навіть незважаючи на захищеність нових генерацій β -лактамінів інгібіторами, резистентність до них стає актуальною проблемою. Розповсюдження стійкості, яка пов'язана з β -лактамазами широкого та розширеного спектру, знижує вірогідну ефективність застосування антибіотиків даного класу при будь-якій патології [3].

Серед багатьох грамнегативних бактерій виділяють резистентність до β -лактамінів, що пов'язана зі зниженням проникності клітинної стінки внаслідок мутацій мікробів [15]. Крім того, останнім часом доведено активне виведення β -лактамінів з мікробної клітини ентеробактерій. Насамперед цей механізм стосується *P. aeruginosa*, яка може активно виводити навіть карбапенеми, захищаючись таким чином від їх впливу.

Дослідження, які проведені в багатьох країнах світу, вказують на роль у виникненні широкого розповсюдження резистентності до β -лактамінів, що пов'язана з моди-

фікацією мішені дії антибіотика. Цей вид резистентності ще має назву β -лактамазонегативної. Сутність проблеми полягає в тому, що мікроби, які мають такий вид резистентності, стійкі не тільки до природних і напівсинтетичних β -лактамінів, але й до інгібіторозахищених препаратів. Наприклад, в Японії частота виявлення β -лактамазонегативнорезистентної гемофільної палички досягає 50 % всіх резистентних мікроорганізмів даного виду. Подібні результати реєструються і в деяких країнах Європи [21].

Резистентність до β -лактамінів розповсюджується досить швидко. За даними дослідження TRUST, у США з 2000 по 2005 р. резистентність пневмокока до амоксициліну/клавуланату (аугментин, амоксиклав) виросла в 2 рази (з 6,5 до 12,9 %) [13, 14].

Ще одним важливим механізмом стимуляції виникнення антибіотикорезистентних штамів є отримання чужорідного генетичного матеріалу мікробною клітиною при застосуванні антибактерійних препаратів, що руйнують клітинну стінку. При цьому може відбуватися вивільнення генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність, та його захоплення початково чутливою клітиною реципієнта (механізм трансформації). Вмонтування гену, який кодує стійкість, призводить до міжвидового розповсюдження резистентності, причому не тільки до β -лактамінів, але й до антибактерійних засобів інших класів.

Етіологічним фактором більшості бактерійних інфекцій (насамперед інфекцій дихальних шляхів, що за частотою займають провідне місце у структурі захворюваності) є активація ендогенної флори, що знаходиться в організмі людини, під впливом провокуючих факторів [22].

Досить широко використовуються у практичній медицині макроліди. На сьогодні описано 3 різновиди модифікації мішені дії для макролідів: метилювання 238 субодиноці рРНК, що є спільною мішенню для дії кетолідів та лінкозамідів, мутація в 5 домені 238 субодиноці рРНК та мутації в генах рибосомних білків L4 та L22. Найбільше розповсюдження має резистентність, яка пов'язана з процесом метилювання мішені. Зараз серед багатьох мікробних агентів визначено більше 20 генів, що кодуєть фермент метилазу [23]. Оскільки макроліди, кетоліди та лінкозаміди мають спільну ділянку для зв'язування з мішенню, формування резистентності до одного класу антибіотиків у більшості випадків призводить до появи перехресної резистентності з іншими вказаними класами препаратів [24, 25]. Активне виведення макролідів та лінкозамідів забезпечують декілька транспортних систем. Провідну роль відіграє система, що кодується *tetA*-геном. Також макроліди та лінкозаміди можуть підлягати ферментативній інактивації. Як відомо, ферменти, що інактивують анти-

біотики даних класів, існують як у грампозитивних так і грамнегативних мікроорганізмів.

Зараз в країнах Європи спостерігають прогресуючий ріст резистентності мікробів до макролідів, що пов'язують з частим їх застосуванням як монотерапії через їх сильний бактеріостатичний ефект, і це може призводити до селекції резистентних штамів мікроорганізмів.

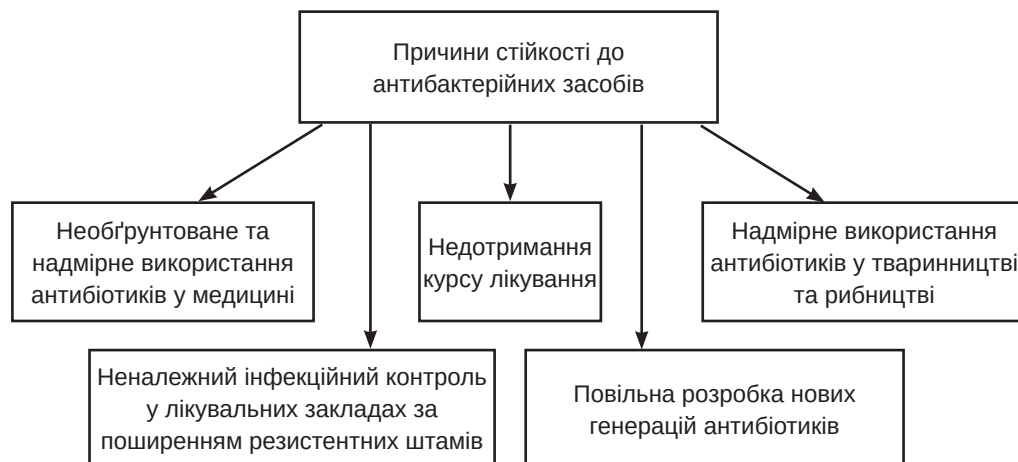
В аміноглікозидів найпоширенішим механізмом набутої резистентності є їх ферментативна інактивація. Інактивованій антибіотик втрачає здатність до зв'язування з рибосомою бактерії і втрачає свою ефективність. Доведено роль понад 50 ферментів, що інактивують антибактерійні препарати вказаної групи. Гени, які кодують синтез ферментів, у більшості випадків розміщені на плазмідах, що призводить до швидкого внутрішньота міжвидового розповсюдження резистентності. У грамнегативних бактерій можуть траплятися майже всі комбінації набутої резистентності до різних аміноглікозидів. У грампозитивних мікроорганізмів вирішальне значення відіграє розповсюдження у них ферменту, що інактивує більшість аміноглікозидів і його маркером є стійкість мікроорганізму до гентаміцину. Аміноглікозиди мають ще кілька механізмів, які забезпечують резистентність – зниження проникності клітинної стінки внаслідок мутацій, та активним виведенням препарату з мікробної клітини. Природна стійкість до аміноглікозидів у анаеробів пов'язана з відсутністю у них системи транспорту електронів, яка необхідна для переносу аміноглікозидів всередину мікробної клітини. Саме тому факультативні анаероби (особливо стрептококи та ентерококи) стійкіші до дії аміноглікозидів, коли знаходяться в анаеробних умовах [2, 7, 26-28].

Одною з унікальних груп препаратів, що мають антибактерійні властивості, є фторхінолони. Механізм дії цих засобів обумовлений блокуванням ферменту топоізо-

мерази IV, яка відповідає за організацію просторового розташування хромосоми у середині бактерії і за розділення хромосоми в процесі поділу клітини, та ДНК-гіраза, що зумовлює процес суперспіралізації бактерійної ДНК [17, 18, 21]. Тому резистентність до фторхінолонів може бути обумовлена двома механізмами: мутації в генах, які відповідальні за синтез ДНК-гірази та топоізомерази IV, та активним виведенням препарату з мікробної клітини. Останній механізм стосується переважно «старих» хінолонів, а у «нових» на даний момент він ще не має клінічного значення. Формування резистентності до фторхінолонів відбувається ступеневе. При виникненні мутації в гені одного з ферментів клінічно значуща резистентність не виникає, так як ефективність антибіотика забезпечується дією стосовно іншої мішені [19]. Таким чином, формування клінічно значущої резистентності відбувається у випадку виникнення мутацій у генах, що кодують обидва ферменти, а одночасне виникнення подвійних мутацій маловірогідне. Саме цим пояснюється повільний темп розвитку резистентності до нових фторхінолонів [29].

Фторхінолони – найменші індуктори розповсюдження резистентності, а частота виникнення мутацій мало залежить від частоти їх використання. Це пов'язано, з одного боку, з швидким бактерицидним ефектом препаратів, що забезпечується порушенням роботи генетичного апарату бактерійної клітини, з другого – малою вірогідністю виникнення подвійних мутацій, які могли б забезпечити клінічно значущий рівень резистентності [5, 29].

Оскільки проблема розвитку антибіотикорезистентності на даний час не викликає у нікого сумнівів, слід розглянути можливості боротьби з цим явищем, тим більше, що її слід проводити на кількох рівнях, спрямованих на ліквідацію причини цього явища (мал. 2).



Мал. 2. Групи причин, що призводять до появи антибіотикорезистентних штамів.

