



DOI: 10.31636/prmd.v6i2.1

## Антибіотикорезистентність в практиці лікаря: причини та шляхи подолання в Україні

<sup>1</sup>Вільцанюк О. О., <sup>2</sup>Голюк А. І., <sup>2</sup>Бабаєв М. Р., <sup>2</sup>Сідорова І. П., <sup>3</sup>Бехарська В. А.

<sup>1</sup> ВНМУ ім. М.І. Пирогова

<sup>2</sup> Військово-медичний клінічний центр центрального регіону

<sup>3</sup> КНП "Вінницький обласний клінічний фтизіопульмонологічний центр Вінницької обласної ради"

**Анотація.** В сучасному світі використання антибіотиків не обмежується лише галузями медицини; також вони активно використовуються у багатьох сферах нашого життя, зокрема у сільському господарстві, тваринництві й харчовій промисловості. Поширеність та безконтрольність їх використання призводять до зростання антибіотикорезистентності, внаслідок чого з кожним днем виникають нові резистентні штами мікроорганізмів, які ускладнюють перебіг багатьох інфекційних хвороб. У цій публікації висвітлено сучасні погляди на основні причини, механізми виникнення резистентності мікроорганізмів та заходи, що застосовуються в Україні для її подолання шляхом імплементації у практику основних сучасних європейських настанов та наказів МОЗ України.

**Ключові слова:** антимікробна резистентність, причини АМР, механізм розвитку АМР, шляхи подолання.

З відкриттям антибіотиків медична спільнота вважала, що битву з інфекційними захворюваннями виграно. Однак тепер, коли з'явилась велика кількість бактерій, стійких до багатьох антимікробних препаратів, перевага у цій битві перейшла на користь бактерій. Інфекційні захворювання на сьогодні є значною причиною захворюваності та смертності в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекції нижніх дихальних шляхів, захворювання, які супроводжуються діареєю, ВІЛ/СНІД та малярія входять до пер-

шої десятки причин захворюваності та смертності [1]. Поява стійкості до протимікробних препаратів значно збільшила вплив інфекційних захворювань, а також підвищила витрати на охорону здоров'я. Незважаючи на те, що у нас є дуже велика кількість антимікробних препаратів, з яких можна вибирати для потенційної терапії, існує задокументована антимікробна резистентність (АМР) до всіх цих препаратів, і ця резистентність виникає невдовзі після того, як новий препарат починає використовуватись [2, 3]. Так, на думку експертів ВООЗ, до

2025 року більша частина препаратів першої лінії втраять ефективність. Тому для контролю і спостереження за стійкістю бактерій до антибіотиків уже понад 20 років функціонує відповідна мережа — EARS-Net (Європейська мережа зі спостереження за антибіотикорезистентністю). Наростаючі рівні АМР спонукали ВООЗ запустити Глобальний план дій у 2015 році [2, 3]. Якщо уряди не будуть ефективніше реагувати на цю загрозу, то АМР викликати-ме все більше занепокоєння. Оцінки, засновані на даних EARS-Net, показують, що у 2020 році в ЄС/ЄЕЗ сталося понад 800 000 випадків захворювань, спричинених бактеріями, стійкими до антибіотиків, і що понад 35 000 хворих померли внаслідок цих інфекцій [4, 5]. Витрати, пов'язані з цими резистентними інфекціями, становлять від майже \$7 000 до понад 29 000 доларів США на одного пацієнта [6]. Дослідження витрат на лікування метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) показують, що в США витрати на лікування становлять понад 18 000 доларів на одного пацієнта, в Німеччині — майже 9 000 євро, а в Швейцарії середні додаткові витрати становлять понад 100 000 швейцарських франків на 1 випадок [6, 7].

У 2017 році ВООЗ підготувала список “пріоритетних патогенів”, які розвинули стійкість до основних

антибіотиків, що використовуються для лікування інфекцій, які вони викликають і для яких терміново потрібні нові антибіотики [8] (табл. 1).

В результаті стійкості інфекції патологічні стани, зумовлені ними, ускладнює або унеможливорює лікування, що збільшує ризик поширення серйозних інфекційних захворювань і смертей [7, 8]. Поширення АМР як процесу, спричиненого надмірним застосуванням антибіотиків, не відповідає дійсності, оскільки давно відомо, що АМР відбувається природним чином з плином часу за допомогою різних механізмів [9, 10]. Іншими словами, надмірне використання антибіотиків як у людей, так і у тварин призводить до прискорення цього природного процесу, сприяючи таким чином поширенню АМР [11, 12]. Ми часто говоримо про те, що бактерії стають стійкими до антибіотиків, але дуже рідко замислюємося над тим, що це означає.

