

Проблема антибіотикорезистентності грамнегативних бактерій

Т.А.Рижкова

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАМН України»,
лабораторія специфічної профілактики краплинних інфекцій
Харків, Україна

У статті висвітлений сучасний стан проблеми розповсюдження інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними грамнегативними бактеріями. Окреслено механізми розвитку резистентності грамнегативних бактерій до основних груп протимікробних препаратів. Наведено вірогідні причини значно більшої резистентності бактеріальних біоплівки до антибіотиків порівняно з «планктонними» мікроорганізмами. Визначені основні труднощі в боротьбі проти виникнення та швидкого розповсюдження антибіотикорезистентних штамів бактерій. Зазначено, що розробка та використання нових протимікробних препаратів навряд вирішить проблему резистентності, а інфекційний контроль та оптимізація застосування вже існуючих препаратів залишаються найкращою стратегією для зниження розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів.

Ключові слова: грамнегативні бактерії, антибіотикорезистентність мікроорганізмів, протимікробні препарати.

ВСТУП

Виникнення стійкості збудників бактеріальних інфекцій до протимікробних препаратів є нагальною проблемою всього сучасного світу. Ера антибіотиків почалась зі створення пеніциліну, який допоміг врятувати мільйони людських життів. З того часу, незважаючи на розробку нових класів антибіотиків із різноманітними механізмами дії, мікроорганізми все частіше набувають здатності протидіяти впливу не тільки пеніциліну, а й най-

новіших протимікробних препаратів. Відомо, що ще до того, як пеніцилін почали синтезувати в промислових масштабах, вже були встановлені випадки резистентності до нього деяких штамів *E.coli*, здатних продукувати ферменти, що руйнують пеніцилін. Здатність протистояти дії протимікробних препаратів є важливою ланкою еволюційного процесу, однак для людства наслідки вищезгаданої мінливості можуть виявитися катастрофічними. Резистентність бактерій до протимікробних препаратів становить надзвичайну небезпеку для людей, оскільки боротьба з простими захворюваннями, які з легкістю лікувалися з використанням антибіотиків, стає дедалі важчою, і ці захворювання можуть навіть спричинити летальний кінець [4, 6, 9, 16].

На сьогодні все більше інфекційних захворювань спричинені антибіотикорезистентними грампозитивними (ГПБ) та грамнегативними (ГНБ) бактеріями. Особливу увагу необхідно приділити саме грамнегативним патогенам, оскільки їх розповсюдженість як етіологічних агентів внутрішньолікарняних та позалікарняних інфекцій стрімко зростає, кількість видів ГНБ значно перевищує аналогічний показник для ГПБ, механізми резистентності у ГНБ більш різноманітні, ніж у ГПБ, а арсенал протимікробних засобів для лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними ГНБ, вкрай обмежений, тоді як для лікування захворювань, спричинених ГПБ, доступна більша кількість сучасних антибактеріальних препаратів [5, 28, 35].

Грамнегативні мікроорганізми, багато з яких раніше вважали сапрофітними бактеріями, на сьогоднішній день стали головною причиною як внутрішньолікарняних, так і позалікарняних інфекцій. Основними збудниками нозокоміальних інфекцій є *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, також причиною внутрішньолі-

карняних інфекцій часто є *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Позалікарняні інфекції сечового тракту зазвичай викликані штамми *E. coli*. Безперечно, ГНБ також є найчастішою причиною гострих кишкових інфекцій (*Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, ентеропатогенні, ентеротоксигенні, ентероінвазивні та ентерогеморагічні штами *E. coli*). Не викликає сумнівів, що антимікробна резистентність зазначених бактерій є великою проблемою, оскільки призводить до труднощів у лікуванні інфікованих ними пацієнтів [7, 11, 15, 24, 26-28, 32].