На сьогодні антибактерійна терапія є одним із найсуперечливіших розділів фармакотерапії. Антибіотикорезистентними стають не лише збудники класичних інфекційних захворювань – туберкульозу, дифтерії, менингококової інфекції, гонореї, але і все частіше мікроорганізми, що є представниками нормофлори різних біотопів людини. Зокрема, у вітчизняній та зарубіжній літературі досить багато уваги приділяють збудникам внутрішньолікарняних інфекцій, які швидко набувають резистентності до багатьох груп протимікробних засобів [26, 30]. За останні 5 років відзначається перерозподіл основних патогенів післяопераційних гнійно-запальних інфекцій – частка *S. aureus* дещо знижується при одночасному зростанні ролі *S. epidermidis* і бактерій роду *Acinetobacter*. Рівень антибіотикорезистентності основних збудників післяопераційних ускладнень в Україні становить серйозну проблему. Так, кількість штамів, які резистентні до одного антимікробного препарату, на сьогодні, за середньою оцінкою становить 70,7 %, до антибіотиків 2-3 класів – 37,5 % (*S. aureus* – 31,4 %, *E. faecalis* – 37,5 %, *E. coli* – 34,9 %, *Enterobacter spp.* – 47,3 %, *P. aeruginosa* – 67,8 %), до антибіотиків 4 і більше класів – 34,4 % (*S. aureus* – 25,9 %, *E. faecalis* – 31,0 %, *E. coli* – 26,3 %, *Enterobacter spp.* – 30,3 %, *P. aeruginosa* – 50,2 %), до всіх антибактерійних засобів – 29,6 % [26, 29, 31, 32].

На 2016 р. в Україні було запроваджено Стратегічний план дій щодо профілактики інфекцій, які пов'язані з наданням медичної допомоги, та антибіотикорезистентності, присвячений механізму реалізації угоди про асоціацію між Україною та ЄС в галузі медицини та впровадження міжнародних стандартів якості медичної допомоги, в тому числі інфекційного контролю за антибіотикорезистентністю у зв'язку з реформуванням вітчизняної системи охорони здоров'я. У рамках цього плану було окреслено основні напрямки боротьби з інфекціями, що викликаються резистентними штамми, та профілактику розвитку резистентності до антибактерійних препаратів [2, 16]. У контексті даної Стратегії

основними рекомендаціями щодо запобігання селекції стійких до антибактерійних препаратів (АБП) штамів є:

- контроль за використанням АБП у хірургічних стаціонарах;
- епідеміологічний нагляд за післяопераційними інфекціями і мікробіологічний моніторинг антибіотикорезистентності їх збудників;
- профілактика нозокоміальної передачі резистентних штамів мікроорганізмів у стаціонарах.

Раціональне використання АБП в хірургії передбачає:

- виключення поняття «профілактичне лікування»;
- уникнення лікування попередньої колонізації;
- скорочення тривалості курсів антибактерійної терапії (АБТ);
- інтраопераційну профілактику.

Важливими заходами боротьби з поширенням антибіотикорезистентності також є фармакодинамічне обґрунтування режимів дозування АБП, використання лікарняного формуляру, заснованого на локальних даних про антибіотикорезистентність мікроорганізмів у межах відділення, лікарні тощо. При цьому велике значення має взаємодія клініцистів, мікробіологів, клінічних епідеміологів, фармакологів і фахівців з інфекційного контролю.

Аналізуючи масу інформації, що доступна на нинішній день, стосовно проблеми антибіотикорезистентності, можна зробити наступні висновки:

- в нашій країні, як і в цілому світі зростає кількість антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів;
- лікування інфекцій, які викликані такими збудниками, створює значну медичну та економічну проблему;
- моніторинг формування антибіотикорезистентності ведеться на сьогодні не досить ефективно;
- шляхи подолання розвитку антибіотикорезистентності серед збудників інфекційної патології та ускладнень, які викликані резистентними штамми, що застосовуються натеper, не є достатньо ефективними.

Література

1. Салманов А.Г. Стратегічний план дій України з профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та антимікробної резистентності / А.Г. Салманов. – К.: Аграр Медіа Груп, 2016. – 380 с.
2. Салманов А.Г. Инфекционный контроль и антимикробная резистентность. Учебное пособие / А.Г. Салманов, Э.А. Салманов. – К.: Аграр Медіа Груп, 2016. – 640 с.

3. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. [Текст] / Ю. Б. Белоусов – М.: МИА, 2010. – 872 с.
4. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики [Текст] / И.Г. Березняков. – Харьков: Константа, 2004. – 447 с.
5. Практична мікробіологія: навчальний посібник / С.І. Климяк, І.О. Ситник, В.П. Ширококов [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2018. – 576 с.

6. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 4-10.
7. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. [Текст] / С.Н. Козлов. – М.: МИА, 2009. – 448 с.
8. Anderson V.R. Levofloxacin: a review of its use as a highdose, shortcourse treatment for bacterial infection / V.R. Anderson, C.M. Perry // *Drugs*. – 2008. – V. 68(4). – P. 535-565.
9. Outcomes evaluation of patients with ESBL and nonESBLproducing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SEN TRY Antimicrobial Surveillance Program / S.M. Bhavnani, P.G. Ambrose, W.A. Craig [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – V. 54 (3). – P. 231-236.
10. Characterization of fluoro quinolones resistant hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolones resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2004) / D.J. Biedenbach, M.A. Toleman, T.R. Walsh [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect.* – 2006. – V. 55(2). – P. 119-127.
11. Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2002. – 290 с.
12. Анохин В.А. Стафилококковая инфекция у детей и подростков // *Практическая медицина*. – 2008. – № 7 (31). – С. 8-14.
13. Brown S.D. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study / S.D. Brown, M.J. Rybak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – V. 54, Suppl. 1. – P. 7-15.
14. Croom K.F. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States / K.F. Croom, K.L. Goa // *Drugs*. – 2003. – V. 63 (24). – P. 2769-802.
15. Антибіотикорезистентність. Сучасний погляд на проблему та шляхи подолання: збірник тез між кафедральної науково-практичної конференції / за заг. ред. Мінухіна В.В., Звягінцевої Т.В. – Х.: ХНМУ. 2014. – 16 с.
16. Antimicrobial Resistance [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/drugresistance/en/>
17. Гарифуліна М.А. Характеристика стафілококів та їх роль у патології дітей / М.А. Гарифуліна, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // *Вісник Дніпропетровського університету. Серія: Біологія. Медицина*. – 2014. – № 5 (2). – С. 115-120.
18. Зильбер Э.К. Неотложная пульмонология. [Текст] / Э.К. Зильбер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 264 с.
19. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005) / D.F. Sahm, M.S. Benninger, A.T. Evangelista [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 136(3). – P. 385.
20. *Streptococcal pharyngitis: optimal management* / Volume editors Edward L. Kaplan, JeanClaude Pechere (Issues in infectious disease), 2004.
21. Impact of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study / S.Y. Lee, S. Kotapati, J.L. Kuti [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 27(11). – P. 1226-1232.
22. Волянська Л.А. Стан біотопу ротоглотки у дітей, що часто і тривало хворіють та антибіотикочутливість виявлених мікроорганізмів / Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк, Н.Р. Калатай // *Медичні перспективи*. – 2009. – № 1. – С. 182-185.
23. Clinical relevance of antibiotic induced endotoxin release / J.M. Prins, S.J. van Deventer, E.J. Kuijper, P. Speelman // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 1211-1218.
24. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime resistant Gram negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2004) / M.A. Pfaller, H.S. Sader, T.R. Fritsche [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 56(1). – P. 63.
25. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000 / C. Thornsberrry, D.F. Sahm, L.J. Kelly [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, Suppl. 116.
26. Лещенко С.И. Применение левофлоксацина в практике пульмонолога [Текст] / С.И. Лещенко // *Украинский пульмонологический журнал*. – 2009. – № 4. – С. 54-57.
27. Tulkens P.M. Intracellular distribution and activity of antibiotics / P.M. Tulkens // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 10. – P. 100-106.
28. Копча В.С. Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти / В.С. Копча // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 1. – С. 76-81.
29. *Медична мікробіологія вірусологія імунологія / за ред. акад. НАНУ В.П. Широкова*. – Вінниця: Нова книга, 2011. – С. 342-343.
30. Визначення антибіотикочутливості умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від часто хворіючих дітей в амбулаторних умовах / О.В. Покришко, Л.Б. Романюк, М.С. Творко, С.І. Климнюк // *Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (11-12 квітня 2019 р. м. Запоріжжя)*. – С. 46-47.
31. Мікробний пейзаж ротоглотки хворих на кір дітей та антибіотикочутливість виділених штамів: Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» 25-26 квітня 2019 р. / С.І. Климнюк, Л.Б. Романюк, Н.Я. Кравець [та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2019. – С. 122-123.
32. Климнюк С.І. Моніторинг призначення антибіотиків серед медичних працівників за результатами анкетування: Матеріали Всеукраїнської навчально-наукової конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» 26-27 вересня 2019 р. / С.І. Климнюк, Л.Б. Романюк, Г.І. Михайлишин. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2019. – С. 28-29.