Усі протимікробні препарати можна розділити на групи на основі механізму антимікробної активності. Основними групами є: засоби, що пригнічують синтез клітинної стінки, деполаризують клітинну мембрану, інгібують синтез білка, синтез нуклеїнових кислот та інгібують метаболічні шляхи бактерій. Здавалося б, що з таким широким спектром препаратів з різними механізмами дії ми мали б

**Таблиця 1.** Список “пріоритетних патогенів” та їхня стійкість до антибіотиків

№ п/п	Пріоритет	Тип збудника	Стійкість
1	Критичний	<i>Acinetobacter baumannii</i>	до карбапенемів
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	до карбапенемів
		<i>Enterobacteriaceae</i>	до карбапенемів
2	Високий	<i>Enterococcus faecium</i>	до ванкоміцину
		<i>Staphylococcus aureus</i>	до метициліну до ванкоміцину
		<i>Helicobacter pylori</i>	до кларитроміцину
		<i>Campylobacter spp.</i>	до фторхінолонів
		Сальмонели	до фторхінолонів
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	до фторхінолонів до цефалоспоринів
3	Середній	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	до пеніциліну
		<i>Haemophilus influenzae</i>	до ампіциліну
		<i>Shigella spp.</i>	до фторхінолонів

краще контролювати мікроорганізми. Але бактерії еволюціонують, створюючи ефективну протидію.

У цьому змаганні можна виділити два типи резистентності: природну, яку можна поділити на вроджену й індуковану; та набуту [13].

Природна резистентність — це коли бактеріальні види від природи стійкі до певних класів антибіотиків і, очевидно, не залежать від попереднього контакту з антибіотиком (наприклад, стійкість до ванкоміцину у кишкової палички, до ампіциліну, до цефалоспоринів 1-го та 2-го покоління у синьогнійної палички) [13, 14]. Природна резистентність у бактерій також може бути індукована активацією генів внаслідок впливу клінічних доз антибіотиків [15].

Набута резистентність може виникати двома різними шляхами: мутаціями, що відбуваються в ДНК клітини під час реплікації, або перенесенням ДНК. Що стосується першого шляху, то мутантні штами здатні передавати мутацію нащадкам по вертикальному шляху [13, 16]. Другий шлях, за допомогою якого бактерії набувають резистентності, — це трансформація, транспозиція та кон'югація (всі вони називаються горизонтальним перенесенням генів). При трансформації бактерія-реципієнт вби-

рає позаклітинну ДНК донора. При трансдукції донорська ДНК, упакована в бактеріофаг, інфікує бактерію-реципієнта. При кон'югації бактерія-донор передає ДНК реципієнту шляхом спарювання. Як результат, генетичний матеріал, стійкий до антибіотиків, переноситься з антибіотикорезистентних бактерій на нестійкі бактерії, які стають стійкими до антибіотиків [17].

Швидке поширення АМР серед бактеріальних популяцій не можна пояснити єдиним механізмом. Часто воно є результатом складних процесів. Тому необхідно розділити антибіотики на групи на основі різних механізмів дії, перш ніж аналізувати фактори, що впливають на резистентність до цих молекул. Основні механізми дії антимікробних препаратів, детально описані в таблиці 2, включають пригнічення кількох бактеріальних процесів, які беруть участь у синтезі клітинної стінки, білків, нуклеїнових кислот і пригнічення метаболічних шляхів. Основними механізмами резистентності є: зменшення поглинання ліків, зміна мішені, інактивація ліків та активація насосів відтоку ліків [13, 18].

Оскільки механізм дії різних антибіотиків значною мірою залежить як від природи їхньої структу-

**Таблиця 2.** Механізм дії та механізми резистентності до антибіотиків

№ п/п	Групи антибіотиків	Механізм дії	Механізми резистентності
1	β-лактами Пеніциліни β-Цефалоспорины Карбапенеми	Пригнічують синтез клітинної стінки	Бета-лактамази Пеніциліназа Цефалоспориназа Карбапенемаза
2	Інгібітори β-лактамаз	Блокують активність ферментів β-лактамаз	β-лактамази широкого спектра дії
3	Аміноглікозиди Хлорамфенікол Макроліди Тетрацикліни	Інгібують збирання рибосом шляхом зв'язування з бактеріальними 30S або 50S (інгібують синтез білка)	Багатофакторні (ферментативна модифікація, модифікація сайту-мішені та ефлюксні насоси)
4	Фторхінолони	Інгібують реплікацію ДНК	Багатофакторно (мутації генів-мішеней, ефлюксних насосів та модифікуючих ферментів)
5	Сульфаніламідни та триметоприм	Пригнічують метаболізм фолієвої кислоти	Горизонтальне поширення генів резистентності, опосередковане через транспозони та плазмідни, що експресують нечутливі до препарату варіанти ферментів-мішеней

ри, так і від спорідненості цих агентів до різних бактеріальних структур, то з цього випливає, що знання механізму дії цих агентів є “умовою *sine qua non*” для розуміння виникнення резистентності до цих препаратів [19, 20].

