

МАРКЕРИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ – НЕОБХІДНИЙ ІНСТРУМЕНТ БАГАТЬОХ КЛІНІЧНИХ НАПРЯМКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Поява протимікробних препаратів відкрила нову сторінку в історії людства – умови для розвитку хірургії, трансплантології, хіміотерапії, догляд за недоношеними дітьми, що загалом зумовило збільшення народжуваності і тривалості життя людей. В той же час екстенсивне застосування протимікробних засобів в медицині, промисловості, сільському господарстві та тваринництві призвело до глобального розповсюдження антибіотикорезистентності (АР) [1]. Його масштаби, без перебільшення, вже загрожують поверненням людства в доантибіотичну еру і розцінюються провідними організаціями з охорони здоров'я як криза АР [2, 3]. Для подолання цієї кризи були розроблені програми контролю АР (antimicrobial stewardship programs), центральною складовою яких є ідентифікація штамів бактерій з набутою АР для ефективного лікування кожного окремого пацієнта, а також розробка систем епідеміологічних заходів з обмеження розповсюдження цих штамів [3, 4]. Досвід впровадження програм контролю АР показав ефективність у багатьох країнах Європи [5–7]. 6 березня 2019 р. на засіданні уряду України було затверджено Національний план дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів.

Через пандемію коронавірусної хвороби прогнозується зростання АР у зв'язку зі збільшенням частоти госпіталізацій і часто неогрунтованим призначенням емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ) [8, 9].

ПЕРЕДУМОВИ НЕОБХІДНОСТІ НОВОГО РІВНЯ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно зі звітом Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centres of Disease Control and Prevention, CDC) США від 2019 р., у Сполучених Штатах щороку реєструється понад 2,8 млн випадків інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними мікроорганізмами, що призводить до більш ніж 35 тис. смертей [3]. За

глобальним прогнозом причин смертності, в 2050 р. смертність від антибіотикорезистентних мікроорганізмів випереджатиме смертність від раку, діабету, транспортних катастроф та інших розповсюджених причин [10]. Дослідження констатують факт зростання швидкості набуття бактеріями стійкості до нових антибактеріальних препаратів (рис. 1), що робить сподівання на вирішення проблеми АР за рахунок досягнень фармакології нераціональним [3, 11, 12].

За даними Європейського CDC, 15–50% бактеріальних ізолятів є резистентними щонайменше до однієї групи препаратів; 58,2% ізолятів *Escherichia coli* (*E. coli*) резистентні як мінімум до однієї групи протимікробних препаратів; 75% випадків АР є внутрішньогоспітальними; зростає частота резистентності ентеробактерій до карбапенемів [7]. В Україні, за даними окремих досліджень, 28,2% внутрішньогоспітальних ізолятів *Staphylococcus aureus* є метицилін- та ванкоміцинрезистентними; 35,1% ентеробактерій резистентні до цефалоспоринів третього покоління, зокрема 53,8% ізолятів – *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), 32,1% – *E. coli* [13].

ВООЗ та іншими організаціями з охорони здоров'я розроблені і вдосконалюються рекомендації для різних рівнів (від державного до суспільного) для стримання росту АР. В першу чергу це:

- гігієнічні заходи та вакцинація, що знижують вірогідність інфекційних захворювань;
- нормативно-правові заходи контролю використання антибіотиків в промисловості і тваринництві;
- заходи з раціоналізації використання протимікробних заходів в медицині і епідеміологічний контроль розповсюдження антибіотикорезистентних штамів [3, 4].

Таким чином, в умовах кризи АР для забезпечення епідеміологічного контролю стійких штамів, створення клінічних рекомендацій з раціональної АБТ та прийняття клінічних

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Я.А. МАРФІНА

керівник Чернівецького обласного центру планування сім'ї та репродукції людини ОКНП «Чернівецький обласний медичний діагностичний центр», м. Чернівці
ORCID: 0000-0002-3212-0301

Т.Ю. ТАРАСЮК

лікар акушер-гінеколог КП «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради, м. Рівне
ORCID: 0000-0001-9556-5298

Т.А. ІЛЛЯШЕНКО

лікар акушер-гінеколог Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ
ORCID: 0000-0002-4129-1380

Контакти:

Тутченко Тетяна Миколаївна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (067) 319 95 21;
+38 (044) 272 10 72
email: t.tutchenko@femina-health.org

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

рішень стосовно окремо взятих пацієнтів необхідні результати мікробіологічних досліджень з ідентифікацією збудників та визначення їхньої антибіотикочутливості [3, 7, 14]. Таке значне зростання потреби в численних мікробіологічних дослідженнях стимулювало розвиток автоматизації лабораторних процесів і створення нових технологічних рішень, які в свою чергу забезпечили значне скорочення термінів отримання результатів і збільшення інформативності [15, 16]. