

© Бильченко А. В., Чуб О. И., 2014

УДК: 616.61 – 002.3 – 085.33 + 615.015.8

А. В. БИЛЬЧЕНКО, О. И. ЧУБ

**ПЛАЗМИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ  
МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ**

O. V. BILCHENKO, O. I. CHUB

**PLASMID-INDUCED MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE  
IN URINARY TRACT INFECTIONS**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы, возбудители, резистентность, антибиотики, плазмиды.

**Key words:** urinary tract infections, pathogens, resistance, antibiotics, plasmids.

**Резюме.** В представленном обзоре рассмотрены механизмы формирования резистентности к антибактериальной терапии, индуцированные плазмидами и связанные с выработкой генов устойчивости.

**Summary.** In the present review considers the mechanisms of resistance induced by plasmids and associated with development of resistance genes.

Инфекции мочевой системы (ИМС) по распространенности занимают второе место после инфекций верхних дыхательных путей [1]. В Украине, среди всех причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), хронический пиелонефрит (ХП) занимает второе место [2, 3]. «Эмпирическая» антибактериальная терапия продолжает оставаться основой лечения больных с инфекциями мочевой системы [1]. В последние годы снижается эффективность «эмпирической» антибактериальной терапии, связанная с быстрым глобальным увеличением распространенности резистентности Грамм-отрицательных патогенов [7].

Резистентность бактерий к  $\beta$ -лактамам обусловлена, в первую очередь, выработкой  $\beta$ -лактамаз, в том числе расширенного спектра, плазмид-индуцированной выработкой цефаминаз и карбапенемаз, часто в сочетании со сниженной проницаемостью для антибиотиков клеточных мембран бактерий. Описано большое количество ферментов, кодируемых хромосомными генами или генами, переносимыми подвижными элементами, такими как плазмиды и транспозоны. Выработка  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (extended spectrum  $\beta$ -lactamases

– ESBL) бактериями, такими как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, является основной проблемой в развитии резистентности к бактериальным инфекциям [17]. Наиболее часто инфекции, вызванные ESBL-продуцирующими патогенами, выявляются у больных, принимавших недавно антибиотики широкого спектра действия, особенно цефалоспорины 3-го поколения и фторхинолоны. Также факторами риска являются пожилой возраст больных (старше 60 лет), тяжелые сопутствующие заболевания, недавние госпитализации и инвазивные процедуры [9].

$\beta$ -лактамазы расширенного спектра ( $\beta$ ЛРС) состоят из трех основных генетических групп: TEM, SHV и CTX-M типов. Вначале  $\beta$ ЛРС начинают вырабатываться в результате точечных мутаций генов, кодирующих классические TEM и SHV  $\beta$ -лактамазы, вследствие чего расширяется спектр активности ферментов. Однако, в течение последнего десятилетия значительно увеличилось количество негоспитальных инфекций, вызванных штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими ESBL, кодируемыми генами CTX-M, в том числе CTX-M-15, опосредующим мульти-резистентность к антибактериальным препаратам (АБП) [37]. Также часто выявляются штаммы *Klebsiella pneumoniae* TEM или SHV типов, продуцирующие ESBL.

Распространение ESBL генов ассоциируется с различными мобильными генетическими элементами. Быстрое распространение ESBL генов CTX-M типа связано с очень сложными генетическими структурами, включающими

**Чуб Ольга Игоревна**  
o.chub@mail.ru

ESBL гени и мобильные элементы, найденные в различных плазидах, переносящих гены резистентности к антибиотикам [6].

Среди ESBL-продуцирующих организмов наиболее распространена выработка CTX-M-типа  $\beta$ -лактамаз, особенно фермента CTX-M-15. По данным крупных исследований CTX-M ферменты составляют около 65% всех  $\beta$ -лактамаз [14].

Наибольшей активностью, среди  $\beta$ -лактамаз, обладают карбапенемазы в отношении большинства  $\beta$ -лактамовых антибиотиков за редким исключением. Основным фактором, способствовавшим выработке карбапенемаз было широкое применение карбапенемов во всем мире, как для эмпирической, так и целенаправленной терапии тяжелых инфекций. Большое количество исследований демонстрируют быстрое распространение карбапенемаз-продуцирующих штаммов в США, Европе, Азии и Южной Америке [20, 34]. На основании молекулярной структуры карбапенемазы делятся на А, В, и D классы  $\beta$ -лактамазных ферментов [24]. Плазмид-индуцированные карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (KPCs), в настоящее время, являются наиболее распространенными, при этом их особенно сложно определять микробиологическим лабораториям [18].

Другими клинически важными карбапенемазами являются металло- $\beta$ -лактамазы и оксациллин-гидролизующие карбапенемазы. В последнее время увеличивается распространенность таких карбапенемаз, как IMP и VIM металло- $\beta$ -лактамаз. Некоторые карбапенемазы представляют особую опасность в распространении резистентности к антибиотикам. Так, быстрое глобальное распространение новых типов резистентности связано с новым видом плазмид-индуцированных карбапенемаз - Нью Дели метало- $\beta$ -лактамаза (NDM). Комбинация человеческих факторов (субоптимальное применение антибиотиков и контроль инфекций, миграция) и бактериальных факторов (госпитальные клоны, персистенция в окружающей среде и горизонтальный перенос генов) способствовали молниеносному глобальному распространению blaNDM. Распространение NDM имеет сложную эпидемиологию, включающую распространение различных NDM-положительных бактерий и передачу между бактериями и штаммами плазмид-содержащих blaNDM. В результате, bla NDM выявлены у большого количества Грамм-негативных бактерий, особенно у *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter spp.*. Распространение NDM показывает, что резистентность к антибиотикам является социальной проблемой пересекающей национальные границы и требующей международного сотрудничества для контроля над ними [39].

В отличие от плазмид-индуцированных ESBL ферментов, AmpC  $\beta$ -лактамазы, выявленные у штаммов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Pseudomonas aeruginosa*, имеют хромосомную кодировку [10]. Хотя хромосомные AmpC ферменты обычно плохо представлены у штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella*, плазмид-индуцированные AmpC ферменты могут вызывать резистентность к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, подобную той, которая наблюдается у штаммов *Enterobacter*. Реже ESBL ферменты кодируются генами PER-1, VEB-1, and BES-1 [15]. В отличие от ESBL ферментов, которые в основном продуцируются бактериями группы *Enterobacteriaceae*, оксациллин-гидролизующие ферменты были получены от штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, хотя некоторые из них обладали ESBL фенотипом. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* продуцирующие  $\beta$ -лактамазы, могут одновременно обладать другими механизмами резистентности, такими как аминогликозид-модифицирующими ферменты, *efflux* помпы, и различные модификации целевых участков [40].

Плазмиды представляют наиболее трудную проблему в распространении резистентности к антибиотикам, способствуя распространению механизмов резистентности вследствие горизонтального переноса генов между бактериями, ответственных за одновременную резистентность к большому количеству антибиотиков [5].

Препаратами первого ряда в эмпирической терапии инфекций мочевой системы остаются фторхинолоны, однако, при инфекциях, вызванных ESBL-продуцирующими бактериями высокая частота перекрестной резистентности ограничивает применение как фторхинолонов, так и аминогликозидов. Высокая эффективность фторхинолонов определяет широкое их применение в лечении инфекций мочевой системы и соответственно ведет к стабильному увеличению резистентности к ним возбудителей во всем мире. Резистентность к фторхинолонам возникает в результате мутаций в хромосомных генах, которые кодируют субъединицы ДНК гиразы (*gyrA*, *gyrB*) и топоизомеразы IV (*parC* и *parE*) (так называемый механизм «изменения мишени действия»); в генах, которые регулируют экспрессию *efflux pumps* цитоплазматической мембраны и в генах, кодирующих протеины, которые формируют диффузионные каналы (*diffusion channels*) внешней мембраны клетки («изменение механизма проникновения»). Бактерии способны увеличивать активность неспецифической системы выброса (*efflux*), которая предотвращает накопление фторхинолонов до эффективной внутриклеточной концентрации путем активного выброса препарата через мембрану бактерии. Мульти-препаратная *efflux* система AcrA-AcrB-TolC является основной

системой для фторхинолонов у *Escherichia coli*, и может быть главным механизмом резистентности к фторхинолонам у *Salmonella*. Полагают, что *efflux* система приводит к низкому уровню резистентности к фторхинолонам и становится клинически значимой только при комбинации с мутацией генов целевых ферментов или изменений в мембране бактерии [8]. В настоящее время известны следующие плазмид-индуцированные механизмы резистентности к фторхинолонам: протеины Qnr, аминогликозид ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr и *efflux pump* QepA и OqxAB [29].

Способность ESBL-продуцирующих организмов быть одновременно резистентными к другим классам антибиотиков значительно ограничивает выбор препаратов, которые могут применяться для лечения вызванных ими инфекций. Гены, кодирующие ESBL ферменты располагаются на больших плазидах, которые могут переносить также гены резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам и триметоприм-сульфаметоксазолу [27].

В результате быстрого роста резистентности Грамм-негативных бактерий, существующая в мире программа синтеза антибактериальных препаратов не обеспечит терапевтические потребности на ближайшие 10-20 лет [4]. Карбапенемы рассматриваются в качестве препаратов выбора в лечении инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими организмами. Данное положение не проверялось в рандомизированных контролируемых исследованиях, и основывается на ретроспективных исследованиях и описаниях клинических случаев. Так, по данным небольших исследований, у больных с бактериемией, вызванной ESBL-продуцирующей *Klebsiella pneumoniae*, применение карбапенемов было независимым предиктором меньшей смертности по сравнению с применением других антибиотиков, к которым возбудитель демонстрировал чувствительность *in vitro* [21]. Вследствие этого, в лечении инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими ESBLs, карбапенемы вытесняют цефепим, который демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию в отношении CTX-M продуцирующих *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli* [35]. Кроме того, ряд исследований показал, что цефалоспорины, включая цефамидин и цефепим, демонстрировали худшие клинические результаты по сравнению с карбапенемами, несмотря на одинаковую чувствительность возбудителей *in vitro*.

Увеличение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) к карбапенемам, даже в пределах допустимых значений, вызывает подозрение на наличие карбапенем-резистентных штаммов, которые, как правило, одновременно

резистентны и к аминогликозидами и фторхинолонам [17]. *Klebsiella pneumoniae* является своеобразным «коллектором» плазмид, содержащих карбапенемазы. Терапия инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими карбапенемазы крайне сложна. Частота клинической неэффективности, колеблется, по данным системного мета-анализа небольших исследований, от 8,4 до 50%, при этом наименьшую частоту неэффективности (8,4%) демонстрировал режим комбинированной терапии с применением более чем 2 антибиотиков, одним из которых был карбапенем [36].

Поскольку антибактериальная эффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков зависит от времени, в течение которого их концентрация превышает МИК, одним из возможных путей преодоления резистентности ESBL-продуцирующих штаммов может быть изменение режима дозирования препаратов. Использование рациональной фармакокинетики существующих препаратов позволяет повысить клиническую эффективность и улучшить фармако-экономические показатели антибиотико-терапии. Данный подход поддерживается всеми новыми клиническими рекомендациями [23]. Особую сложность представляет терапия инфекций, вызванных штаммами, продуцирующими NDM. При серьезных инфекциях рекомендована комбинированная антибактериальная терапия с использованием полимиксина, хотя к полимиксину наблюдается быстрое нарастание резистентности [39].

В ряде исследований фторхинолоны уступали в клинической эффективности карбапенемам, при этом наблюдалось также снижение чувствительности выделенных штаммов к фторхинолонам [12].

В исследовании ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), проведенном в 9 европейских странах и Бразилии, было показано, что уровень резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам в Бразилии, Испании, Италии и России составляет не менее 10%, в Польше 6,7%, во Франции 1,7%. В Великобритании, в течение 13 лет, отмечен рост резистентности к фторхинолонам у штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*), который увеличивался от <2% в 1996 до >20% в 2009 г. [33]. Аналогичная тенденция отмечена в США, где уровни резистентности к фторхинолонам в штаммах, выделенных от амбулаторных пациентов с ИМС, увеличились от 3% в 2000 году до 17,1% в 2010 году [32]. По данным исследования, проведенного в 11 институтах в Корее резистентность штаммов *Escherichia coli* к ципрофлоксацину превысила 30%, что делает невозможным его применение для эмпирической терапии [16].

Следует с осторожностью применять аминокликозиды и фторхинолоны и тщательно мониторировать клинический результат при серьезных инфекциях, вызванных ESBL-продуцирующими бактериями, даже при подтвержденной чувствительности *in vitro* [17].

Очевидным решением проблемы резистентности штаммов, продуцирующих ESBL, может быть использование антибиотиков, защищенных ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, такими как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Наибольшую эффективность *in vitro* демонстрировал тазобактам, вследствие чего стал широко применяться пиперациллин-тазобактам для лечения инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими ESBL [26], в том числе при бактериемии, несмотря на существовавшие вначале рекомендации избегать в данной ситуации его применения. Значительное увеличение использования пиперациллин-тазобактама за последние 10 лет, не привело к существенному росту частоты выявляемости резистентных к пиперациллин-тазобактаму штаммов, однако отмечается повышение МИК в отношении ESBL-продуцирующих штаммов. В тоже время амоксициллин-клавуланат демонстрирует стабильность МИК в отношении ESBL-продуцирующих штаммов. Авторы исследований связывают рост МИК пиперациллин-тазобактама с механизмами резистентности не зависящими от выработки  $\beta$ -лактамаз [19, 22]. Небольшие исследования подтверждают, что клиническая эффективность амоксициллина с клавулановой кислотой в лечении больных с циститом, вызванным ESBL-продуцирующими штаммами, составляет до 93% при высокой чувствительности *in vitro* и 56% среди штаммов с умеренной чувствительностью и резистентных *in vitro*, что позволяет успешно использовать амоксициллин с клавулановой кислотой для эмпирической терапии циститов вызванных ESBL-продуцирующими штаммами [31].

Исследования *in vitro* показали высокую активность фосфомицина в отношении ESBL-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, что вызвало новую волну интереса к фосфомицину у клиницистов при ИМС, вызванных мульти-резистентными штаммами [13]. Была показана высокая *in vitro* активность фосфомицина в отношении КРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae*, достигавшая 93% в целом и 87% в группе штаммов не чувствительных к тигециклину и/или колистину. По данным многоцентрового обсервационного исследования, фосфомицин был эффективен в лечении тяжелых инфекций, вызванных мульти-резистентными и панрезистентными карбапенемаз-продуцирующими штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [30].

Также высокую чувствительность *in vitro* карбапенемаз-продуцирующие штаммы демонстрировали к тигециклину, в связи с чем, прогнозировалась его высокая клиническая эффективность. Однако, клинические исследования показали быстрое нарастание резистентности к тигециклину в ходе терапии, что поставило под сомнение возможность его использования при инфекциях вызванных карбапенемаз-продуцирующими штаммами и вызвало необходимость тщательного мониторинга чувствительности возбудителя к тигециклину в ходе терапии [11].

*Escherichia coli* остается наиболее частым возбудителем ИМС. Внекишечная патогенная *Escherichia coli* стала важным объектом резистентности к антибиотикам в течение последних 10 лет, особенно к цефалоспорином и фторхинолонам. Среди штаммов *Escherichia coli*, в последнее время, увеличивается количество, продуцирующих «новые  $\beta$ -лактамазы» включающие плазмид-индуцированные AmpC  $\beta$ -лактамазы (СМУ),  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (CTX-M) и карбапенемазы (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза и OXA-48) [28].

В 2008 году, Европейской Объединенной Референтной Лабораторией по Антибактериальной Резистентности (EURL-AR) инициировано исследование во всех Национальных Референтных Лабораториях по Антибактериальной Резистентности с целью сбора ретроспективной информации о плазмид-индуцированной резистентности штаммов *Salmonella* и *Escherichia coli* и выявления генов ответственных за неё [38].

Таким образом, плазмид-индуцированная резистентность возбудителей становится одной из основных проблем в лечении инфекций мочевой системы, требующей тщательного изучения и поиска возможных путей ее преодоления.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Колесник М.О. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь, [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – №2 (34). – С. 53-77.
2. Колесник М.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк «та ін.» // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – №4(32). – С. 3-11.
3. Колесник М.О. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2010 / М.О. Колесник, Н.І. Козлюк, Г.С. Владзієвська, М.В. Кулизький // Державна установа «Інститут нефрології АМН України». – Київ. – 2011. – С. 10-22.