Набута резистентність може бути викликана горизонтальним перенесенням генів (ГПГ), спонтанними хромосомними мутаціями або поєднанням обох факторів [21, 22]. ГПГ, одна з основних рушійних сил зростання резистентності до багатьох лікарських засобів, — це перенесення генів резистентності між бактеріями за допомогою екзогенних генів: плазмід, транспозонів та інтегронів [23]. Біохімічна основа АМР включає декілька механізмів, таких як інактивація/зміна лікарських засобів шляхом гідролізу або інших модифікацій; зміна або надмірна експресія зв'язування лікарських засобів, що призводить до обмеженого проходження антибіотика в клітині; посилений відтік антибіотиків через насоси; утворення біоплівки [24, 25].

Біоплівки визначаються як “агрегати сидячих мікроорганізмів”, у яких клітини вбудовані в автогенний матрикс позаклітинних полімерних речовин (ППР), що прикріплені до субстрату, поверхні розділу фаз або один до одного” [26].

Вони, як правило, зустрічаються на вологих поверхнях у природних, клінічних та промислових умовах [27]. Їхня поширеність у клінічних умовах, включаючи медичні вироби та/або мертві/живі тканини (наприклад, секвестри мертвих кісток, серцеві клапани, протези, контактні лінзи, кишечник, легені та зубна емаль [28]), є основним фактором, що сприяє виникненню різних внутрішньолікарняних інфекцій [29]. Крім того, було показано, що антитіла, які вивільняються у відповідь на біоплівки, також індукують комплексне пошкодження сусідніх тканин [30].

Формування біоплівки ініціюється кількома факторами навколишнього середовища, включаючи механічні сигнали, харчові та метаболічні сигнали, сигнали, що надходять від хазяїна, субінгібуючі концентрації антимікробних препаратів та сигнали кворуму [31]. Одна з ключових ролей цього процесу полягає в тому, що він виступає основним захисним механізмом проти внутрішніх і зовнішніх загроз. Це, у свою чергу, сприяє їхній більшій стійкості та толерантності до антибіотиків і дезінфікуючих засобів, порівняно з планктонними організмами. Біоплівки досягають цього за допомогою кількох механізмів, включаючи зменшення проникності антибі-

отиків через матрицю ППР [32], фізіологічні зміни, спричинені зниженням швидкості росту та реакцією голодування (позбавленням поживних речовин та кисню) [33], збільшення експресії ефлюкських насосів [34] та появу персистентних клітин (клітин дикого типу, здатних протистояти антимікробній дії) у біоплівці [35].

Інфекції, асоційовані з біоплівкою, надзвичайно важко піддаються антимікробній терапії через їхню схильність до резистентності і, як наслідок, роблять монотерапію антибіотиками недостатньо ефективною. Більше того, їхня стійкість дозволила певним видам бактерій розвинути як генетичну, так і фенотипічну резистентність до цілого ряду антибактеріальних препаратів. Наприклад, незважаючи на інтенсивне лікування, інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa* (виробником біоплівки), зберігаються у пацієнтів з муковісцидозом [36].

Їхня персистенція дозволяє їм успішно розсіювати планктонні клітини та сприяти утворенню біоплівки в організмі, яка може викликати хронічні інфекції (табл. 3). Окрім збудників ESKAPEE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* і *Escherichia coli*), повідомляється, що утворення біоплівки поширене серед грампозитивних (*Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes* та молочнокислих бактерій [35]), а також інших грамнегативних бактерій (*Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* та *Morganella morganii* [36]).

Ризик виникнення резистентності до протимікробних препаратів можна зменшити, обмеживши селекцію резистентності та поширення генів резистентності та/або резистентних бактеріальних клонів [37].

Існує кілька варіантів зниження ризику, але не всі вони однаково вірогідні для успіху, а деякі можуть бути обмежені національним або міжнародним законодавством. Крім того, деякі заходи можуть спрацювати лише тоді, коли вони впроваджуються паралельно. Так, зменшення використання антибіотиків для лікування в деяких випадках може бути можливим лише за умови одночасного запровадження покращеного біозахисту та/або використання вакцин.

З точки зору міжнародних експертів однією з головних проблем є те, що, як уже згадувалося, резистентні бактерії можуть бути відібрані завдяки використанню антибіотиків в одній країні, але можуть спричинити проблеми в кількох інших країнах, як, наприклад, не-

**Таблиця 3.** Клінічні прояви інфекцій, пов'язаних з біоплівками (переважно збудники ESKAPEE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* та *Escherichia coli*))

№ п/п	Стани, які супроводжуються утворенням біоплівок	Клінічні прояви	Види бактерій
1	Ендокардит	Пацієнти з протезами серцевих клапанів або кардіостимулятором чи без них, які мають періодичну лихоманку та бактеріємію з ідентичним збудником	<i>Streptococcus species</i> <i>Enterococcus species</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Coagulase-negative Staphylococci</i>
2	Хронічне Обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	Наявність бактерій, виявлених у мокротинні	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	Внутрішньовенний катетер	Пацієнти з центральним венозним катетером або гемодіалізічним катетером, у яких спостерігається рецидивуюча бактеріємія з ідентичним збудником	<i>Escherichia coli</i> <i>Coagulase-negative Staphylococci</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus aerogenes</i>
4	Ортопедичні інфекції	Локальний хронічний біль та ознаки розхитування протезів у пацієнтів з ендопротезами суглобів або ортопедичними фіксуєчими пристроями	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Coagulase-negative Staphylococci</i>
5	Сечовивідний катетер	Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, спричинені тими самими збудниками у сечовому катетері пацієнта	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Candida species</i> <i>Enterococcus species</i> <i>Enterobacter species</i>
6	Хронічні рани	Пацієнти з хронічними ранами, які страждають від рецидивуючих ранових інфекцій	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

щодавнє поширення стійкої до цефалоспоринів *E. coli* з Англії через Швецію до Данії [39, 40].

Велика кількість національних і міжнародних правил і норм, а також маркетингові та споживчі фактори регулюють і змінюють міжнародну торгівлю харчовими продуктами і живими тваринами. На міжнародному рівні найважливішою організацією, що встановлює стандарти, є Світова організація торгівлі (СОТ). Оскільки СОТ не має наукової компетенції, Міжнародне епізоотичне бюро є установою, відповідальною за встановлення відповідних глобальних стандартів щодо здоров'я тварин, тоді як Комісія з Кодексу Аліментаріус (*Codex Alimentarius*) встановлює стандарти щодо безпечності харчових продуктів. Іншими важливими організаціями, які

надають рекомендації, але не встановлюють обов'язкові стандарти, є Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), то Продовольча і сільськогосподарська організація ООН і Всесвітня організація охорони здоров'я тварин розробили спільні керівні принципи і стратегії для стримування стійкості до протимікробних препаратів [39].

У 2011 році Кодекс встановив керівні принципи для аналізу ризику резистентності до протимікробних препаратів. Незважаючи на те, що ця процедура може зайняти багато часу і не є можливою для всіх країн, вона надає країнам можливість обмежити імпорту харчових продуктів з бактеріями, стійкими до протимікробних препаратів. На додаток до правових норм СОТ, деякі країни і співтовариства (на-

приклад, ЄС), вимагають вищих стандартів, особливо щодо безпечності харчових продуктів. Моделі антимікробної резистентності, що спостерігається у тварин, відображають типи та кількість антибіотиків, які використовували в тваринництві. Передача антимікробної резистентності від тварин до людини може відбуватися різними шляхами, причому найпоширенішим є прямий оральний шлях (включає в себе вживання м'яса, а також заковтування фекалій із зараженою їжею або водою). Іншим поширеним шляхом є прямий контакт людини з тваринами [41, 42]. Прикладом є Швеція, яка має статус країни, вільної від сальмонели, і виключає імпорту м'ясних продуктів із сальмонелою. У Данії діє спеціальна програма індивідуального контролю за резистентними сальмонелами та кампілобактером [43, 44].

Першою країною, яка запровадила безперервний моніторинг резистентності до протимікробних препаратів серед тварин, які використовуються в їжу, була Данія в 1995 році [45]. Це дозволило задокументувати, що значне скорочення використання антимікробних препаратів для стимуляції росту, запроваджене протягом 1995–1999 років, супроводжувалося значним скороченням випадків резистентності до цих конкретних антимікробних препаратів [46], за винятком випадків, коли гени резистентності до антимікробних препаратів були генетично пов'язані [47]. Однак у Данії не було запроваджено моніторингу антимікробної резистентності у людей і тому було втрачено можливість дослідити наслідки цих обмежень.

Окрім того, фактори, які сприяють зростанню проблеми резистентності, включають: збільшення споживання антимікробних препаратів людьми і неправильне призначення антимікробної терапії. Надмірне використання багатьох поширених антимікробних препаратів лікарями може відбуватися через те, що вибір препарату ґрунтується на поєднанні низької вартості та низької токсичності [48].

Тому влітку 2019 р. ВООЗ розпочала глобальну кампанію, яка закликає уряди використовувати розроблену в 2017 р. класифікацію антибіотиків “Access, Watch, Reserve — AWaRe” у заходах щодо зниження стійкості до протимікробних препаратів. Класифікація є інструментом управління антибіотиками на місцевому, національному і глобальному рівнях з метою зниження стійкості [49].

Класифікаційна база даних “AWaRe” включає 180 антибіотиків, розділених на три групи: *доступні* (Access), *піднаглядні* (Watch) та *резервні* (Reserve), із

значенням їхніх фармакологічних класів, кодів анатоמו-терапевтично-хімічної класифікації (АТС) та статусу у списку основних лікарських засобів ВООЗ. У базі даних також перераховано ті антибіотики, застосування яких не рекомендується ВООЗ, а саме: комбінації фіксованих доз кількох антибіотиків широкого спектра дії, щодо яких відсутні науково обґрунтовані показання до застосування [50].

До групи доступу “Access” входять протимікробні засоби, які володіють активністю широкого спектра та демонструють нижчий потенціал резистентності, ніж антибіотики інших груп. Ця група включає 48 антибіотиків, 19 з яких включені до зразкового переліку основних лікарських засобів ВООЗ як варіанти першого або другого емпіричного вибору для лікування певних інфекційних синдромів [49, 50].

До групи спостереження “WATCH” входять антибіотики з вищим потенціалом резистентності. Більшість препаратів належать до критично важливих протимікробних лікарських засобів та наражаються на високий ризик розвитку бактеріальної резистентності. Антибіотики цієї групи повинні бути пріоритетними як ключові цілі програм управління та моніторингу. Група “Watch” включає 110 антибіотиків, 11 з яких включені до приблизного переліку основних лікарських засобів ВООЗ як емпіричні варіанти першого або другого вибору для лікування певних інфекційних синдромів [49, 50].

Антибіотики в групі резерву “RESERVE” слід розглядати як варіанти “останньої інстанції”, які мають бути доступні, але їх застосування слід адаптувати до дуже специфічних пацієнтів та умов, коли всі альтернативи виявилися невдалими або не підходять. Цим лікарським засобам повинно бути віддано пріоритет як основним цілям національних та міжнародних програм управління, що включають моніторинг та звітність про використання для збереження їхньої ефективності. До групи “Reserve” віднесено 22 антибіотики, що входять до переліку основних лікарських засобів ВООЗ [49, 50].

Слідуючи світовим тенденціям і заходам щодо подолання наслідків АМР, Україна, як і будь-яка європейська країна, на законодавчому рівні запровадила і надалі впроваджує заходи, які б зменшили ризику та швидкість поширення АМР, а саме:

- Впровадження і дотримання стандартних заходів захисту щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами, затверджених наказом Міністерства

охорони здоров'я України від 03 серпня 2020 року №1777, зареєстрованими в Міністерстві юстиції України 10 листопада 2020 року за №1110/35393 [51].

- Створено та впроваджено “Положення про відділ з інфекційного контролю закладу охорони здоров'я та установи/закладу надання соціальних послуг / соціального захисту населення”, затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за №1321/36943 [52].
- Створено “Інструкції з впровадження покращення гігієни рук в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення, затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за №1321/36943 [52].
- Обмеження безрецептурного продажу АБП (наказом МОЗ України №1971 від 01.04.2022 внесено доповнення до закону №360 від 19.07.2005р. “Про затвердження правил випускування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення...”) [53].
- Пріоритет внутрішньовенного введення АБП в умовах стаціонару, що дозволяє повністю контролювати процес лікування, чим забезпечується профілактика виникнення резистентності відповідно до наказу МОЗ України №823 від 18.05.2022 р. “Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою”[54].
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21 лютого 2023 року № 354 “Інструкція з впровадження адміністрування антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах” [55].
- В Україні було затверджено наказ МОЗ від 23.08.2023 № 1513 новий “Стандарт медичної допомоги “Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою” і віднесено до переліку препаратів резерву цефтріаксон та левофлоксацин [56].

Окрім того, активно впроваджуються й інші методи вирішення проблеми АМР: створюються освітні програми для лікарів, проводиться моніторинг АМР, засновано державні програми, спрямовані на стримування розповсюдження і контроль резистентності; розроблені протоколи використання АБП, що засновані на місцевих даних про резистентність МО, а не на гіпотетичному перенесенні даних, отриманих в інших країнах; впроваджується застосування деескалаційної та ступінчатої антибіотикотерапії в стаціонарах.

Приділяється велика увага правилам і вимогам щодо стандартних заходів захисту:

1. Гігієни рук.
2. Використання рукавичок залежно від методів проведення догляду.
3. Використання халатів захисних від інфекційних агентів залежно від методів проведення догляду.
4. Респіраторної гігієни і етикету кашлю, використання медичних / хірургічних масок залежно від методів проведення догляду.
5. Використання захисних окулярів або щитків залежно від методів проведення догляду.
6. Безпеки при виконанні ін'єкцій.
7. Використання чистого і безпечного медичного обладнання та інструментарію для проведення догляду.
8. Безпечного управління медичними відходами.
9. Очищення та дезінфекція приміщень.
10. Використання чистої та безпечної білизни.

Також проводиться посилений епідеміологічний нагляд за протимікробною резистентністю мікроорганізмів, що спричиняють гнійно-запальні інфекції ран у поранених внаслідок бойових дій, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 лютого 2023 року № 403, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 22 березня 2023 року за № 489/39545, заклади охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу в стаціонарних умовах пацієнтам, які отримали поранення, та уклали договір про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій з Національною службою здоров'я України, проводять бактеріологічні дослідження зразків біологічного матеріалу з ран, а також крові та ліквору від пацієнтів, які отримали поранення.

## Висновки

Досвід боротьби з поширеністю АМР та знання, які постійно оновлюються, мають важливе значення для управління ризиками та визначення ефекту від можливих втручань. Таким чином, безперервний моніторинг виникнення резистентних патогенів у харчових продуктах, стійкості до протимікробних препаратів у тваринництві та навколишньому середовищі, застосування АМП, а також наукові дослідження, що визначають зв'язки між різними фактори розвитку і поширення АМР, — все це дасть можливість ефективного управління ризиками.

## Список використаної літератури

- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T [Internet]. 2015 Apr;40(4):277–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>
- World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Dec. 9 [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240062702>
- Pallett S, Charani E, Hawkins L, Mazzella A, Anton-Vazquez V, Banerjee R, et al. National action plans for antimicrobial resistance and variations in surveillance data platforms. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 2023 Aug 1;101(08):501–512F. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/blt.22.289403>
- World Health Organization. 10 Threats to Global Health in 2018 [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://medium.com/who/10-threats-to-global-health-in-2018-232daf0bbef3>
- Abdelaziz SM, Aboshanab KM, Yahia IS, Yassien MA, Hassouna NA. Correlation between the Antibiotic Resistance Genes and Susceptibility to Antibiotics among the Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. Antibiotics [Internet]. 2021 Mar 4;10(3):255. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10030255>
- World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019 [Internet]. [cited 2023 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease and Threats Report CDTR [Internet]. [cited 2023 Sep 9].; 2019 Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
- Cepas V, Soto SM. Relationship between Virulence and Resistance among Gram-Negative Bacteria. Antibiotics [Internet]. 2020 Oct 20;9(10):719. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9100719>
- Mir Saleem BD, de la Bastide A, Korzen M. Antibiotics Overuse and Bacterial Resistance. Ann. Microbiol. Res [Internet]. 2019;3:93–99. Available from: [https://nsuworks.nova.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2023&context=cns0\\_bio\\_facarticles/](https://nsuworks.nova.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2023&context=cns0_bio_facarticles/)
- Iramiot JS, Kajumbula H, Bazira J, Kansime C, Asimwe BB. Antimicrobial resistance at the human–animal interface in the Pastoralist Communities of Kasese District, South Western Uganda. Scientific Reports [Internet]. 2020 Sep 7;10(1):14737. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70517-w>
- Malik B, Bhattacharyya S. Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. Scientific Reports [Internet]. 2019 Jul 5;9(1):9788. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-46078-y>
- Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiology [Internet]. 2018;4(3):482–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Sandner-Miranda L, Vinuesa P, Cravioto A, Morales-Espinoza R. The Genomic Basis of Intrinsic and Acquired Antibiotic Resistance in the Genus Serratia. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2018 May 11;9:828. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00828>
- Ben Y, Fu C, Hu M, Liu L, Wong MH, Zheng C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. Environmental Research [Internet]. 2019 Feb;169:483–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040>
- Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. Wiener Medizinische Wochenschrift [Internet]. 2019 Jan 8;169(S1):25–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10354-018-0676-5>
- Sun D, Jeannot K, Xiao Y, Knapp CW. Editorial: Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2019 Aug 27;10:1933. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01933>
- Benkő R, Gajdács M, Matuz M, Bodó G, Lázár A, Hajdú E, et al. Prevalence and Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Isolated in the Emergency Department of a Tertiary Care Teaching Hospital in Hungary: A 5-Year Retrospective Survey. Antibiotics [Internet]. 2020 Sep 19;9(9):624. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9090624>
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology [Internet]. 2017;33(3):300–305. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp\\_349\\_15](http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp_349_15)
- Schroeder M, Brooks B, Brooks A. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. Genes [Internet]. 2017 Jan 18;8(1):39. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/genes8010039>
- Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. Journal of Applied Microbiology [Internet]. 2002 May;92:55S–64S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.92.5s1.8.x>
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. Microbiology Spectrum [Internet]. 2016 Mar 25;4(2):1–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>



23. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2014 Dec 1;13(1):42–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3380>
24. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence* [Internet]. 2013 Apr;4(3):223–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.23724>
25. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2010 Apr;35(4):322–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
26. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS* [Internet]. 2013 May;121(s136):1–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12099>
27. Wu H, Moser C, Wang HZ, Høiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *International Journal of Oral Science* [Internet]. 2014 Dec 12;7(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijos.2014.65>
28. Sayen SM Abu, ed. *Biofilm Control and Antimicrobial Agents*. 1st ed. Toronto, New Jersey: Apple Academic Press; 2014.
29. Karatan E, Watnick P. Signals, Regulatory Networks, and Materials That Build and Break Bacterial Biofilms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2009 Jun;73(2):310–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mubr.00041-08>
30. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of Antibiotic Penetration Limitation in *Klebsiella pneumoniae* Biofilm Resistance to Ampicillin and Ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2000 Jul;44(7):1818–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.44.7.1818-1824.2000>
31. Jefferson KK. What drives bacteria to produce a biofilm? *FEMS Microbiology Letters* [Internet]. 2004 Jul;236(2):163–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09643.x>
32. Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews* [Internet]. 2012 Mar;36(2):340–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x>
33. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2006 Dec 4;5(1):48–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1557>
34. Reza A, Sutton JM, Rahman KM. Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria. *Antibiotics* [Internet]. 2019 Nov 19;8(4):229. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8040229>
35. Abee T, Kovács ÁT, Kuipers OP, van der Veen S. Biofilm formation and dispersal in Gram-positive bacteria. *Current Opinion in Biotechnology* [Internet]. 2011 Apr;22(2):172–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.10.016>
36. Zubair M, Malik A, Ahmad J, Rizvi M. A study of biofilm production by gram negative organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. *Biol. Med.* 2011;3:147–57.
37. Aarestrup FM. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2015 Jun 5;370(1670):20140085. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0085>
38. Aidara-Kane A, Angulo FJ, Conly JM, Minato Y, Silbergeld EK, McEwen SA, et al. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* [Internet]. 2018 Jan 17;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>
39. Aleksandrowicz A, Carolak E, Dutkiewicz A, Błachut A, Waszczuk W, Grzymajło K. Better together—*Salmonella* biofilm-associated antibiotic resistance. *Gut Microbes* [Internet]. 2023 Jul 4;15(1):2229937. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2023.2229937>
40. Jain P, Bepari AK, Sen PK, Rafe T, Imtiaz R, Hossain M, et al. High prevalence of multiple antibiotic resistance in clinical *E. coli* isolates from Bangladesh and prediction of molecular resistance determinants using WGS of an XDR isolate. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Nov 24;11(1):22859. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-02251-w>
41. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Reports* [Internet]. 2012 Jan;127(1):4–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/003335491212700103>
42. Wegener HC. Antibiotic resistance—Linking human and animal health In: Institute of Medicine (US). *Improving food safety through a One Health approach : Workshop Summary*. Washington: National Academy of Sciences; 2012. A 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114485/>
43. Paintsil EK, Ofori LA, Akenten CW, Zautner AE, Mbwana J, Jaeger A, et al. Antibiotic-resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in commercial and smallholder farm animals in the Asante Akim North Municipality of Ghana. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2022 Nov 4;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.983047>
44. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2008 Dec;14:2–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02126.x>
45. Kenyon C. Positive Association between the Use of Quinolones in Food Animals and the Prevalence of Fluoroquinolone Resistance in *E. coli* and *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*: A Global Ecological Analysis. *Antibiotics* [Internet]. 2021 Oct 1;10(10):1193. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101193>
46. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Available from: <https://www.amr-insights.eu/antimicrobial-resistance-surveillance-in-europe-2023-2021-data/>
47. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T [Internet]. 2015 Apr;40(4):277–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/>
48. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
49. Shved OV, Chervetsova VH, Hubrii ZV. Assessment of antibiotic resistance problem in modern conditions [Otsinka