За декілька останніх років великого значення набула проблема розповсюдження штамів *Klebsiella pneumoniae*, що продукують карбапенемази (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)). Продукція карбапенемаз обумовлена наявністю мобільних генетичних елементів, тому стрімко поширюється серед різних видів бактерій (представники родини *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas spp.*). Вперше про KPC-продукуючий штам *K. pneumoniae* було повідомлено в Південній Кароліні (США) у 2001 р., в Європі такий штам вперше вилучено у Франції, на сьогодні ж вказані мікроорганізми розповсюджені в багатьох інших країнах (Ізраїлі, Колумбії, Норвегії, Швеції, Великій Британії, Італії, Польщі, Індії). Таке стрімке поширення бактерій, здатних продукувати карбапенемази, безперечно, викликає занепокоєння наукової громадськості, тому що інфекції, викликані KPC-продукуючими патогенами, дуже важко, а в деяких випадках неможливо вилікувати за допомогою доступних на цей час протимікробних препаратів. Ці інфекції часто призводять до летальних наслідків [12, 19, 25].

Широко розповсюджені ізоляти *Salmonella enterica* серовару *Typhimurium* DT104 із множинною антибіотикорезистентністю (до пеніциліну, хлорамфеніколу, флорфеніколу, стрептоміцину, спектіноміцину, сульфаніламідів та тетрацикліну). Ця резистентність обумовлена наявністю п'яти генів *aadA2*, *sul1*, *floR*, *tetA(G)* та *blaP1* (варіант *blaPSE-1* чи *blaCARB-2*), що відповідають за резистентність відповідно до стрептоміцину та спектіноміцину, сульфаніламідів, хлорамфеніколу та флорфеніколу, тетрацикліну та в-лактамічних антибіотиків [17, 31, 33].

У всьому світі зростає циркуляція полірезистентних штамів *Acinetobacter baumannii*, що продукують ОХА-карбапенемази та метало-в-лактамази. Цей мікроорганізм усе частіше виступає в якості етіологічного аген-

та тяжких внутрішньолікарняних інфекцій, особливо у відділеннях інтенсивної терапії [13, 26].

Циркуляція штамів *E. coli*, що продукують в-лактамази розширеного спектра (БЛРС) та часто викликають тяжкі позалікарняні та внутрішньолікарняні інфекції, зростає як серед людей, так і серед тварин. Штами *E. coli*, що продукують БЛРС СТХ-М, виявлені із сирової курятини у Великій Британії [5, 30, 34].

Більш ніж 95% штамів *M. catarrhalis* резистентні до незахищених в-лактамінів, та менш ніж 5% — до макролідів та амоксициліну/клавуланату. Рівень резистентності гемофільної палички до незахищених в-лактамінів коливається від 10-15% (у Турції, Великій Британії, Італії) до 55-65% (в Японії, Тайвані, В'єтнамі) [6, 10, 16].

Резистентні до протимікробних препаратів мікроорганізми зустрічаються також і в зовнішньому середовищі (зокрема у стічних водах та водоймищах). На сьогоднішній день навколишнє середовище визнано резервуаром генів резистентності. Ці гени представлені як серед патогенних, так і серед непатогенних бактерій та потенційно можуть включатись у геном клінічно значимих мікроорганізмів. Наприклад, при скринінговому дослідженні 480 ізолятів *Streptomyces* з навколишнього середовища кожен зі штамів виявився резистентним до семи чи восьми протимікробних препаратів. Але більш загрозливим є факти вилучення з водопровідної води в Нью Делі бактерій (*Vibrio cholerae* та *Shigella boydii*), що несуть гени, відповідальні за синтез метало-в-лактамази NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1). Саме тому закордонні подорожі визнані фактором ризику стосовно отримання полірезистентних грамнегативних бактерій [10, 16, 35].

На сьогодні боротьба з інфекціями, спричиненими антибіотикорезистентними ГНБ, неможлива без розуміння механізмів виникнення резистентності. Захист бактерій від летальної дії протимікробних препаратів забезпечують наступні механізми: 1) зниження накопичення антибіотиків у клітині за рахунок зміни проникності зовнішньої мембрани, обмеження транспорту крізь внутрішню мембрану; 2) активний ефлюкс (виведення препарату з клітини); 3) пошкодження мішені антибіотичної дії в результаті мутацій або ензиматичних модифікацій; 4) ферментативне знешкодження антибіотика; 5) формування метаболічного «шунта». Співіснування декількох із вищезазначених механізмів може призводити до появи поліантибіотикорезистентності у мікроорганізмів [6, 9, 28].

МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ГНБ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП

Бета-лактами. Найбільш розповсюдженим механізмом стійкості бактерій до в-лактамів є їх ферментативна інактивація у результаті гідролізу в-лактаманного кільця ферментами в-лактамазами. На теперішній час описано більш ніж 200 ферментів, які відрізняються за субстратним профілем, локалізацією кодуєчих генів та чутливістю до інгібіторів в-лактамаз. Усі відомі в-лактамази поділено на чотири молекулярних класи. При цьому в-лактамази класів А, С і D відносяться до ферментів «серінового» типу (за амінокислотою, що знаходиться в активному центрі ферменту), а ферменти класу В відносяться до металоензимів (метало-в-лактамази), оскільки в якості коферменту містять атом цинку. До інгібіторів в-лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам) чутливі лише ферменти молекулярного класу А [5, 6, 9].

Серйозну медичну проблему представляють плазмідні БЛРС ГНБ, оскільки вказані ферменти здатні руйнувати цефалоспорини III-IV покоління. Резистентність ГНБ, обумовлена гіперпродукцією хромосомних в-лактамаз класу С, зазвичай формується при лікуванні тяжких нозокоміальних інфекцій цефалоспоринами III покоління. У таких випадках клінічну ефективність зберігають цефалоспорини IV покоління та карбапенеми. в-лактамази класу В розщеплюють карбапенеми та найчастіше зустрічаються серед *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*. До загрозливих тенденцій слід віднести мобілізацію генів, які кодують ензими, на плазміді, що сприяє їх широкому розповсюдженню [11-13, 25, 26, 34].

Наступний механізм пов'язаний зі зниженням проникності зовнішніх структур бактерій. Зовнішня мембрана ГНБ є перепорою для проникнення в-лактамів усередину клітини, а транспорт антибіотиків до мішеней відбувається крізь поринові канали. Повна або часткова втрата поринів призводить до зниження чутливості до в-лактамів. Вказаний механізм зустрічається практично в усіх ГНБ, зазвичай у поєднанні з іншими механізмами.

Ефлюкс-системи, що активно виводять в-лактами з мікробної клітини, також присутні у ГНБ. Наприклад, у *P. aeruginosa* є транспортні системи, що виводять ряд в-лактаманних антибіотиків, перш за все карбапенемів.

Модифікація мішені дії в-лактамів (пеніцилінзв'язуючий білок) серед ГНБ зустрі-

чається досить рідко. Певне значення цей механізм має для *H. influenzae* та *N. gonorrhoeae*.

Слід відзначити, що резистентність ГНБ до карбапенемів є наслідком поєднання декількох механізмів: синтез метало-в-лактамаз, інших в-лактамаз зі слабкою гідролізуючою активністю, зниження проникності зовнішніх структур, ефлюкс-системи та структурні зміни пеніцилінзв'язуючого білка [21, 23].

Аміноглікозиди. Основним механізмом стійкості до аміноглікозидів є їх ферментативна інактивація шляхом модифікації. Модифіковані молекули аміноглікозидів втрачають здатність зв'язуватись з рибосомами та подавляти синтез білка. Загальна кількість аміноглікозидомодифікуючих ферментів (АМФ) перевищує 50, кожний фермент характеризується унікальним субстратним профілем. Залежно від способу модифікації всі АМФ розподіляють на три групи: ААС — приєднують до аміноглікозидів молекулу оцтової кислоти, АРН — фосфорної кислоти, АНТ — молекулу нуклеотиду аденіну. Гени, які відповідають за синтез вищезазначених ферментів, зазвичай локалізуються на плазмідах, що призводить до швидкого міжвидового розповсюдження стійкості. На відміну від ГПБ серед ГНБ зустрічається велика кількість АМФ. При цьому наявність одночасно декількох генів АМФ та різноманітність субстратних профілів ферментів відповідає за різні комбінації стійкості до окремих антибіотиків.

Зниження проникності аміноглікозидів крізь зовнішню мембрану також є одним з механізмів розвитку резистентності. Із цим пов'язують низьку природну чутливість до аміноглікозидів деяких мікроорганізмів (наприклад, *B. ceracia*). Мутації, що призводять до зміни структури ліпополісахаридів у *E. coli* та *P. aeruginosa*, обумовлюють підвищення резистентності до аміноглікозидів. Слід зазначити, що транспорт вказаних протимікробних препаратів крізь цитоплазматичну мембрану пов'язаний із системами переносу електронів, які відсутні в анаеробів. Цим пояснюється природна резистентність до аміноглікозидів анаеробних бактерій, а також факультативних анаеробів за умов анаеробіозу.

Аміноглікозиди можуть також активно виводитись з мікробної клітини. Розповсюдження та клінічна значущість стійкості пов'язаної з модифікацією мішені дії аміноглікозидів (30S субодинаця рибосоми) незначні [6, 23, 35].

Хінолони/фторхінолони. Провідним механізмом стійкості до хінолонів/фторхіно-

лонів є модифікація мішеней їх дії — двох ферментів ДНК-гірази та топоізомерази IV, які беруть участь у реплікації ДНК. ДНК-гіраза складається з двох GyrA та двох GyrB субодиниць, топоізомераза IV — із субодиниць ParC і ParE (відповідні гени ферментів *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* локалізовані на бактеріальній хромосомі). Основним механізмом стійкості до хінолінів є зміна структури в результаті мутацій у відповідних генах та амінокислотних замін у молекулах ферментів. Хромосомні механізми резистентності ГНБ до хінолінів також включають активне виведення антибіотиків із клітини.

Найбільш значущі плазмідасоційовані механізми резистентності до хінолінів представлені ацетилюванням, ефлюксом та синтезом спеціального білка (Qnr), який захищає мішень від інгібіції.

Досить швидко стійкість формується серед штамів *P. aeruginosa*, що являється значною проблемою при лікуванні нозокоміальних інфекцій. У штамів з високим рівнем резистентності зазвичай виявляють мутації в генах обох ферментів у поєднанні з активним ефлюксом [6, 21, 23, 35].

Макроліди, кетоліди та лінкозаміни. Мішенню дії зазначених протимікробних препаратів є 50S субодиниця рибосоми бактерій. У більшості бактерій резистентність виникає в результаті метилювання 23S-субодиниці рРНК. Метилази широко розповсюджені серед ГНБ, оскільки синтез ферментів кодують більш ніж 20 генів (*erm* — erythromycin ribosome methylation), що асоційовані з мобільними генетичними елементами — транспозонами, які можуть локалізуватись як на плазмідах, так і на хромосомах. Перехресна резистентність до всіх макролідів та лінкозамінів також може формуватись у результаті мутацій у V домені 23S рРНК.

Активне виведення макролідів та лінкозамінів здійснюють декілька транспортних систем, серед яких головну роль відіграє система, яка кодується *mef*-геном. Вказаний ген розташований на хромосомах у складі кон'югативних елементів, що забезпечує швидке розповсюдження резистентності.

Інактивація вищезазначених протимікробних препаратів може реалізовуватись завдяки дії ферментів, що володіють широким субстратним профілем (наприклад, макролідфосфотрансферази *E. coli*), або тими, що знешкоджують дію тільки окремих антибіотиків

(ерітроміцинестерази, розповсюджені серед родини *Enterobacteriaceae*) [6, 23].

Тетрацикліни. Найбільш часто резистентність до вказаних препаратів пов'язана з активним виведенням антибіотиків із клітини. Детермінанти резистентності (*tetA* — *tetE* для ГНБ) зазвичай розташовані на плазмідах, що сприяє їх активному розповсюдженню. Одним із механізмів резистентності є синтез спеціальних протеїнів, що захищають рибосоми від дії протимікробних препаратів [21, 23].

Сульфаніламід та ко-тримоксазол є конкурентними інгібіторами дигідроптератсинтетаз та дигідрофолатредуктази відповідно. Стійкість до препаратів може формуватись за рахунок модифікації мішеней дії (мутацій у генах зазначених ферментів) [21, 23].

Хлорамфенікол. Ферментативна інактивація (ацетилювання) є головним механізмом стійкості до хлорамфеніколу. Гени хлорамфеніколацетильтрансфераз зазвичай локалізуються на плазмідах у складі транспозонів спільно з генами стійкості до інших протимікробних препаратів [23].

Поліміксини. Бактерицидна дія препаратів пов'язана з порушенням цілісності ліпополісахаридної бактеріальної мембрани. Причиною резистентності є модифікація ліпополісахаридів, зазвичай опосередкована *PmrA*/*PmrB* та *PhoP*/*PhoQ* двокомпонентними регуляторними системами, а також активне виведення препарату з клітин [17, 35].

Резистентності до протимікробних препаратів мікроорганізми можуть набувати у результаті горизонтального переносу генів резистентності (плазмідних генів або транспозонів), рекомбінації чужорідної ДНК у хромосому чи виникненні мутацій у різних локусах хромосоми. При цьому мутації в різних генах можуть призводити до виникнення одного фенотипу антибіотикорезистентності. Наприклад, резистентність до хінолінів визначається мутаціями генів, що кодують *gyrA*, *gyrB*, *parE*, *parC*, а також декількома іншими системами полірезистентності до антибіотиків. Тому мутаційна мінливість залежить від структури та кількості генів, виникнення мутацій в яких може спричинити появу резистентного бактеріального фенотипу [21, 23].

Доведено, що стресові фактори індуюють виникнення короткочасних загальних мутацій. Звичайні стресори, такі як брак поживних речовин, а також деякі протимікробні препарати, стимулюють мутагенез, що призводить до виникнення антибіотикорезистентності. Вста-

новлено, що голод та інші стресові фактори провокують виникнення у штамів *E. coli* ampD мутагенезу та, відповідно, і резистентності до β -лактамінів [20, 21, 23, 29].

Враховуючи те, що, як правило, антибіотикорезистентність необхідна бактеріям упродовж відносно нетривалого проміжку часу, найбільш ефективним для запобігання летальній дії антибіотиків є зміна експресії генів антибіотикорезистентності. Така регуляція представляє ефективний компроміс між енергозбереженням та пристосуванням до оточуючого середовища, що постійно змінюється [21, 23].

Відомо, що бактерії у складі біоплівки більш резистентні (у 100 чи навіть у 1000 разів) до протимікробних препаратів, ніж їх «планктонні» аналоги. При цьому загальновідомі механізми виникнення резистентності, такі як мутаційні зміни ферментів та мішеней, не відповідають за резистентність біоплівок. Доки не існує жодної гіпотези, яка повністю пояснює цей феномен. Цілком ймовірно, що екзополісахаридна субстанція, яка оточує бактерії у складі біоплівок, перешкоджає дифузії та доступу протимікробних препаратів до мікробних клітин. Окремі дослідники підтримують гіпотезу про те, що клітини біоплівок у відповідь на стрес повільно ростуть, що може деякою мірою пояснити резистентність. Кворум сенсинг також грає свою роль у забезпеченні стійкості бактерій до протимікробних препаратів. Установлено, що експресія деяких генів, які кодують ефлюкс помпу, більш виражена в клітинах біоплівок, ніж у «планктонних» бактерій. Зміна експресії генів у таких випадках сприяє виникненню специфічних для біоплівок фенотипів. Схоже, що різноманітні механізми резистентності в сукупності забезпечують підвищення загального рівня протимікробної стійкості, саме це дозволяє біоплівкам виживати за умов, коли вільно існуючі мікроорганізми гинуть [18, 36].

Детекція бактеріальної резистентності до протимікробних препаратів у лабораторних умовах є досить важким завданням, оскільки резистентність може бути «прихованою» (наявність генів резистентності без прояву характерного фенотипу). У Європі та США існують спеціальні установи (Інститут клінічних та лабораторних стандартів — CLSI, США, Європейський комітет з визначення антибіотикочутливості — EUCAST), які постійно переглядають критерії оцінки чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів з метою покращення виявлення резистентних популяцій та вдосконален-

ня дозування препаратів з використанням їх фармакокінетично-фармакодинамічних характеристик. В Україні бактеріологічні лабораторії при визначенні чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів для інтерпретації отриманих результатів користуються критеріями, визначеними в Наказі МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Для нашої країни зазначені критерії, на жаль, залишились незмінними з 2007 р., що призводить до дефектів виявлення резистентних популяцій та, відповідно, до неадекватної терапії інфекційних патологій [9, 10, 16, 35].

В останній час також описано багато мікроорганізмів з гетерорезистентністю до карбапенемів (з ростом колоній у зонах інгібіції при застосуванні диск-дифузійних методів та підтвердженням у профільному аналізі). Тому навіть при постійному перегляді критеріїв інтерпретації антибіотикорезистентності мікроорганізмів виявлення резистентності до карбапенемів залишається проблемою. При лікуванні інфекцій, викликаних ізолятами, які продукують кабапенемази, колістин, тігерцилін та фосфоміцин залишаються єдиною альтернативою. Однак кожен із цих препаратів має свої недоліки, пов'язані зі спектром дії чи недостатньою ефективністю [16].

Слід зазначити, що розробка та використання принципово нових протимікробних препаратів навряд вирішить проблему резистентності, тому що на розробку нового протимікробного препарату необхідно 10-15 років та сотні мільйонів доларів, а мікроорганізми здатні набути резистентності до нього лише за декілька років [35].

Існує прямий зв'язок між недоцільним використанням протимікробних препаратів та широким розповсюдженням поліантибіотикорезистентних бактерій, що є глобальною проблемою. Відомо, що лікарі первинної ланки медичної допомоги часто призначають протимікробні препарати, коли в них немає потреби. Крім того, оскільки в нашій країні антибактеріальні препарати можна свободо придбати без рецепта, більшість пересічних громадян часто приймають антибіотики навіть без призначення лікаря. Тонни протимікробних препаратів безконтрольно використовують у сільському господарстві з метою прискорення росту тварин. Багато із цих препаратів (макроліди, глікопептиди, тетрацикліни) використовують і для лікування людей. На сьогоднішній день у багатьох країнах світу проводять широ-

комасштабні кампанії з метою пояснення населенню всіх ризиків, пов'язаних з недоцільним використанням антибіотиків, та навчають людей відповідально відноситися до антибіотикотерапії. На жаль, Україна не входить до переліку цих держав [1-4, 8, 10, 14, 22].

Однією з найбільш серйозних проблем у лікуванні інфекційних захворювань у нашій країні є також неефективність загальнонаціональної програми моніторингу чутливості збудників до протимікробних препаратів та системи епідеміологічного нагляду за нозокоміальними інфекціями.

В Україні вкрай необхідно впровадити нагляд за призначенням протимікробних препаратів, який повинен включати не тільки систему емпіричних правил та рекомендацій. Важливим є інтерналізація принципів раціональної антибіотикотерапії, а також індивідуальний підхід до окремих випадків, коли необхідно знехтувати емпіричними правилами. Тому установи охорони здоров'я потребують постійного оновлення інформації на національному та регіональних рівнях щодо антибіотикотерапії, з окресленням основних принципів мікробіології для найкращого розуміння зв'язку між призначенням антибіотиків, розвитком резистентності та превалюванням внутрішньолікарняних інфекцій. Розумне призначення антибіотиків дозволить не тільки попередити появу резистентності серед бактерій, а й знизити кількість випадків *Clostridium difficile* — асоційованих захворювань [1-4, 6, 8, 16, 22].

ВИСНОВКИ

Таким чином, формування антибактеріальної резистентності — природна здатність бактерій. Тому повне попередження та елімінація стійкості до протимікробних препаратів неможливі. Стратегія боротьби з резистентністю передбачає розірвання порочного кола: наявність інфекції → прийом антибіотиків → формування резистентності → трансформація чутливого до препарату штаму збудника в резистентний. Цієї мети можна досягнути при проведенні на державному рівні комплексу заходів, спрямованих на попередження розвитку інфекційного процесу, підвищення ефективності діагностики та лікування патології, профілактику розповсюдження інфекції, покращення виявлення бактеріальної резистентності в лабораторних умовах (включаючи оновлення даних щодо інтерпретації лабораторних тестів визначення

чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів), постійний моніторинг антибіотикорезистентності циркулюючих у країні, регіоні, лікувальному закладі мікроорганізмів та оптимізацію застосування антибіотиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Рациональная антибиотикотерапия — тема, никогда не теряющая своей актуальности / И.Г.Березняков // Здоров'я України — 2008. — №6. — С. 14.
2. Козлов Р.С. Пути оптимизации антибиотикотерапии на современном этапе / Р.С.Козлов // Здоров'я України. — 2008. — №7. — С. 39.
3. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» / Р.С.Козлов // КМАХ. — 2010. — №4. — С. 284-294.
4. Мостовой Ю.М. Антибактериальная терапия: от Флеминга до наших дней / Ю.М.Мостовой // Здоров'я України. — 2008. — №12 — С. 40-41.
5. Покас О.В. Поширення в-лактамаз розширеного спектру дії середножіннорезистентних до антибіотиків ентеробактерій / О.В.Покас, М.М.Лоскутова, І.Ф.Барицька // Лабораторна діагностика. — 2012. — №1. — С. 22-27.
6. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І.Фещенко, М.І.Гуменюк, О.С.Денисов // Український хімотерапевтичний журнал. — 2010. — №1. — 2 (23). — С. 4-10.
7. Чернявский В.И. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии нозокомиальных инфекций и проблемы антибиотикорезистентности [Электронный ресурс] / В.И.Чернявский, С.В.Бирюкова, Е.И.Гришина / Анналы Мечниковского института. — 2010. — №4. — С. 5-13. — Режим доступу: <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/AMI/2010/10cvingb.pdf>
8. Юдина Л.В. Принципы разумного применения антибиотиков / Л.В.Юдина // Здоров'я України. — 2011. — №3 (256). — С. 43.
9. Adhikari N. A brewing public health crisis: antibiotic resistance / N.Adhikari // Journal of Institute of Medicine. — 2009. — Vol. 31. — №3. — P. 1-2.
10. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies / P.A.Hunter, S.Dawson, G.L.French [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2010. — Vol. 65. — №1. — P. 3-17.
11. Carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* of sequence type 92 or its single-locus variants with a G428T substitution in zone 2 of the rpoB gene / Y.Lee, J.Lee, S.H.Jeong [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2011. — Vol. 66. — P. 66-72.
12. Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella oxytoca* Harboring Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase KPC-2 / H.Yigit, A.M.Queenan, J.K.Rasheed, J.W.Biddle [et

- al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2003. — Vol. 47. — №12. — P. 3881-3889.
13. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy / S.D'Arezzo, L.Principe, A.Capone, N.Petrosillo [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 54-61.
 14. Charani E. Antibiotic stewardship programmes — what's missing? / E.Charani, J.Cooke, A.Holmes // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2010. — Vol. 65. — P. 2275-2277.
 15. Decreased Prevalence of Virulence Factors among Ciprofloxacin-Resistant Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates / S.J.Drews, S.M.Poutanen, T.Mazzulli, A.J.McGeer [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2005. — Vol. 43. — №8. — P. 4218-4220.
 16. Holmes N.E. The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger / N.E.Holmes, B.P.Howden // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. — 2011. — Vol. 9. — №6. — P. 645-648.
 17. Horiyama T. Roles of *Salmonella* multidrug efflux pumps in tigecycline resistance / T.Horiyama, E.Nikaido, A.Yamaguchi, K.Nishino // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 105-110.
 18. Increased Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* in Mature Biofilms / A.Ito, A.Taniuchi, T.May, K.Kawata [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2009. — Vol. 75. — №12. — P. 4093-4100.
 19. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain / J.A.Lopez, A.Correa, S.Navon-Venezia, A.L. Correa [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2011. — Vol. 17. — №1. — P. 52-56.
 20. Laubacher M.E. The Rcs Phosphorelay Is a Cell Envelope Stress Response Activated by Peptidoglycan Stress and Contributes to Intrinsic Antibiotic Resistance / M.E.Laubacher, S.E.Ades // *Journal of Bacteriology*. — 2008. — Vol. 190. — №6. — P. 2065-2074.
 21. Martinez J.L. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance / J.L.Martinez, F.Baquero // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2000. — Vol. 44. — №7. — P. 1771-1777.
 22. McNulty C. A. Optimizing antibiotic prescribing in primary care settings in the UK: findings of a BSAC multi-disciplinary workshop 2009 / C.A.McNulty, N.A.Francis // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2010. — Vol. 65. — P. 2278-2284.
 23. Modes and Modulations of Antibiotic Resistance Gene Expression / F.Depardieu, I.Podglajen, R.Leclercq, E.Collatz [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2007. — Vol. 20. — №1. — P. 79-114.
 24. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998–2007) / M.Cuttelod, L.Senn, V.Terletskiy, I.Nahimana [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2011. — Vol. 17. — P. 57-62.
 25. Naas T. Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* Iso- late from France / T.Naas, P.Nordmann, G.Vedel, C.Poyart // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2005. — Vol. 49. — №10. — P. 4423-4424.
 26. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? / F.Grosso, K.R.Carvalho, S.Quinteira, A.Ramos [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 62-65.
 27. Pallett A. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria / A.Pallett, K.Hand // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2010. — Vol. 65. — №3. — P. 25-33.
 28. Peleg A.Y. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria / A.Y.Peleg, D.C.Hooper // *The New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 362. — P. 1804-4813.
 29. Petrosino J.F. Stress-Induced β -Lactam Antibiotic Resistance Mutation and Sequences of Stationary-Phase Mutations in the *Escherichia coli* Chromosome / J.F.Petrosino, R.S.Galhardo, L.D.Morales, S.M.Rosenberg // *Journal of Bacteriology*. — 2009. — Vol. 191. — №19. — P. 5881-5889.
 30. Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum β -lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009 / L.P.Randall, C.Clouting, R.A.Horton, N.G.Coldham, [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 86-95.
 31. Randall L.P. Multiple Antibiotic Resistance (*mar*) Locus in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104 / L.P.Randall, M.J.Woodward // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2001. — Vol. 67. — №3. — P. 1190-1197.
 32. Rogers B.A. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain / B.A.Rogers, H.E.Sidjabat, D.L.Paterson // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 1-14.
 33. The Genomic Island SGI1, Containing the Multiple Antibiotic Resistance Region of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104 or Variants of It, Is Widely Distributed in Other *S. enterica* Serovars / R.S.Levings, D.Lightfoot, S.R.Partridge, R.M.Hall [et al.] // *Journal of Bacteriology*. — 2005. — Vol. 187. — №13. — P. 4401-4409.
 34. Trends in production of extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals / H.Rodriguez-Villalobos, P.Bogaerts, C.Berhin, C.Bauraing [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 37-47.
 35. Will new antimicrobials overcome resistance among Gram-negatives? / M. Bassetti, F. Ginocchio, M. Mikhalska, L. [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. — 2011. — Vol. 9. — №10. — P. 909-922.
 36. Zhang Li Involvement of a Novel Efflux System in Biofilm-Specific Resistance to Antibiotics / Li Zhang, Thien-Fah Mah // *Journal of Bacteriology*. — 2008. — Vol. 190. — №13. — P. 4447-4452.

Т.А.Рыжкова. Проблема антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий. Харьков, Украина.

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, антибиотикорезистентность микроорганизмов, противомикробные препараты.

В статье охарактеризовано современное состояние проблемы распространения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями. Описаны механизмы развития резистентности грамотрицательных бактерий к основным группам противомикробных препаратов. Приведены вероятные причины значительно большей резистентности биопленок к антибиотикам по сравнению с «планктонными» микроорганизмами. Определены основные трудности в борьбе против возникновения и быстрого распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Отмечено, что разработка и использование новых противомикробных препаратов вряд ли решит проблему резистентности, а инфекционный контроль и оптимизация использования уже существующих препаратов остаются наилучшей стратегией для снижения распространения резистентных штаммов микроорганизмов.

T.A.Ryzhkova. The problem of antibiotic resistance among gram-negatives. Kharkiv, Ukraine.

Key words: gram-negative bacteria, antibiotic resistance, antimicrobial agents.

The modern state of the problem of spread of infections caused by drug resistant gram-negatives is described in the article. The mechanisms of gram-negative bacteria resistance to main classes of antimicrobials are shown. The probable causes of biofilm bacteria much greater resistance to antibiotics than their planktonic (free-living) counterparts are revealed. The main obstacles in the struggle against resistant strains appearance and their wide spread are determined. It is noted, that new antibiotic drugs development can't solve the problem of antibiotic resistance. Therefore, infection control and optimization in the use of already existing drugs are still the most effective approaches to reduce the spread of resistant bacteria strains.

Надійшла до редакції 04.07.2012 р.