4. *Boucher HW*. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS // *Clin Infect Dis*. – 2009. – №48. – P.1-12.
5. *Carattoli A*. Plasmids and the spread of resistance / A. Carattoli // *Int J Med Microbiol*. – 2013. – № 303(6-7). – P. 298-304.
6. *Chong Y*. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* / Chong Y, Ito Y, Kamimura T // *Infect Genet Evol*. – 2011. – № 11(7). – P.1499-1504.
7. *Curcio D*. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Are you Ready for the Challenge? / D.Curcio // *Curr Clin Pharmacol*. – 2013. – № 12. [Epub ahead of print].
8. *Dalhoff A*. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use / A. Dalhoff // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. – 2012. – № ID 976273. – P. 1-37.
9. *D'Andrea MM*. CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: a successful story of antibiotic resistance / D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L [et al.] // *Int J Med Microbiol*. – 2013. – № 303(6-7). – P. 305-317.
10. *Datta P*. Epidemiology of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Production in *Proteus mirabilis* / Datta P, Gupta V, Arora S [et al.] // *Jpn J Infect Dis*. – 2014. – № 67(1). – P. 44-46.
11. *Denys GA*. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected in the USA between 2005 and 2011 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) / Denys GA, Callister SM, Dowzicky MJ // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2013. – № 5. – P. 12-24.
12. *Endimiani A*. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin / Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2004. – №38. – P. 243-251.
13. *Gardiner BJ*. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? / Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2014. – № 58(4). – P. 101-105.
14. *Gibold L*. Four-year epidemiological study of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a French teaching hospital / Gibold L, Robin F, Tan RN [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2014. – № 20(1). – P. 20-26.
15. *Gupta K*. Management of Urinary Tract Infections From Multidrug-Resistant Organisms / Gupta K, Bhadelia N // *Infect Dis Clin North Am*. – 2014. – № 28(1). – P. 49-59.
16. *Huh K*. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID) / Huh K, Kim J, Cho SY [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2013. – № 76(4). – P. 477-482.
17. *Kanj SS*. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / Kanj SS, Kanafani ZA // *Mayo Clin Proc*. – 2011.- № 86(3). – P. 250-259.
18. *Kruse EB*. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Laboratory Detection and Infection Control Practices / Kruse EB, Aurbach U, Wisplinghoff H // *Curr Infect Dis Rep*. – 2013. – № 12. [Epub ahead of print].
19. *Lee J*. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates / Lee J, Oh CE, Choi EH // *Int J Infect Dis*. – 2013.- № 17(8). – P. 638-643.
20. *Li W*. Increasing Occurrence of Antimicrobial-Resistant Hypervirulent (Hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China / Li W, Sun G, Yu Y [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2014. – № 58(2). – P. 225-232.
21. *Lim CL*. Evaluation of Ertapenem use with impact assessment on extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production and gram-negative resistance in Singapore General Hospital (SGH) / Lim CL, Lee W, Lee AL [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2013. – № 6. – P. 513-523.
22. *López-Cerero L*. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates / López-Cerero L, Picón E, Morillo C [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2010. – № 16(2). – P. 132-136.
23. *Macvane SH*. Prolonging  $\beta$ -lactam infusion: A review of the rationale and evidence, and guidance for implementation / Macvane SH, Kuti JL, Nicolau DP // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – № 43(2). – P. 105-113.
24. *Munoz-Price LS*. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA [et al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2013. – № 13(9). – P. 785-796.
25. *Page MG*. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: structure and kinetic mechanism / Page MG // *Clin Microbiol Infect*. – 2008. – № 14 (suppl 1). – P. 63-74.
26. *Peterson LR*. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam / Peterson LR // *Clin Microbiol Infect*. – 2008. – № 14 (suppl 1). – P. 181-184.
27. *Pitout JD*. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern / Pitout JD, Laupland KB // *Lancet Infect Dis*. – 2008. – №8. – P. 159-166.
28. *Pitout JD*. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment / Pitout J // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2012. – № 10(10). – P. 1165-1176.

29. *Poirel L.* Plasmid-mediated quinolone-resistance; interactions between human, animal and environmental ecologies / L. Poirel, V. Cattoir, P. Nordmann // *Frontiers in Microbiology*. – 2012. – №3(24). – P. 1–7.
30. *Pontikis K.* Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria / Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – № 43(1). – P. 52-59.
31. *Rodriguez-Bano J.* Community infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* / Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2008.- №168. – P. 1897-1902.
32. *Sanchez GV.* In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* among U.S. outpatients from 2000 to 2010 / G.V. Sanchez, R.N. Master, J.A. Karlowsky // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – №56. – P. 2181-2183.
33. *Schito G. C.* The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito, K. G. Naber, H. Botto [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2009. – №5. – P. 407-413.
34. *Schwaber MJ.* An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae / Schwaber MJ, Carmeli Y // *Clin Infect Dis*. – 2014.- № 6. – P. 123-125.
35. *Tan TY.* CTX-M and AmpC Beta-lactamases Contributing to Increased Prevalence of Ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* in Changi General Hospital, Singapore / Tan TY, Ng LS, He J [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2010. – №13(2). – P. 210-213.
36. *Tzouvelekis L.S.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions / Tzouvelekis L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M. // *Clin Microbiol Rev*. – 2012. – №25(4). – P. 682-707.
37. *Valenza G.* Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community / Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2014. – № 58(2). – P. 1228-1230.
38. *Veldman K.* International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries / Veldman K, Cavaco LM, Mevius D [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2011.- № 66(6). – P. 1278-1286.
39. *Wailan AM.* The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem / Wailan AM, Paterson DL // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2014. - № 12(1). – P. 91-115.
40. *Wolska K.* Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics / Wolska K, Kot B, Piechota M [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2013. - №16. – P. 1300-1311.

Надійшла до редакції 20.02.2014

Прийнята до друку 08.05.2014