- problemy antybiotykoRezystentnosti v suchasnykh umovakh]. Modern Engineering and Innovative Technologies [Internet]. 2023;2(25-02):138–44. Available from: <https://doi.org/10.30890/2567-5273.2023-25-02-083> [In Ukrainian]
50. Mudenda S, Daka V, Matafwali SK. World Health Organization AWaRe framework for antibiotic stewardship: Where are we now and where do we need to go? An expert viewpoint. Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology [Internet]. 2023;3(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/ash.2023.164>
  51. On the approval of Measures and Means for the prevention of infection during patient care : order of the Ministry of Health ["Pro zatverdzhennya Zakhodiv ta Zasobiv shchodo poperedzhennya infikuvannya pry provedenni dohlyadu za patsiyentamy" : nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy] [Internet]. № 1777; 2020 Aug. 3. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1110-20#Text> [In Ukrainian]
  52. On the organization of infection prevention and infection control in health care institutions and institutions/institutions providing social services/social protection of the population: order of the Ministry of Health of Ukraine [Pro orhanizatsiyu profilaktyky infektsiy ta infektsiynoho kontrolyu v zakladakh okhorony zdorovya ta ustanovakh/ zakladakh nadannya sotsial'nykh posluh/ sotsial'noho zakhystu naseleennya : nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy] [Internet]. № 1614; 2021 Aug. 3. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text> [In Ukrainian]
  53. On the approval of summary indicators of 100% of the need for medicines, medical products and their auxiliary means, which will be purchased by the state enterprise "Medical Procurement of Ukraine" according to the directions of the use of budget funds in 2020 under the budget programs of the CPKVK 2301400 "Ensuring medical measures of individual state programs and complex programmatic measures", KPKVK 2301040 "Public health and measures to combat epidemics" : order of the Ministry of Health of Ukraine [Pro zatverdzhennya zvedenykh pokaznykiv 100 % potreby u likars'kykh zasobakh, medychnykh vyrobakh ta dopomizhnykh zasobakh do nykh, shcho zakupovuvatymut'sya derzhavnym pidpryyemstvom "Medychni zakupivli Ukrainy" za napryamamy vykorystannya byudzhetnykh koshtiv u 2020 rotsi za byudzhetnymy prohramamy KPKVK 2301400 "Zabezpechennya medychnykh zakhodiv okremykh derzhavnykh prohram ta kompleksnykh zakhodiv prohramnoho kharakteru", KPKVK 2301040 "Hromads'ke zdorov'ya ta zakhody borot'by z epidemiyamy"] [Internet]. № 1917; 2020 Aug. 20. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1917282-20#Text> [In Ukrainian]
  54. On the approval of the Medical Care Standard "Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and preventive purposes: order of the Ministry of Health of Ukraine [Pro zatverdzhennya Standartu medychnoyi dopomohy «Ratsional'ne zastosuвання antybakterial'nykh i antyfunhal'nykh preparativ z likuval'noyu ta profilaktychnoyu metoyu : nakaz MOZ Ukrainy] [Internet]. № 823; 2022 May 18. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052022--823-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuвання-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoyu> [In Ukrainian]
  55. Instructions for the implementation of the administration of antimicrobial drugs in health care institutions that provide medical care in hospital conditions: order of the Ministry of Health of Ukraine [Instruktsiya z vprovadzhennya administruvannya antymikrobnnykh preparativ v zakladakh okhorony zdorovya, yaki nadayut' medychnu dopomohu v statsionarnykh umovakh: nakaz MOZ Ukrainy] [Internet]. № 354; 2023 Feb. 21. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1322-21#Text> [In Ukrainian]
  56. On the approval of the Medical Care Standard "Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes": order of the Ministry of Health of Ukraine [Pro zatverdzhennya Standartu medychnoyi dopomohy «Ratsional'ne zastosuвання antybakterial'nykh i antyfunhal'nykh preparativ z likuval'noyu ta profilaktychnoyu metoyu»: nakaz MOZ Ukrainy] [Internet]. № 1513; 2023 Aug. 23. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuвання-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoyu> [In Ukrainian]

### Antibiotic resistance in medical practice: causes and ways to overcome it in Ukraine

Viltsaniuk O.<sup>1</sup>, Goliuk A.<sup>2</sup>, Sidorova I.<sup>2</sup>, Babaiev M.<sup>2</sup>, Bekharska V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

<sup>2</sup> Military Medical Clinical Center of the Central Region

<sup>3</sup> Municipal enterprise "Vinnytsia Regional Clinical Phthisiopulmonary Center of Vinnytsia Regional Council"

**Abstract.** In today's world, the use of antibiotics is not limited to the medical field; they are also actively used in many areas of our life, including agriculture. The widespread and uncontrolled use of antibiotics leads to the growth of antibiotic resistance, which results in the emergence of new resistant strains of microorganisms every day, complicating the course of many infectious diseases. This publication highlights current views on the main causes, mechanisms of microbial resistance, and measures taken in Ukraine to overcome it by implementing the main modern European guidelines and orders of the Ministry of Health of Ukraine.

**Keywords:** antimicrobial resistance, causes of AMR, mechanism of AMR development, ways to overcome it