References

- Salmanov, A. H. (2016). *Ukraine's Strategic Action Plan for the Prevention of Infections Related to Medical Assistance and Antimicrobial Resistance*. Kyiv: Agar Media Group LLC [in Ukrainian].
- Salmanov, A. G., & Salmanov, E. A. (2016). *Infection control and antimicrobial resistance. Tutorial*. Kyiv: Agrar Media Group [in Russian].
- Belousov, Yu. B. (2010). *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*. MIA [in Russian].
- Bereznyakov, I. G. (2004). *Infections and antibiotics*. Kharkiv: Constant [in Russian].
- Klymniuk, S. I., Sytnyk, I.O., Shyrobokov, V. P., Tvoriko, M. S., Tkachuk, N. I., Romaniuk, L. B., Pokryshko, O. V., Poniatowsky, V. A. (2018). *Practical Microbiology: A Tutorial*. Vinnytsia: Nova Knyha [in Ukrainian].
- Feshchenko, Y. I., Humeniuk, M. I., & Denisov, O. S. (2010). Antibiotic resistance of microorganisms. State of the problem and ways to solve it. *Ukrainian Chemotherapy Journal*, 23 (1-2), 4-10 [in Ukrainian].
- Kozlov, S. N., & Strachunsky, L. S. (2009). *Modern antimicrobial chemotherapy*. Moscow: MIA [in Russian].
- Anderson, V. R., & Pery, C. M. (2008). Levofloxacin. *Drugs*, 68 (4), 535-565.
- Bhavnani, S. M., Ambrose, P. G., Craig, W. A., Dudley, M. N., & Jones, R. N. (2006). Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 54 (3), 231-236.
- Biedenbach, D. J., Toleman, M. A., Walsh, T. R., & Jones, R. N. (2006). Characterization of fluoroquinolone-resistant β -hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 55 (2), 119-127.
- Sidorenko, S. V., & Eidelstein, M. V. (2002). Mechanisms of resistance of microorganisms. *A Practical Guide to Anti-infective Chemotherapy*. M, 21-31 [in Russian].
- Anokhin, V. A. (2008). Staph infection in children and adolescents. *Practical Medicine*, 7 (31), 8-14 [in Russian].
- Brown, S. D., & Rybak, M. J. (2004). Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54 (1), i7-i15.
- Croom, K. F., & Goa, K. L. (2003). Levofloxacin. *Drugs*, 63 (24), 2769-2802.
- Minukhin, V. V., Zviagintsev, T. V. (2014). Antibiotic resistance. *Contemporary views on the problem and ways to overcome it: a collection of abstracts between the departmental scientific-practical conference*. KhNMU [in Ukrainian].
- Antimicrobial Resistance* [E-resource]. Retrieved from: <http://www.who.int/drugresistance/en/>
- Garifulina, M. A., Voronkova, O. S., Shevchenko, T. M., & Vinnikov, A. I. (2014). Characteristics of staphylococci and their role in the pathology of children. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series: Biology. Medicine*, 5 (2), 115-120 [in Ukrainian].
- Zilber, E. K. (2009). *Emergency pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
- Sahm, D. F., Benninger, M. S., Evangelista, A. T., Yee, Y. C., Thornsberry, C., & Brown, N.P. (2007). Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005). *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 136 (3), 385-389.
- Pechère, J. C., & Kaplan, E. L. (Eds.). (2004). *Streptococcal pharyngitis: optimal management* (Vol. 3). Karger Medical and Scientific Publishers.
- Lee, S. Y., Kotapati, S., Kuti, J. L., Nightingale, C. H., & Nicolau, D. P. (2006). Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 27 (11), 1226-1232.
- Volianska, L. A., Romaniuk, L. B., & Kalatay, N. R. (2009). Oral pharyngeal biotope status in frequently ill children and antibiotic sensitivity of detected microorganisms. *Medical Perspectives*, 1, 182-185 [in Ukrainian].
- Prins, J. M., Van Deventer, S. J., Kuijper, E. J., & Speelman, P. (1994). Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38 (6), 1211.
- Pfaller, M. A., Sader, H. S., Fritsche, T. R., & Jones, R. N. (2006). Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 56 (1), 63-68.
- Thornsberry, C., Sahm, D. F., Kelly, L.J., Critchley, I.A., Jones, M.E., Evangelista, A.T., & Karlowsky, J.A. (2002). Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clinical Infectious Diseases*, 34 (1), S4-S16.
- Leshchenko, S. I. (2009). The use of levofloxacin in the practice of a pulmonologist. *Ukrainian Pulmonary Journal*, 4, 54-57 [in Russian].
- Tulkens, P. M. (1991). Intracellular distribution and activity of antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10 (2), 100-106.
- Kopcha, V. S. (2009). Antibiotic resistance of probiotics: reflections and facts. *Infectious Diseases*, (1), 76-81 [in Ukrainian].
- Shyrobokov, V. P. (2011). *Medical Microbiology, Virology, Immunology (textbook)*. Vinnytsia: Nova Knyha [in Ukrainian].
- Pokryshko, O. V., Romaniuk, L. B., Tvoriko, M. S., & Klymniuk, S. I. (2019). Determination of antibiotic sensitivity of conditionally pathogenic microorganisms isolated from frequently ill children in an outpatient setting: Proceedings of the All-Ukrainian Scientific-Practical Conference with International Participation «Modern Issues of Molecular-Biochemical Research and Laboratory Screening in Clinical and Experimental Medicine». Zaporizhzhia, (pp. 46-47) [in Ukrainian].
- Klymniuk, S. I., Romaniuk, L. B., Kravets, N. Ya., Borak, V. P., Tkachuk, N. I., Oliynyk, N. M., Mykhaylyshyn, H. I., & Maliarchuk, H. R. (2019). Microbial landscape of the oropharynx of children with measles and antibiotic sensitivity of isolated strains: Proceedings of the Scientific and Practical Conference «Environment and Health». Ternopil: TDMU Ukrmedknyha (pp. 122-123) [in Ukrainian].
- Klymniuk, S. I., Romaniuk, L. B., & Mykhaylyshyn, H. I. (2019). Monitoring of antibiotic prescribing among medical professionals according to the results of the survey: Proceedings of the All-Ukrainian Educational-Scientific Conference «Topical Issues of Pharmacology and Pharmacotherapy». Ternopil: TDMU Ukrmedknyha (pp. 28-29) [in Ukrainian].

ANTIBIOTIC-RESISTANCE OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS: TOPICALITY, CONDITIONS OF EMERGENCY, WAYS OF OVERCOME

L.B. Romaniuk, N.Ya. Kravets, S.I. Klymniuk, V.S. Kopcha, O.Y. Dronova

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Improper use of antibiotics by humans and their application in livestock industries accelerate the emergence of antibiotic resistance. As a result, the treatment of many infectious diseases, including respiratory diseases (pneumonia, tuberculosis, etc.) becomes more difficult: the length of stay in the hospital, the cost of treatment and death rates from these ailments increase. Multidrug resistance is usually found in bacteria that cause infections, as well as in commensal microorganisms that colonize the intestinal tract, skin and upper respiratory tract. The formation of antibiotic resistance in all cases is predetermined genetically, due to the acquisition of new genetic information, or due to changes in the level of expression of their own genes. An important factor in combating the spread of antibiotic resistance is the pharmacodynamic justification of dosing regimens of antibacterial drugs, the use of a hospital form based on local data on the antibiotic resistance of specific microorganisms.

Key words: antibiotics; antibiotic resistance; gram-positive bacteria; gram-negative bacteria; plasmids; antibiotic.

Відомості про авторів:

Романюк Лідія Богданівна – к. мед. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

Кравець Наталія Ярославівна – к. біол. н., асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kravecnj@tdmu.edu.ua

Климнюк Сергій Іванович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: klymnyuk@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1308-3250>

Копча Василь Степанович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Дронова Олена Йосипівна – дільничий лікар-педіатр І педіатричного відділення поліклінічного відділу КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня»; e-mail: klymnyuk@yahoo.com

Information about the authors:

Romaniuk L.B. – PhD, Associated Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

Kravets N.Ya. – PhD, assistant of the Department of Microbiology, Immunology and Virology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kravecnj@tdmu.edu.ua

Klymniuk S.I. – MD, Professor, the Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: klymnyuk@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1308-3250>

Kopcha V.S. – MD, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Dronova O.Yo. – doctor of I pediatriation department of Ternopil City Children's Communal Hospital; e-mail: klymnyuk@yahoo.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 9.12.2019 р.