

**А.Г. Салманов, О.М. Вернер**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України: результати багатоцентрового дослідження (2011—2015 рр.)

**Мета роботи** — вивчити антибіотикорезистентність клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених у пацієнтів, госпіталізованих у хірургічні стаціонари у різних регіонах України.

**Матеріали і методи.** Досліджено 279 620 клінічних штамів *P. aeruginosa*, виділених від пацієнтів, госпіталізованих у 2011—2015 рр. у хірургічні відділення 42 багатопрофільних стаціонарів у 24 областях України, а також у м. Києві. Вивчено чутливість штамів *P. aeruginosa* до 36 антибіотиків (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін, оксацилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, цефазолін, цефалексин, цефуросим, цефоперазон, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефепім, іміпенем, меропенем, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, тетрациклін, доксициклін, ванкоміцин, рифампіцин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, гатифлоксацин, цiproфлоксацин, пefлоксацин, норфлоксацин) відповідно до рекомендацій Національного комітету США з клінічних лабораторних стандартів.

**Результати та обговорення.** У хірургічних стаціонарах України 39,6 % штамів *P. aeruginosa* виявили резистентність до всіх досліджених антибіотиків. Найактивнішими щодо штамів *P. aeruginosa* були меропенем, тобраміцин, іміпенем та левофлоксацин. Високий рівень резистентності спостерігали до пеніциліну (66,6 %), еритроміцину (60,3 %), рифампіцину (58,2 %), тетрацикліну (56,8 %), азитроміцину (54,6 %), амоксициліну (53,8 %), цефалексину (52,4 %), ампіциліну/сульбактаму (51,2 %), кларитроміцину (51,0 %) та пefлоксацину (50,4 %).

**Висновки.** Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* в досліджених стаціонарах є серйозною терапевтичною та епідеміологічною проблемою. Найбільшою активністю до нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* характеризуються іміпенем та меропенем. З огляду на постійні зміни рівня резистентності нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* в регіонах України необхідно у кожному стаціонарі здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до дії антибіотиків і на підставі отриманих даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків. Тактику використання антибіотиків у кожному хірургічному стаціонарі слід визначати залежно від локальних даних резистентності до протимікробних препаратів. Необхідно організувати систему епідеміологічного нагляду за мікробною резистентністю на локальному, регіональному та національному рівнях.

**Ключові слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, хірургія, нозокоміальні інфекції, антибіотики, антибіотикорезистентність.

**Посилання:** Салманов А.Г., Вернер О.М. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України: результати багатоцентрового дослідження (2011—2015 рр.) // *Міжнародний журнал антибіотики та пробіотики*. – 2017. – № 1 (1). – С. 49–63.

## ВСТУП

Однією з причин зниження ефективності лікування хворих та заходів боротьби з нозокоміальними гнійно-запальними інфекціями в хірургії є антимікробна резистентність їх збудників [1—6]. Серед них найбільш поширеним в Україні [1—3], США [4], країнах Європи [5] та Азії [6] є *Pseudomonas aeruginosa*.

Останнім часом у світі спостерігається зростання резистентності *P. aeruginosa* до антибіотиків, які використовують у клінічній практиці. Поширеність резистентності штамів *P. aeruginosa* до різних груп та класів антимікробних препаратів значно варіює в різних країнах [1—6].

Незважаючи на впровадження в медичну практику новітніх технологій діагностики і хірургічних методів, наявність значної кількості антимікробних препаратів (понад 30 класів), проблема лікування пацієнтів з післяопераційними гнійно-запальними інфекціями, спричиненими *P. aeruginosa*, залишається актуальною.

У США *P. aeruginosa* належить до так званих ESKAPE-патогенів [4]. На конференції проекту ARPAC (Antibiotic Resistance; Prevention and Control) Європейської асоціації з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)), яка відбулася у листопаді 2004 р., визначено мікроорганізми, зокрема *P. aeruginosa*, наявність яких має суворо контролюватися в лікувально-профілактичних установах через загрозу їх епідемічного поширення [5]. ВООЗ 17 лютого 2017 р. віднесла цей мікроорганізм до видів бактерій, які становлять найбільшу загрозу для здоров'я людини (всього їх 12) [6].

Захворювання, спричинені стійкими до дії антибіотиків штамми *P. aeruginosa*, потребують значних матеріальних витрат на лікування, призводять до збільшення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі та зростання смертності. Полірезистентні штами надзвичайно небезпечні у клінічних умовах, оскільки за нозокоміальних інфекцій, спричинених такими збудниками, значно підвищується смертність пацієнтів, зокрема летальність хворих з бактеріємією становить 83,3 % [7].

Резистентність бактерій до антимікробних препаратів може бути природною і набутою. Природна стійкість — постійна видова ознака мікроорганізмів. Вона відома, легко прогнозується і протягом тривалого часу залишається без змін. Природно стійкі мікроорганізми або не мають мішені для дії антибіотика, або їх мембрана є непроникною, або антибіотик ферментативно інактивується. Бактерії, які мають природну ре-

зистентність до певних антимікробних препаратів, до них не чутливі. Набута резистентність мікроорганізмів є серйозною проблемою, і прогнозувати її досить складно. Основна особливість набутої резистентності — її зміна з часом. Виникнення стійкості можливе двома шляхами: мутації у генах мікроорганізмів та отримання ззовні генетичного матеріалу, який відповідає за резистентність. Нині відомі такі механізми набутої резистентності мікроорганізмів: а) модифікація мішені дії, б) інактивація антибіотика, в) активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс), г) порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини, д) формування метаболічного шунта. Набута резистентність у мікроорганізмів може забезпечуватися одним із наведених механізмів, а також їх комбінаціями.

*P. aeruginosa* часто набуває полірезистентності за рахунок одночасної наявності різних механізмів стійкості — продукції β-лактамаз, наявності аміноглікозид-модифікувальних ферментів, мутацій у генах, які кодують топоізомерази, зниження проникності мембран, активізації ефлюксних pomp тощо. З цієї причини критерії віднесення *P. aeruginosa* до полірезистентного типу (MDR — multidrug-resistant або XDR — extensively drug-resistant) нечіткі та зазвичай ґрунтуються на виявленні нечутливості до трьох протисиньогнійних антибіотиків або більше (наприклад, до піперациліну, цефтазидиму, карбапенемів, фторхінолонів або аміноглікозидів). Особливо небезпечними є полірезистентні або панрезистентні мікроорганізми («супербактерії»), до яких відносять штами *P. aeruginosa*, котрі продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС) та/або карбапенемази.

β-лактами є найчисленнішим і найчастіше використовуваним класом антибактерійних препаратів. Найбільш поширеним механізмом резистентності мікроорганізмів до β-лактамів є їх ферментативна інактивація за допомогою β-лактамаз. Незважаючи на те, що нові генерації β-лактамів захищені інгібіторами, резистентність до них також стає проблемою. Поширення резистентності, пов'язаної з β-лактамазами широкого та розширеного спектра, знижує ефективність застосування антимікробних препаратів цього класу. Практично серед усіх грамнегативних бактерій трапляється резистентність до β-лактамів, пов'язана зі зниженням проникності клітинної стінки внаслідок мутацій мікроорганізмів. Останнім часом з'явилася інформація про активне виведення β-лактамів з мікробної клітини. Найбільше цей механізм стосується *P. aeruginosa*, яка може активно виводити навіть карбапенеми.

Успіх стартової антибактеріальної терапії нозокоміальної гнійно-запальної інфекції, спричиненої *P. aeruginosa*, залежить від правильного вибору антибіотика, що можливо у разі наявності даних щодо його резистентності. Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблему поширення резистентності *P. aeruginosa* в Україні досліджено недостатньо. Бракує даних щодо частоти антибіотикорезистентності нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* у хірургічних стаціонарах країни.

Очевидно, що дані зарубіжної та вітчизняної літератури не можуть замінити результати багатоцентрових досліджень, за допомогою яких можна визначити масштаби поширення антибіотикорезистентності штамів *P. aeruginosa* на локальному, регіональному та національному рівнях. Це пов'язано з тим, що політика використання антибіотиків в Україні та інших країнах суттєво відрізняється. Оскільки в Україні такі дослідження на державному рівні не впроваджені, першим кроком до їх здійснення слід вважати багатоцентрові дослідження резистентності клінічних штамів *P. aeruginosa* — збудників післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, які виділяються бактеріологічними лабораторіями України.

**Мета роботи** — вивчити антибіотикорезистентність щодо клінічних штамів *P. aeruginosa*, виділених у пацієнтів, госпіталізованих у хірургічні стаціонари у різних регіонах України.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

До аналізу було залучено 279 620 клінічних штамів *P. aeruginosa*, виділених із біологічного матеріалу (гній з вогнища патологічного процесу та виділення з дренажів) у пацієнтів, госпіталізованих у хірургічні відділення 42 багатопрофільних стаціонарів у 24 областях України, а також у м. Києві у 2011—2015 рр. Клінічні штами виділено та ідентифіковано у мікробіологічних лабораторіях досліджених стаціонарів.

Дослідження клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно з Наказом МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Виділені штами мікроорганізмів ідентифікували загальноприйнятими бактеріологічними методами відповідно до класифікації Бергі (1997).

Визначали чутливість виділених штамів *P. aeruginosa* до 36 антибіотиків (пеніцилін,

ампіцилін, амоксицилін, оксацилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, цефазолін, цефалексин, цефуроксим, цефоперазон, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефепім, іміпенем, меропенем, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, тетрациклін, доксициклін, ванкоміцин, рифампіцин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин) дискодифузійним методом відповідно до клінічних лабораторних стандартів, рекомендованих Національним комітетом США (NCCLS).

Отримані результати досліджень піддавали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики. Формування бази даних та статистичний аналіз даних проводили з використанням спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів досліджень показав, що у період (2011—2015) у хірургічних стаціонарах України в середньому ( $39,6 \pm 0,21$ ) % клінічних штамів *P. aeruginosa* були резистентними до всіх тестованих антибіотиків. Резистентність штамів *P. aeruginosa* до окремих груп та класів антимікробних препаратів відрізнялася (табл. 1).

Установлено, що у досліджуваній період найбільшу резистентність штами *P. aeruginosa* виявили до рифампіцинів, макролідів і тетрациклінів, найменшу — до аміноглікозидів. Резистентність 39—45 % — до  $\beta$ -лактамних препаратів, фторхінолонів, глікопептидів та лінкозамідів (рис. 1).

Протягом 2011—2015 рр. у хірургічних стаціонарах України резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до всіх груп та класів антибіотиків змінилася (рис. 2).

Наші розрахунки показали, що резистентність штамів *P. aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України в 2015 р. порівняно з 2011 р. збільшилася на 15,3 %. За роками цей показник відрізнявся (табл. 2) і становив у 2011 р. у середньому ( $33,1 \pm 0,24$ ) %, у 2012 р. — ( $37,4 \pm 0,22$ ) %, у 2013 р. — ( $40,3 \pm 0,21$ ) %, у 2014 р. — ( $42,5 \pm 0,21$ ) %, у 2015 р. ( $48,4 \pm 0,22$ ) %.

Аналіз даних, наведених у табл. 2, свідчить, що найменший ріст резистентності штамів *P. aeruginosa* спостерігали до препаратів класу тетрациклінів (на 2,3 %).

Таким чином, отримані результати дають підставу стверджувати, що в хірургічних стаціонарах України спостерігається чітка тенденція до

Таблиця 1

**Антибіотикорезистентність штамів *P. aeruginosa* до антимікробних препаратів різних груп та класів у хірургічних стаціонарах України (2011—2015 рр.)**

Антибіотики	Кількість досліджень (n = 239 879)	З них резистентні	
		абс.	%
β-лактамі антибіотики	141 534	55 922	39,50 ± 0,71
Пеніциліни різних груп	29 391	13 689	46,60 ± 0,76
Цефалоспорини	87 370	36 819	42,10 ± 0,88
I покоління	14 223	6697	47,10 ± 0,52
II покоління	5272	2679	50,80 ± 0,66
III покоління	53 674	21 537	40,10 ± 0,36
IV покоління	14 201	5906	41,60 ± 0,42
Карбапенеми	25 773	5414	21,00 ± 0,36
Аміноглікозиди	53 029	18 875	35,60 ± 0,92
Макроліди	6535	3637	55,70 ± 1,28
Лінкозаміди	3499	1590	45,40 ± 1,53
Тетрацикліни	5999	3130	52,20 ± 1,11
Глікопептиди	2852	1269	44,50 ± 1,28
Рифампіцини	3050	1780	58,40 ± 1,02
Фторхінолони	55 645	23 027	41,40 ± 0,63

зростання резистентності штамів *P. aeruginosa* до всіх класів антимікробних препаратів.

Установлено суттєві відмінності щодо резистентності досліджених клінічних штамів *P. aeruginosa* до окремих тестованих антибіотиків (рис. 3). Ці показники змінювалися з часом.

Бактерії, зокрема *P. aeruginosa*, здатні набувати стійкості до β-лактамів за рахунок майже всіх відомих механізмів: ферментативної інактивації (продукція β-лактамаз різного типу та специфічності), модифікації мішені (ПСБ), блокування по-

трапляння антибіотика у клітину та/або активного їх викиду за участі ефлюксних помп [8]. Імовірно, розвиток різноманітних адаптивних змін, які зумовлюють резистентність до β-лактамів, спричинений їх інтенсивним застосуванням у медичній практиці протягом тривалого часу.

Механізми формування резистентності бактерій до β-лактамічних антибіотиків добре вивчено. Основним із них є продукція β-лактамаз, які руйнують β-лактаміне кільце антибіотика. Тема β-лактамаз, які продукуються числен-

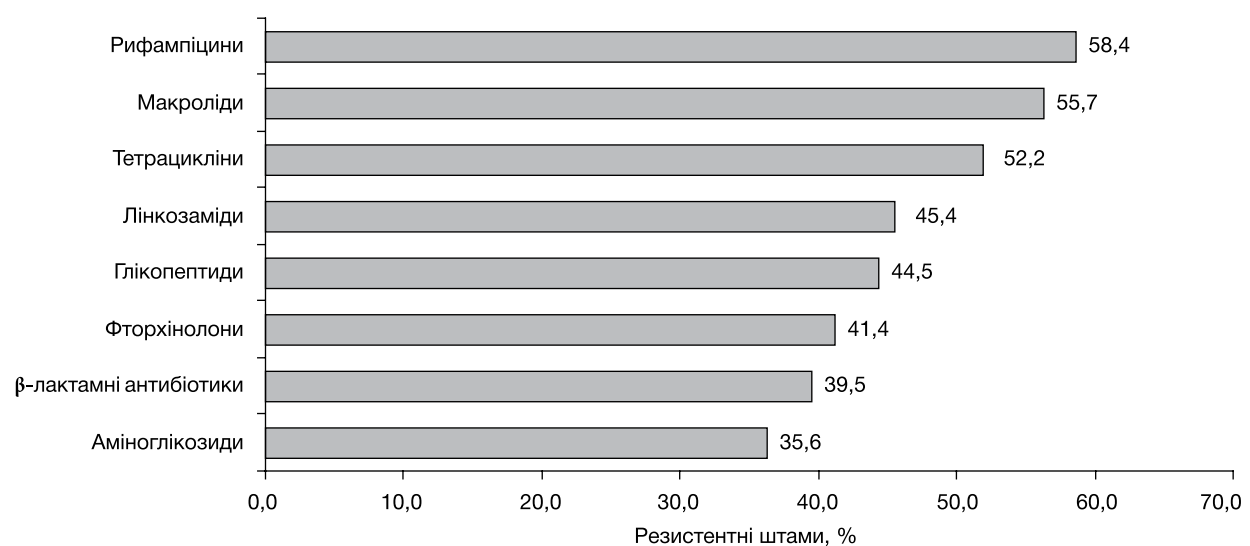


Рис. 1. Резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до різних класів антибіотиків у хірургічних стаціонарах України (2011—2015 рр.)

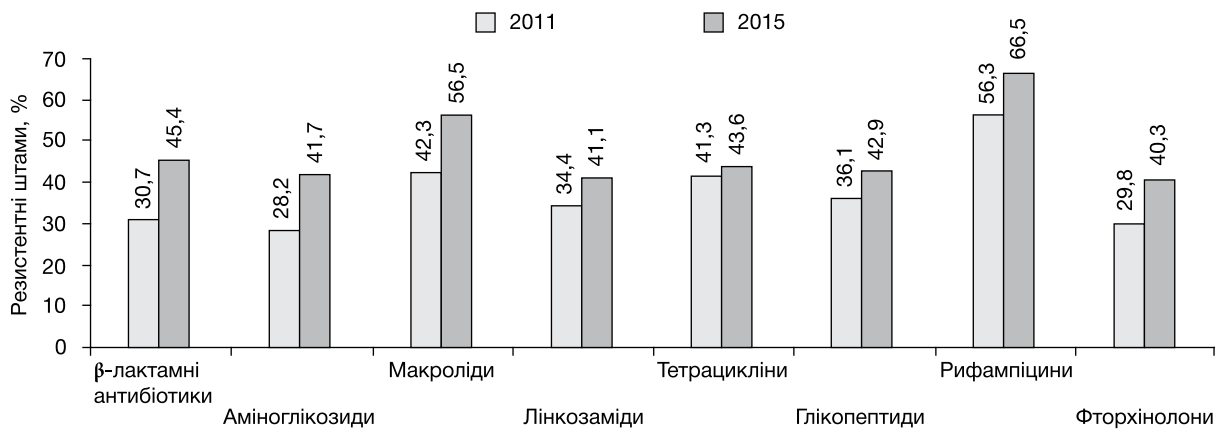


Рис. 2. Динаміка резистентності штамів *P. aeruginosa* до різних класів антибіотиків у хірургічних стаціонарах України

ними збудниками поширених інфекцій, варта особливої уваги і висвітлення через низку причин. Так, вони є основним чинником стійкості до багатьох, а в деяких випадках — до всіх β-лактамних антибіотиків, особливо до тих, які належать до препаратів першої лінії при виборі лікування інфекційних захворювань, що зовсім унеможливує їх застосування. Грамнегативні бактерії, зокрема *P. aeruginosa*, досить швидко пристосовуються до селективного тиску антибіотиків шляхом синтезу β-лактамаз, нові різновиди цих ферментів виявляють завдяки сучасним технологіям, а їх кількість стрімко зростає з кожним роком.

β-лактамази кодуються хромосомами або плазмідами. Вони більш поширені у грамнегативних мікроорганізмів. Зв'язування β-лактамази з β-лактамним антибіотиком запускає гідроліз амінного зв'язку лактамного кільця, що призводить до інактивації антибіотика. Відомо понад 500 β-лактамаз, які розподілені на 4 молекулярних класи (A, B, C і D) та групи. Існує також клінічна класифікація β-лактамаз — по-

діл на класи. Найбільш простою і найменш суперечливою є структурна класифікація β-лактамаз, відповідно до якої розрізняють серинові β-лактамази (містять амінокислоту серин в активному центрі), які належать до класів A, C і D, та метало-β-лактамази (клас B) — з іоном цинку в активному центрі.

Поняття «β-лактамази розширеного спектра» (БЛРС, англ. extended spectrum betalactamases (ESBL)) об'єднує велику кількість бактеріальних ферментів, які здатні розщеплювати оксііміно-β-лактами — цефалоспорини III—IV покоління, азтреонам, пеніциліни та виявляють чутливість до інгібіторів: клавуланової кислоти, сульбактаму і тазобактаму.

Перші БЛРС було виявлено в середині 1980-х років. Нині описано близько 300 ферментів, цей список постійно поповнюється. БЛРС виявлено в усіх представників родини *Enterobacteriaceae*, а також у *P. aeruginosa* і *Acinetobacter baumannii*. У більшості випадків гени БЛРС локалізуються на плазмідах, що є причиною надзвичайно швидкого поширення резистентних збудників у світі.

Таблиця 2

Динаміка резистентності (%) штамів *P. aeruginosa* до різних класів антибіотиків у хірургічних стаціонарах України в 2011—2015 рр. (M ± m)

Антибіотики	2011	2012	2013	2014	2015
β-лактамі антибіотики	30,70 ± 0,74	34,40 ± 0,88	41,40 ± 0,71	44,10 ± 0,83	54,40 ± 0,83
Аміноглікозиди	28,20 ± 1,73	30,50 ± 0,88	35,90 ± 0,92	41,10 ± 0,93	41,70 ± 0,74
Макроліди	42,30 ± 0,92	63,40 ± 1,71	63,40 ± 1,88	48,10 ± 1,86	56,50 ± 2,67
Лінкозаміди	34,40 ± 2,11	48,90 ± 2,11	46,90 ± 2,14	42,20 ± 2,09	41,10 ± 2,89
Тетрацикліни	41,30 ± 2,18	45,20 ± 1,61	58,50 ± 1,65	42,60 ± 1,77	43,60 ± 2,77
Глікопептиди	36,10 ± 1,94	49,40 ± 2,11	49,40 ± 1,88	47,10 ± 2,34	42,90 ± 1,94
Рифампіцини	56,30 ± 3,02	62,80 ± 2,17	56,50 ± 1,52	56,80 ± 1,62	66,50 ± 2,87
Фторхінолони	29,80 ± 0,96	29,90 ± 0,86	36,60 ± 1,71	38,90 ± 1,71	40,30 ± 1,33

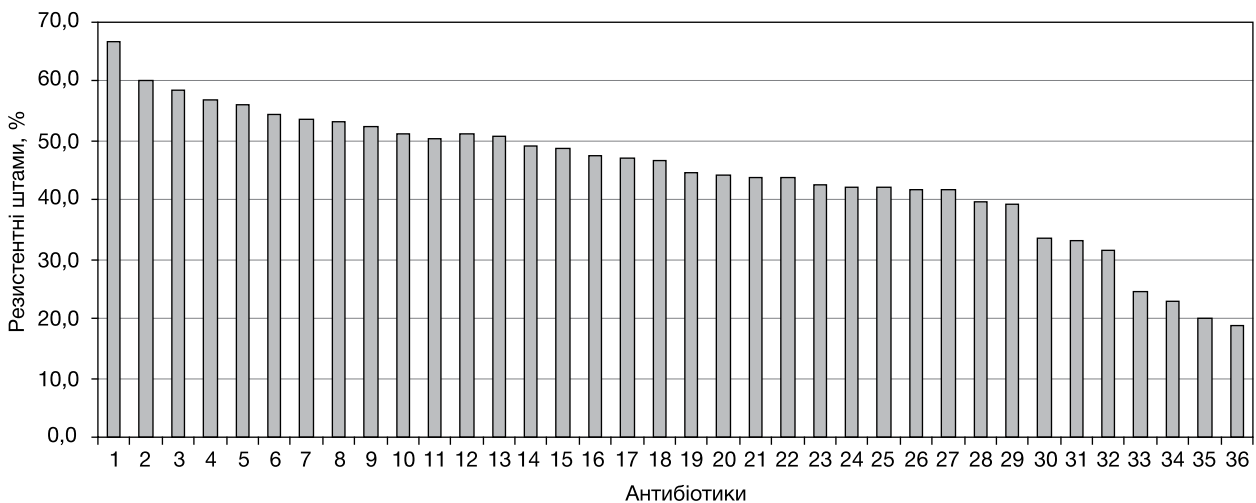


Рис. 3. Резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України до окремих антибіотиків (2011—2015 рр.):

1 — пеніцилін; 2 — еритроміцин; 3 — рифампіцин; 4 — гатифлоксацин; 5 — тетрациклін; 6 — азитроміцин; 7 — ампіцилін/сульбактам; 8 — амоксицилін; 9 — цефалексин; 10 — амоксицилін/клавуланат; 11 — пефлоксацин; 12 — кларитроміцин; 13 — цефуросим; 14 — оксацилін; 15 — ципрофлоксацин; 16 — доксициклін; 17 — кліндаміцин; 18 — цефтріаксон; 19 — ванкомицин; 20 — лінкоміцин; 21 — норфлоксацин; 22 — цефотаксим; 23 — гентаміцин; 24 — нетилміцин; 25 — цефоперазон; 26 — цефазолін; 27 — цефепім; 28 — ломефлоксацин; 29 — ампіцилін; 30 — цефтазидим; 31 — амікацин; 32 — офлоксацин; 33 — левофлоксацин; 34 — іміпенем; 35 — тобраміцин; 36 — меропенем

Для  $\beta$ -лактамних антибіотиків основним механізмом дії є незворотна інактивація трансмембранних ферментів — транс- та карбоксипептидаз (пеніцилін-зв'язувальних білків (ПСБ)), які беруть участь у завершальному етапі синтезу пептидоглікану, забезпечуючи поперечне зшивання молекул полімеру. Різні групи антибіотиків, які належать до  $\beta$ -лактамних (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми та монобактами), відрізняються за типом ПСБ, до якого вони приєднуються, спектром дії та деякими іншими особливостями.

Нами встановлено, що в хірургічних стаціонарах України в досліджуваний період до  $\beta$ -лактамних препаратів резистентність виявили в середньому ( $39,5 \pm 0,71$ ) % штамів *P. aeruginosa*. Резистентність до препаратів цього класу варіювала від 30,7 % (2011) до 54,4 % (2015).

Резистентність до пеніцилінів становила в середньому ( $46,6 \pm 0,76$ ) % (у 2011 р. — 35,4 %, у 2012 р. — 37,8 %, у 2013 р. — 57,4 %, у 2014 р. — 51,1 %, у 2015 р. — 55,9 %). Досліджені штами *P. aeruginosa* до окремих препаратів групи пеніцилінів виявили високу резистентність. Найменшу — до ампіциліну (39,2 %), найбільшу — до пеніциліну (66,6 %).

У 2011, 2012, 2013, 2014 і 2015 рр. резистентність штамів *P. aeruginosa* до пеніциліну становила 54,6, 52,1, 48,7, 98,0 % і 86,9 % відповідно, тобто збільшилася за досліджуваний період на 32,3 %.

Резистентність штамів *P. aeruginosa* до ампіциліну в 2011, 2012, 2013, 2014 і 2015 рр. ста-

новила 29,8, 31,1, 44,4, 44,5 і 67,7 % відповідно, тобто за досліджуваний період збільшилася в 2,2 разу. Нечутливість до ампіциліну в хірургічних стаціонарах окремих регіонів становила від 34,6 % (Дніпропетровська обл.) до 98,0 % (Львівська обл.).

У середньому резистентність штамів *P. aeruginosa* до оксациліну становила 49,1 % (від 42,1 (2011) до 60,5 % (2015)), а до амоксициліну — 53,1 % (від 31,1 (2011) до 72,3 % (2015)).

Резистентність штамів *P. aeruginosa* до інгібіторозахищених пеніцилінів — ампіциліну/сульбактаму та амоксициліну/клавуланату в середньому становила 53,8 (від 32,9 % (2011) до 76,4 % (2015)) і 51,2 % (від 33,9 % (2011) до 71,6 % (2015)) відповідно. Ці показники в регіонах України варіювали у межах від 16,3 % (Полтавська обл.) до 91,6 % (Чернівецька обл.) і від 26,3 % (Полтавська обл.) до 100,0 % (Херсонська обл.) відповідно.

Протимікробна активність препаратів групи цефалоспоринів до штамів *P. aeruginosa* у досліджуваний період була невисокою. Нечутливість до яких виявили 42,1 % штамів. Резистентність препаратів до цієї групи  $\beta$ -лактамів у 2011, 2012, 2013, 2014 і 2015 рр. становила 33,1, 36,5, 43,3, 47,1 і 48,3 % відповідно. У 2015 р. порівняно з 2011 р. цей показник збільшився на 45,9 %.

До цефалоспоринів I покоління резистентність штамів *P. aeruginosa* у середньому становила 47,1 % (від 35,9 % (2011) до 61,6 % (2015)).

Таблиця 3

**Антибіотикорезистентність штамів *P. aeruginosa* до цефалоспоринів III покоління в хірургічних стаціонарах України у 2011—2015 рр. (M ± m)**

Область	Антибіотики			
	Цефоперазон	Цефотаксим	Цефтріаксон	Цефтазидим
Волинська	27,40 ± 2,66	40,90 ± 2,45	77,70 ± 2,28	59,50 ± 2,71
Вінницька	53,90 ± 2,28	67,90 ± 2,41	53,70 ± 2,51	54,30 ± 2,68
Дніпропетровська	66,00 ± 2,26	47,10 ± 2,57	59,90 ± 2,86	56,50 ± 1,68
Донецька	32,70 ± 1,68	70,20 ± 2,05	83,80 ± 2,4	26,70 ± 1,18
Житомирська	64,10 ± 1,33	55,10 ± 1,63	65,20 ± 2,12	70,40 ± 1,12
Закарпатська	52,80 ± 2,32	100,00 ± 0,00	66,70 ± 1,71	54,50 ± 2,51
Запорізька	73,50 ± 1,59	56,00 ± 2,44	73,00 ± 1,4	66,20 ± 1,48
Івано-Франківська	44,90 ± 1,75	65,50 ± 1,74	62,40 ± 1,66	55,60 ± 1,63
Київська	41,70 ± 2,49	52,00 ± 2,15	63,30 ± 2,35	52,70 ± 2,48
Кіровоградська	27,50 ± 2,65	18,60 ± 2,76	20,40 ± 2,52	36,10 ± 2,06
Луганська	34,90 ± 1,55	16,60 ± 1,37	35,00 ± 1,66	37,00 ± 1,28
Львівська	34,10 ± 2,49	29,60 ± 2,61	39,20 ± 2,36	41,70 ± 2,36
Миколаївська	72,70 ± 2,2	60,10 ± 1,31	38,20 ± 1,29	57,30 ± 2,95
Полтавська	37,20 ± 2,67	45,30 ± 1,7	46,00 ± 2,21	30,70 ± 1,97
Рівненська	60,60 ± 2,01	83,50 ± 1,74	74,90 ± 1,79	65,40 ± 1,86
Сумська	26,80 ± 2,92	38,60 ± 2,47	41,10 ± 2,07	50,40 ± 2,3
Тернопільська	59,80 ± 2,16	67,60 ± 2,36	72,10 ± 2,36	41,50 ± 2,32
Харківська	50,60 ± 2,65	73,50 ± 2,98	40,60 ± 2,21	57,50 ± 2,31
Херсонська	30,60 ± 2,25	33,30 ± 2,12	33,90 ± 2,18	35,70 ± 2,14
Хмельницька	29,70 ± 2,36	31,30 ± 1,59	32,90 ± 2,81	21,10 ± 2,44
Одеська	55,80 ± 2,04	51,80 ± 2,89	58,50 ± 1,8	47,20 ± 1,68
Чернівецька	33,20 ± 2,36	39,90 ± 2,17	51,60 ± 2,35	51,70 ± 2,88
Черкаська	58,40 ± 0,74	71,80 ± 0,91	54,10 ± 1,0	21,10 ± 0,71
Чернігівська	15,30 ± 2,24	49,50 ± 2,02	63,00 ± 2,43	46,30 ± 2,11
м. Київ	45,70 ± 1,24	54,80 ± 1,57	50,70 ± 1,24	45,60 ± 1,22
Україна	48,70 ± 0,39	58,40 ± 0,48	58,30 ± 0,42	48,30 ± 0,35

Препарати цефалоспоринів I покоління були представлені цефазоліном та цефалексином. Нечутливість до цефазоліну та цефалексину виявили (41,8 ± 0,55) і (52,3 ± 0,53) % досліджених штамів відповідно. Резистентність до цих препаратів варіювала від 32,3 % (2011) до 63,8 % (2015) та від 37,1 % (2011) до 79,6 % (2014) відповідно, тобто резистентність до цефазоліну збільшилася в 1,97 разу, а до цефалексину — на 46,7 %.

У регіонах України резистентність до цефазоліну та цефалексину варіювала від 24,4 % (Дніпропетровська обл.) до 89,7 % (м. Київ) і від 12,0 % (Дніпропетровська обл.) до 95,1 % (Житомирська обл.) відповідно.

Представник цефалоспоринів II покоління цефуросим до *P. aeruginosa* виявив невелику антимікробну активність. До нього нечутливість виявили у середньому 50,8 % досліджених шта-

мів: від 32,8 % (2011) до 65,1 % (2015). У 2015 р. порівняно з 2011 р. резистентність до цього препарату збільшилася втричі. Нечутливість до цефуросиму в регіонах України варіювала від 21,0 % (Хмельницька обл.) до 93,9 % (Житомирська обл.).

Резистентність *P. aeruginosa* до цефалоспоринів III покоління в середньому становила 40,1 % (від 29,4 % (2011) до 45,3 % (2015)), тобто у досліджуваний період резистентність до препаратів цієї групи збільшилася на 15,9 %. Нечутливість до препаратів цієї групи у 2012, 2013 та 2014 рр. становила 36,4, 40,1 і 45,1 % відповідно. В окремі роки дослідження ці показники в регіонах України мали суттєві відмінності та змінювалися з часом.

Група цефалоспоринів III покоління була представлена цефоперазоном, цефотаксимом, цефтріаксоном та цефтазидимом. Най-

більшу резистентність виявили до цефотаксиму ((43,60 ± 0,46) %) та цефтріаксону ((46,60 ± 0,41) %), найменшу — до цефтазидиму ((33,50 ± 0,35) %).

Резистентність до цефоперазону, цефотаксиму, цефтріаксону та цефтазидиму в регіонах України варіювала від 15,3 % (Чернігівська обл.) до 79,6 % (м. Київ), від 16,6 % (Луганська обл.) до 83,5 % (Рівненська обл.), від 32,9 % (Хмельницька обл.) до 77,7 % (Волинська обл.) і від 21,1 % (Хмельницька та Черкаська області) до 70,4 % (Житомирська обл.) відповідно (табл. 3).

Представник цефалоспоринів IV покоління цефепім до клінічних штамів *P. aeruginosa* виявив невисоку активність. До цього препарату нечутливими були (41,6 ± 0,42) % досліджених штамів. Резистентність до цього препарату варіювала від 42,2 % (2011) до 51,5 % (2015). У досліджуваний період резистентність до цефепіму збільшилася на 22,0 %. Резистентність до цього препарату в регіонах України варіювала від 23,0 % (Черкаська обл.) до 73,7 % (Херсонська обл.).

Протягом понад 35 років карбапенемами становили основу етіотропної терапії тяжких інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями (зокрема *P. aeruginosa*), стійкими до антибіотиків інших груп. Останніми роками спостерігається швидке зростання резистентності до цих антибіотиків. Резистентність до карбапенемів може бути зумовлена декількома механізмами, зокрема наявністю карбапенемаз, гени яких локалізовані на різних рухомих генетичних елементах, завдяки чому вони здатні до швидкого поширення як всередині виду, так і між видами. Спочатку карбапенемази виявляли переважно у штамів *P. aeruginosa*, але нині вони швидко поширюються серед інших грамнегативних бактерій.

Нами встановлено, що із β-лактамних антибіотиків у досліджуваний період у хірургічних стаціонарах України найбільшу антимікробну активність до *P. aeruginosa* виявили карбапенемами, нечутливість до яких спостерігали у середньому (21,0 ± 0,36) % штамів. Резистентність до карбапенемів варіювала від 14,1 % (2011) до 23,6 % (2015). У 2015 р. порівняно з 2011 р. цей показник збільшився на 67,4 %. У 2012, 2013 та 2014 рр. резистентність до карбапенемів становила 19,4, 20,9 і 24,4 % відповідно.

У нашому дослідженні група карбапенемів була представлена іміпенемом та меропенемом. Резистентність штамів *P. aeruginosa* до іміпенему та меропенему у середньому становила відповідно 22,9 % (від 12,9 % (2011) до

25,4 % (2015)) і 19,0 % (від 15,2 % (2011) до 21,3 % (2015)), тобто збільшилася у досліджуваний період в 1,96 рази і на 40,1 % відповідно. У регіонах України резистентність варіювала від 9,8 % (Тернопільська обл.) до 55,8 % (Харківська обл.) і від 4,8 % (Донецька обл.) до 53,4 % (Вінницька обл.) відповідно.

За даними літератури, аміноглікозиди необоротно зв'язуються з А-сайтом 30S-субодиниці та меншою мірою — з деякими ділянками 50S-субодиниці, пригнічуючи таким чином елонгацію пептиду, переміщення пептидил-ТРНК до Р-сайту та точність трансляції. Змінені білки можуть вбудовуватись у клітинну мембрану, що призводить до збільшення її проникності для молекул аміноглікозидів [9]. Представники цієї групи можуть впливати на протеосинтез в інший спосіб, зокрема гентаміцин здатен пригнічувати ГТФ-залежний транспорт білків. Аміноглікозиди також чинять цитотоксичну дію внаслідок порушення репарації ДНК, включення модифікованих нуклеозидів у РНК і помилкової трансляції [11]. Виявлено також порушення обміну Fe<sup>2+/3+</sup>, що призводить до накопичення активних форм кисню та смерті клітини. Резистентність до антибіотиків цього класу переважно спричинена здатністю бактерій продукувати аміноглікозид-модифікувальні ферменти. У деяких випадках спостерігають гіперактивацію ефлюксу, зниження проникності мембрани та зміну структури 16S-РНК за рахунок її метилювання [9].

Резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до аміноглікозидів у середньому становила 35,6 % (від 28,2 % (2011) до 41,7 % (2015)), тобто цей показник збільшився на 47,9 %.

У нашому дослідженні аміноглікозиди були представлені гентаміцином, амікацином, тобраміцином та нетилміцином. Найменшу резистентність штамів *P. aeruginosa* спостерігали до тобраміцину ((20,1 ± 0,86) %), найбільшу — до гентаміцину ((42,5 ± 0,34) %) та нетилміцину ((42,2 ± 0,91) %). До амікацину нечутливість виявили (33,0 ± 0,37) % штамів. Резистентність до гентаміцину в регіонах України варіювала від 24,7 % (Дніпропетровська обл.) до 72,1 % (Тернопільська обл.), до амікацину — від 14,4 % (Кіровоградська обл.) до 78,5 % (Черкаська обл.), до тобраміцину — від 23,1 % (Рівненська обл.) до 72,1 % (Житомирська обл.), до нетилміцину — від 11,4 % (Запорізька обл.) до 66,2 % (Житомирська обл.).

Основною мішенню дії макролідних антибіотиків є пептидилтрансферазний центр 50S-субодиниці, а саме 23S-РНК. Макроліди



впливають на синтез білка комплексно: пригнічують процеси транслокації та транспептидації, спричиняють передчасне відщеплення комплексу пептидил-тРНК, що призводить до неповного синтезу пептидів. Дія окремих представників цього класу має певні особливості. Наприклад, лише для еритроміцину доведено здатність пригнічувати процес збірки 50S-субодиниці [9]. Важливе значення має здатність макролідів впливати на адгезивність мікроорганізмів, формування біоплівки, фактори вірулентності бактерій та здатність мікроорганізмів до комунікації [12]. Основними механізмами стійкості до макролідів є модифікація мішені та активний викид з клітини. Модифікація ділянки зв'язування з рибосомою призводить до виникнення перехрестної резистентності до макролідів, лінкозамідів, амфеніколів та стрептограмінів. За рахунок додаткового сайту зв'язування кетоліди залишаються активними до таких штамів [9, 13].

У досліджуваній період макроліди продемонстрували невелику антимікробну активність до клінічних штамів *P. aeruginosa*. Нечутливість до яких виявили (55,70 ± 1,28) % штамів (від 42,3 % (2011) до 56,5 % (2015)). Резистентність до препаратів цієї групи в 2015 р. порівняно з 2011 р. збільшилася на 14,2 %. Нечутливість до препаратів цієї групи в 2012, 2013 та 2014 рр. становила 63,4, 63,5 і 48,1 % відповідно.

У нашому дослідженні макроліди представлені еритроміцином, кларитроміцином та азитроміцином. Найбільшу резистентність виявили до еритроміцину ((60,30 ± 1,22) %), найменшу — до кларитроміцину ((51,00 ± 0,89) %). Резистентність до азитроміцину дорівнювала в середньому (54,60 ± 1,23) %. У досліджуваній період резистентність до еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину варіювала від 51,5 до 63,5 %, від 51,6 до 51,7 % і від 35,8 до 57,9 % відповідно. Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. до еритроміцину збільшилася на 26,8 %, до азитроміцину — на 61,7 %, до кларитроміцину залишилася без змін.

Лінкозаміди мають подібний до макролідів механізм дії, опосередкований їх зв'язуванням з 50S-субодиницею, а також механізм резистентності (за рахунок модифікації мішені). Відмінності між макролідами та лінкозамідами полягають у вужчому спектрі дії лінкозамідів (впливають переважно на грамположитивні бактерії). Останні здатні пригнічувати продукцію токсинів золотистим стафілококом, мають додатковий механізм стійкості (ферментативна інактивація) [9].

У хірургічних стаціонарах України в період з 2011 до 2015 рр. лінкозаміди продемонстрували невисоку активність до штамів *P. aeruginosa*. Нечутливість до них виявили (45,40 ± 1,53) % досліджених штамів. Резистентність до цих препаратів варіювала від 34,4 % (2011) до 41,1 % (2015). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 6,7 %. Нечутливість до лінкозамідів у 2012, 2013 та 2014 рр. становила 48,9, 46,9 і 42,2 % відповідно.

Лінкозаміди у нашому дослідженні були представлені лінкоміцином та кліндаміцином. Нечутливість до цих препаратів у середньому становила 44,2 % (від 31,9 % (2011) до 52,4 % (2015)) і 46,9 % (від 35,8 % (2011) до 66,9 % (2015)) відповідно, тобто у 2015 р. збільшилася на 64,3 % і в 1,86 рази.

Тетрацикліни мають механізм дії, який полягає у зв'язуванні з А-сайтом 30S-субодиниці рибосоми та блокуванні приєднання аміноацил-тРНК. Відомо, що тетрацикліни знижують активність ферментних систем за рахунок утворення хелатних сполук з іонами металів (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> та ін.). Бактерії здатні набувати резистентності до тетрациклінів унаслідок інтенсифікації ефлюксу, захисту рибосом, ферментативної інактивації та зниження проникності зовнішньої мембрани [9]. Гліцилцикліни за рахунок модифікації хімічної структури та міцнішого зв'язування з рибосомою є нечутливими до згаданих механізмів стійкості, проте мають низьку активність щодо грамнегативних патогенів з гіперпродукцією ефлюксних pomp [10].

У досліджуваній період тетрацикліни продемонстрували невелику активність до штамів *P. aeruginosa*. Нечутливість до них виявили 2,4 % штамів (від 41,3 (2011) до 43,6 % (2015)). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 5,6 %. У 2012, 2013 та 2014 рр. резистентність до цих препаратів становила в середньому 45,2, 58,5 і 42,6 %.

Тетрацикліни були представлені тетрацикліном та доксицикліном. У досліджуваній період резистентність до них у середньому становила (56,20 ± 1,02) % і (47,30 ± 1,14) % відповідно (від 39,3 % (2011) до 57,9 % (2015)). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 47,3 і 45,0 % відповідно. В 2012, 2013 та 2014 рр. резистентність до тетрацикліну та доксицикліну становила 69,9, 69,7 та 40,1 % і 45,4, 45,2 та 47,8 % відповідно.

У нашому дослідженні, в хірургічних стаціонарах України в період з 2011 по 2015 рр., тетрацикліни до штамів *P. aeruginosa* проявили невисоку активність. До них нечутливість ви-

явили  $67,2 \pm 0,64$  % досліджених штамів. Резистентність до тетрацикліну та доксицикліну становила відповідно  $63,5 \pm 0,64$  і  $71,5 \pm 0,9$  %.

Глікопептидні антибіотики здатні порушувати проникнення попередників пептидоглікану крізь мембрану та, приєднуючись до кінцевих амінокислот (D-аланіну) у бічному пептидному ланцюгу, — пригнічувати утворення поперечних зв'язків у позаклітинному просторі. Розвиток стійкості до глікопептидів пов'язують з такими механізмами як гіперпродукція мішені (надмірна кількість D-аланінових залишків) або її модифікація.

Представник глікопептидів ванкомицину до штамів *P. aeruginosa* виявив невелику антимікробну активність. Нечутливість до нього зареєстрували у  $(44,50 \pm 1,28)$  % штамів (від 36,1 % (2011) до 42,9 % (2015)). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 18,8 %. Резистентність до цього препарату в 2012, 2013 та 2014 рр. становила 49,4, 48,3 і 47,1 % відповідно.

Рифампіцини інгібують ДНК-залежну-РНК-полімеразу, зв'язуючись з ферментом у ділянці між двома  $\beta$ -субодинами, зупиняючи таким чином синтез іРНК та білка [9, 14]. Основним механізмом резистентності є модифікація сайту зв'язування антибіотика з цільовим ферментом. Іноді відзначають набуття резистентності за рахунок ефлюксу або порушення проникності клітинної стінки [9].

У нашому дослідженні в хірургічних стаціонарах України в період з 2011 до 2015 рр. нечутливість до рифампіцину виявили в середньому  $(58,40 \pm 1,02)$  % клінічних штамів *P. aeruginosa* (від 56,3 % (2011) до 66,5 % (2015)). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 18,1 %.

До антибактеріальних засобів, основним механізмом дії яких є вплив на утворення нуклеїнових кислот, відносять хінолони та фторхінолони. Ці препарати порушують синтез ДНК, інгібуючи два життєво важливих ферменти — ДНК-гіразу (топоізомеразу II) і топоізомеразу IV. Так, основною мішенню моксифлоксацину у грамнегативних мікроорганізмів є топоізомераза II, а у грампозитивних — топоізомераза IV. Препарати цієї групи здатні впливати на клітини, які перебувають у фазах поділу та спокою. Іншими механізмами бактерицидної дії (наявними також у аміноглікозидів та  $\beta$ -лактамів) є утворення дволанцюгових розривів ДНК унаслідок неповної репарації сегментів, які містять близько розташовані залишки 8-оксигуанозину, а також порушення обміну  $Fe^{2+/3+}$ , що призводить до

накопичення активних форм кисню [11]. Резистентність до хінолонів може виникати внаслідок модифікації топоізомераз, порушення проникнення антибіотика в клітину або гіперпродукції ефлюксних помп бактеріями. Важливе значення має здатність одного з варіантів аміноглікозид-ацетилтрансферази інактивувати фторхінолони. Поширення такого типу стійкості може призвести до швидкої появи нових штамів полірезистентних патогенів [9, 15].

У досліджуваний період у хірургічних стаціонарах України фторхінолони продемонстрували невелику антимікробну активність до клінічних штамів *P. aeruginosa*. Нечутливість до них становила  $(41,4 \pm 0,63)$  % (від 29,8 % (2011) до 40,3 % (2015)). Порівняно з 2011 р. резистентність у 2015 р. збільшилася на 35,2 %. У 2012, 2013 та 2014 рр. резистентність до фторхінолонів становила 29,9, 36,6 і 38,9 % відповідно.

Фторхінолони у нашому дослідженні були представлені офлоксацином, левофлоксацином, ломефлоксацином, гатифлоксацином, ципрофлоксацином, пефлоксацином та норфлоксацином. Найбільшу резистентність штамів *P. aeruginosa* виявили до гатифлоксацину  $(56,80 \pm 0,55)$  %, пефлоксацину  $(50,40 \pm 1,32)$  % і ципрофлоксацину  $(48,60 \pm 0,35)$  %, найменшу — до левофлоксацину  $(24,70 \pm 0,55)$  % та офлоксацину  $(31,40 \pm 0,53)$  %. До ломефлоксацину і норфлоксацину нечутливість продемонстрували  $(39,80 \pm 1,32)$  і  $(43,80 \pm 0,61)$  % досліджених штамів.

У хірургічних стаціонарах в регіонах України резистентність до офлоксацину варіювала від 12,9 % (Львівська обл.) до 68,1 % (Рівненська обл.), до левофлоксацину — від 15,5 % (Чернівецька обл.) до 78,5 % (Запорізька обл.), до гатифлоксацину — від 15,8 % (Львівська обл.) до 71,9 % (Рівненська обл.), до ципрофлоксацину — від 9,8 % (Львівська обл.) до 71,5 % (Волинська обл.), до норфлоксацину — від 24,3 % (Хмельницька обл.) до 66,9 % (Запорізька обл.).

Отже, отримані результати дають підставу стверджувати, що у 2011—2015 рр. у хірургічних стаціонарах України в середньому  $(39,6 \pm 0,1)$  % (від 33,1 % (2011) до 43,4 % (2015)) штамів *P. aeruginosa* були нечутливими до тестованих антимікробних препаратів. Резистентність у 2012, 2013 та 2014 рр. становила 37,4, 40,3 і 42,5 % відповідно.

Виявлено чітку тенденцію до збільшення резистентності штамів *P. aeruginosa* до антимікробних препаратів, які використовують у хірургічних стаціонарах України. Найбільший приріст резистентності відзначено до  $\beta$ -лактамів

(на 47,9 %) та аміноглікозидів (на 47,9 %), найменший — до тетрациклінів (на 5,6 %). Резистентність до лінкозамідів, глікопептидів та рифампіцинів збільшилася на 19,6, 18,8 і 18,1 % відповідно.

Резистентність штамів *P. aeruginosa* до антимікробних препаратів різних класів та груп відрізнялася у хірургічних стаціонарах у різних регіонах України. Ці показники змінювалися з часом. Найбільшу активність до *P. aeruginosa* виявили меропенем, тобраміцин, іміпенем та левофлоксацин. До цих препаратів резистентність продемонстрували 19,0, 20,1, 22,9 і 24,7 % штамів відповідно. Високу резистентність відзначено до пеніциліну (66,6 %), еритроміцину (60,3 %), рифампіцину (58,2 %), тетрацикліну (56,8 %), азитроміцину (54,6 %), амоксициліну (53,8 %), цефалексину (52,4 %), ампіциліну/сульбактаму (51,2 %), кларитроміцину (51,0 %) та пефлоксацину (50,4 %).

Отримані нами дані певною мірою збігаються з результатами аналогічних досліджень, проведених у 28 європейських країнах у 2012—2015 рр. Резистентність штамів *P. aeruginosa* до цефтазидиму в країнах Європи залишилася майже на одному рівні (13,5 % у 2012 р. і 13,3 % у 2015 р.). Показники у різних країнах відрізнялися — від 0 (Ісландія) до 65,9 % (Румунія). Найменші значення виявили у Швеції (4,5 %), Данії (3,6 %), Нідерландах (4,4 %), на Кіпрі (4,7 %), у Норвегії (5,6 %), Фінляндії (6,9 %), Великій Британії (6,1 %), Бельгії (6,2 %), Люксембурзі (7,1 %), Ірландії (7,2 %), Мальті (8,0 %), Німеччині (9,1 %), Австрії (9,9 %) та Словенії (9,9 %). Помірну резистентність до цефтазидиму зафіксовано в Іспанії (10,4 %), Франції (11,6 %), Хорватії (18,5 %), Португалії (19,2 %), Греції (19,4 %), Литві (19,5 %), Чехії (19,6 %), Італії (21,7 %), Латвії (23,1 %), Угорщині (24,2 %), Болгарії (26,9 %), Польщі (27,8 %) [5]. У нашому дослідженні резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до цефтазидиму в хірургічних стаціонарах України становила 48,3 % [4].

Резистентність штамів *P. aeruginosa* до карбапенемів у країнах Європи становила 17,2 % (2012) і 17,8 % (2015) — від 0 (Ісландія) до 66,3 % (Румунія). Найменші значення зафіксували у Великій Британії (2,4 %), Бельгії (3,9 %), Нідерландах (4,0 %), Данії (4,6 %), Фінляндії (4,7 %), Норвегії (5,7 %), Швеції (6,5 %), Люксембурзі (8,3 %), Ірландії (9,2 %), Чехії (10,6 %), найбільші — у Румунії (66,3 %), Словаччині (51,9 %) та Греції (40,4 %). Високу резистентність зафіксували в Хорватії (38,5 %), Польщі (37,0 %) та Угорщині (35,8 %). Помірну резистентність

виявлено в Австрії (12,2 %), Естонії (12,5 %), Німеччині (15,0 %), Латвії (15,4 %), Словенії (15,6 %), на Мальті (16,0 %), у Франції (16,4 %), Португалії (19,8 %), на Кіпрі (20,9 %), в Іспанії (22,7 %) та Італії (23,0 %). У Болгарії та Литві резистентність становила 25,5 і 26,8 % відповідно [5]. У нашому дослідженні резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до кабапенемів у хірургічних стаціонарах України дорівнювала в середньому 30,0.

У 2015 р. резистентність *P. aeruginosa* до аміноглікозидів в європейських країнах у середньому становила 13,5 % (від 0 (Кіпр та Ісландія) до 63,3 % (Румунія)), тоді як у 2012 р. — 17,1 %. Невелику резистентність виявили в Норвегії (0,9 %), Швеції (1,3 %), Фінляндії (1,8 %), Данії (2,3 %), Нідерландах (2,8 %), Люксембурзі (3,6 %), Ірландії (4,1 %), Великій Британії (5,2 %), Естонії (5,9 %), Бельгії (6,0 %), Австрії (6,3 %), Німеччині (7,3 %), Латвії (9,1 %) та Словенії (9,2 %), помірну — у Франції (12,8 %), Португалії (13,5 %), на Мальті (16,0 %), в Іспанії (16,4 %) та Італії (17,2 %). В Угорщині резистентність становила 20,5 %, у Чехії — 21,3 %, у Литві — 24,4 %, у Греції — 26,4 %, у Болгарії — 27,7 %. Високі рівні резистентності виявили у Словаччині (41,9 %), Хорватії (34,0 %) та Польщі (30,6 %) [5]. У хірургічних стаціонарах України резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до аміноглікозидів становила 48,1 %.

В європейських країнах штами *P. aeruginosa* продемонстрували помірну чутливість до фторхінолонів — 20,9 % у 2012 р. і 19,3 % у 2015. Показники у різних країнах відрізнялися — від 0 (Естонія) до 62,0 % (Румунія). Невелику резистентність виявили у Швеції (4,7 %), Данії (5,0 %), Норвегії (5,2 %), Нідерландах (5,8 %), Ісландії (8,3 %), Великій Британії (8,8 %), Фінляндії (8,9 %), Ірландії (9,8 %) та Австрії (10,3 %), помірну — у Бельгії (11,1 %), на Кіпрі (11,6 %), Мальті (12,0 %), у Словенії (14,2 %), Німеччині (14,4 %), Люксембурзі (17,9 %) та Франції (19,1 %). У Португалії резистентність становила 22,7 %, в Іспанії — 23,0 %, у Латвії — 23,1 %, в Італії — 24,6 %, в Угорщині — 24,7 %, у Литві — 26,8 %, у Болгарії — 36,4 %, у Польщі — 36,2 %, у Хорватії — 35,2 %, у Греції — 34,1 %, у Чехії — 30,0 % [5]. Високі рівні резистентності виявили в Словаччині (52,2 %) та Румунії (62,0 %). У нашому дослідженні резистентність клінічних штамів *P. aeruginosa* до фторхінолонів у хірургічних стаціонарах України становила в середньому 46,9 %.

Дані літератури свідчать, що найпоширенішим механізмом дії антибіотиків є пригнічен-

ня синтезу білка. Антибактеріальні препарати здатні впливати на різні етапи цього процесу та окремі структури, задіяні у ньому. До антибактеріальних засобів, основним механізмом дії яких є вплив на утворення нуклеїнових кислот, відносять хінолони та фторхінолони. За даними літератури, зменшення вмісту ДНК у клітинах бактерій спостерігається під дією ципрофлоксацину, який належить до фторхінолонів. Порушення синтезу нуклеїнових кислот відзначено при застосуванні тобраміцину, іміпенему та ципрофлоксацину.

Одним із параметрів стану цитоплазматичної мембрани є активність транспортних систем. Так, функціональний стан ефлюксних помп бактерій визначає здатність клітин виводити продукти метаболізму і ксенобіотики та значною мірою впливає на чутливість до антимікробних речовин, оскільки гіперактивація ефлюксних систем — один із найпоширеніших механізмів антибіотикорезистентності. Аналіз літературних даних свідчить, що в антимікробних препаратах не виявлено здатність пригнічувати активність ефлюксних помп. Тому для подолання резистентності, спричиненої активним викидом антибіотиків з клітини, проводять дослідження низки препаратів інших фармакологічних класів та новосинтезованих сполук.

Дані щодо впливу сполук на зміни ультраструктури клітин, структуру і функціонування зовнішньої оболонки, проникність цитоплазматичної мембрани та активність ефлюксних помп бактерій свідчать про наявність у перше синтезованих похідних арилаліфатичних аміноспиртів мембранотропної активності, яка може реалізуватися як за рахунок прямого пошкоджувального впливу, так і опосередковано, при порушенні синтезу компонентів мембран. За сучасними уявленнями, деякі антибіотики здатні реалізувати інгібувальну дію за рахунок впливу на декілька мішеней у бактеріальній клітині. Такий вплив спостерігається зокрема у тетрацикліну, який пригнічує синтез білка, а також впливає на активність ферментних систем та клітинну стінку бактерій за рахунок утворення хелатних сполук з двовалентними катіонами.

Поява та поширення резистентних до антибіотиків збудників гнійно-запальних процесів є основною причиною зниження ефективності антибактеріальної терапії, що потребує впровадження у медичну практику нових ефективних та безпечних антимікробних препаратів. Незважаючи на надзвичайну потребу в таких засобах, за останнє десятиліття було впроваджено лише 2 нові класи антибіотиків.

У всіх досліджених нами хірургічних стаціонарах України поширені антибіотикорезистентні штами *P. aeruginosa*, які є провідним чинником при визначенні прогнозу лікування та профілактики інфекційних ускладнень (у вигляді гнійно-запальних захворювань).

Широта арсеналу застосовуваних у медичній практиці антибактеріальних засобів та різноманітність механізмів їх дії не гарантують ефективність лікування через постійну адаптацію патогенів та швидкий розвиток стійкості. Для стримування розвитку антибіотикорезистентності, підвищення ефективності антимікробної терапії вживають низку заходів, спрямованих на запобігання зниженню чутливості бактерій до антимікробних засобів та боротьбу з існуючими стійкими штамми.

Аналіз даних літератури та результати нашого дослідження свідчать, що проблема резистентності мікроорганізмів, зокрема *P. aeruginosa*, є багатогранною і складною для вирішення. Причини виникнення і швидкого поширення резистентності мікроорганізмів остаточно не визначено. Тому лише комплексний підхід і використання усіх можливих методів і заходів сприятимуть успіху.

Результати нашого дослідження свідчать, що в Україні резистентність до антимікробних препаратів різних груп та класів є високою і відрізняється у різних регіонах України. Виявлені відмінності, на нашу думку, пов'язані не з географічним розташуванням стаціонарів, а з локальними особливостями політики використання антибіотиків. Отримана інформація (результати нашого дослідження та дані літератури) дає змогу встановити тенденції і прогнозувати вірогідність виникнення та поширення мікробної резистентності, її наслідки для пацієнта.

## ВИСНОВКИ

1. Резистентність штамів *P. aeruginosa* до антимікробних препаратів у хірургічних стаціонарах України в середньому становить 39,6 %. Найбільшою активністю до нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* характеризуються меропенем, тобраміцин, іміпенем та левофлоксацин.

2. У хірургічних стаціонарах України спостерігається тенденція до збільшення резистентності *P. aeruginosa* до антибіотиків, які належать до різних класів та груп антимікробних препаратів.

3. З огляду на постійну зміну резистентності нозокоміальних штамів *P. aeruginosa*, яка спостерігається в регіонах України, необхідно

здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до дії антибіотиків у кожному стаціонарі, і на підставі отриманих даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків

4. Політику використання антибіотиків у кожному хірургічному стаціонарі слід визначати

залежно від локальних даних щодо резистентності до антимікробних препаратів.

5. Необхідно налагодити систему епідеміологічного нагляду за мікробною резистентністю на локальному, регіональному та національному рівнях.

### Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

### Література

1. Салманов А.Г., Йосипенко М.О., Пономаренко В.А. Аналіз захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції в Інституті раку // Хірургія України. — 2009. — № 2 (30). — С. 83—86.
2. Салманов А.Г. Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. Епідеміологічний звіт мультицентрового дослідження (2010—2014 рр.). — К.: Аграр Медіа Груп, 2015. — 452 с.
3. Салманов А.Г., Вернер О.М. Антибіотикорезистентність штамів *Pseudomonas aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України в 2014 році // Інфекційний контроль та антимікробна резистентність у галузі громадського здоров'я і ветеринарії: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю (1 червня 2017 р., Київ). — К.: Аграр Медіа Груп, 2017. — 80 с.
4. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 48 (1). — P. 1—12.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). — Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
6. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. — ВОЗ, Женева, 2017 (Название с экрана). — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/>
7. Giske C.G., Monnet D.L., Cars O. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gramnegative bacilli // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, N 3. — P. 813—821.
8. Fernandes R., Amador P., Prudêncio C.  $\beta$ -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance // Rev. Med. Microbiol. — 2013. — Vol. 24, N 1. — P. 7—17.
9. Infectious Diseases [Electronic resource] / Eds. by J. Cohen, W.G. Powderly, S.M. Opal. — 3rd ed. — Philadelphia: Elsevier, 2010. — P. 1288—1307. — Mode access: URL: <http://www.facm.ucl.ac.be/Full-texts/FACM/Vanbambeke-2010-2.pdf>. — Title from the screen.
10. Alekshun M.N., Levy S.B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance // Cell. — 2007. — Vol. 128, N 6. — P. 1037—1050.
11. Foti J.J., Devadoss B., Winkler J.A. et al. Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics // Science. — 2012. — Vol. 336, N 6079. — P. 315—319.
12. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, N 3. — P. 590—615.
13. Devasahayam G., Scheld W.M., Hoffman P.S. Newer antibacterial drugs for a new century // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2010. — Vol. 19, N 2. — P. 215—234.
14. Campbell E.A., Korzheva N., Mustaev A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 901—912.
15. Redgrave L.S., Sutton S.B., Webber M.A. et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success // Trends Microbiol. — 2014. — Vol. 22, N 8. — P. 438—445.

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* В ХИРУРГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ УКРАИНЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (2011—2015 гг.)

А.Г. Салманов, О.М. Вернер

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

### Резюме

**Цель работы** — изучить антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов, госпитализированных в хирургические стационары в разных регионах Украины.

**Материалы и методы.** Исследованы 279 620 клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов, госпитализированных в 2011—2015 гг. в хирургические отделения 42 многопрофильных стационаров в 24 областях Украины, а также г. Киева. Изучена чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к 36 антимикробным препаратам (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, оксациллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефуроксим, цефалексин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, гентамицин, амикацин, тобрамицин, нетилмицин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, линкомицин, клиндамицин, тетрациклин, доксициклин, ванкомицин, рифампицин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин) в соответствии с рекомендациями Национального комитета США по клиническим лабораторным стандартам.

**Результаты и обсуждение.** Исследования показали, что в хирургических стационарах Украины 39,6 % штаммов *P. aeruginosa* проявили резистентность ко всем исследованным антибиотикам. Наиболее активными антибиотиками относительно штаммов *P. aeruginosa* были меропенем, тобрамицин, имипенем и левофлоксацин. Высокий уровень резистентности отмечен для пенициллина (60,3 %), эритромицина (60,3 %), рифампицина (58,2 %), тетрациклина (56,8 %), азитромицина (54,6 %), амоксициллина (53,8 %), цефалексина (52,4 %), ампициллина/сульбактама (51,2 %), кларитромицина (51,0 %) и пефлоксацина (50,4 %).

**Выводы.** Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в исследованных стационарах является серьезной терапевтической и эпидемиологической проблемой. Наибольшей активностью к нозокомиальным штаммам *P. aeruginosa* обладали имипенем и меропенем. Учитывая постоянные изменения уровня резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в разных регионах, необходимо в каждом стационаре проводить постоянный мониторинг за антибиотикорезистентностью и на основании полученных локальных данных разработать больничный формуляр антибиотиков. Тактику использования антибиотиков в каждом хирургическом стационаре следует определять в зависимости от локальных данных резистентности к противомикробным препаратам. Необходимо организовать систему эпидемиологического надзора за микробной резистентностью на локальном, региональном и национальном уровнях.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, хирургия, нозокомиальные инфекции, антибиотики, антибиотикорезистентность.

## ANTIBIOTIC RESISTANCE NOSOCOMIAL STRAINS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN UKRAINIAN SURGICAL DEPARTMENTS: RESULTS OF PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY (2011—2015)

A.G. Salmanov, O.M. Verner

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Summary

**Objective** — to study antimicrobials resistance activity of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial strains isolated from patients of regional Ukrainian surgical Departments.

**Materials and methods.** We conducted an evaluation of 279620 *P. aeruginosa* nosocomial strains isolated from patients hospitalized in 2011—2015 into 42 regional and Kyiv surgical departments of Ukraine. In accordance with NCCLS recommendations, we studied susceptibility to 36 antimicrobials: penicillin, ampicillin, amoxicillin, oxacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, cefazolin, cephalixin, cefuroxime, cefoperazone, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramycin, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, lincomycin, clindamycin,

tetracyclin, doxycyclinum, vancomycin, rifampicinum, ofloxacinum, levofloxacin, lomefloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, pefloxacin.

**Results and discussion.** In surgical hospitals of Ukraine 39.6 % of *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to all tested antibiotics. The most potent antimicrobials were meropenem, tobramycin, imipenem and levofloxacin. The high rates of resistance were found to penicillin (66.6 %), erythromycin (60.3 %), rifampicin (58.2 %), tetracycline (56.8 %), azithromycin (54.5 %), amoxicillin (53.3 %), cefalexin (54.2 %), ampicillin/sulbactam (51.2 %), clarithromycin (51.0 %), and to pefloxacin (50.4 %).

**Conclusions.** Resistance of nosocomial strains of *P. aeruginosa* in medical Institutions is a serious therapeutic and epidemiologic issue. Meropenem, tobramycin, imipenem and levofloxacin have been the most active to nosocomial strains of *P. aeruginosa*. Taking into account recent changes of resistance levels of nosocomial strains of *P. aeruginosa*, which take place in various regions, constant monitoring over resistance to antimicrobials should be carried out in every medical institution. Also, based upon the local data, hospital record forms for antibiotics should be elaborated. Antibiotics utilization policy in each surgical institution should be determined in accordance with the local data on resistance to antimicrobials. System of epidemiologic surveillance over microbial resistance should be established on the local, regional, and national levels.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, surgery, nosocomial infections, antibiotics, antimicrobial resistance.

**Citation:** Salmanov AG, Verner OM. Antibiotic resistance nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Ukrainian surgical department: results of prospective multicenter study (2011—2015) (Ukr). *International Journal of Antibiotics and Probiotics* 2017; 1 (1): 49-63.

#### Адреса для листування

04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю  
Тел. роб. +38 (044) 205-49-67  
Тел. моб. +38 (066) 799-76-31  
E-mail: mozsago@gmail.com  
Салманов Айдин Гурбанович

#### Address for correspondence

04112, Ukraine, Kyiv, 9 Dorohozhytska St.  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control  
Tel./fax +38 (044) 205-49-67  
E-mail: mozsago@gmail.com  
Aidyn Salmanov

#### Інформація про авторів

**Салманов А.Г.** — д. мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, голова Всеукраїнської асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності, національний координатор з антимікробної резистентності та інфекційного контролю

**Вернер О.М.** — к. мед. н., доцент кафедри мікробіології і епідеміології, начальник навчального відділу Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

#### About the authors

**Aidyn Salmanov** — MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, President of Ukrainian Association of Infection Control and Antimicrobial Resistance, National Coordinator of Antimicrobial Resistance and Infection Control

**Olga Verner** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Epidemiology, Head of the Educational Department of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education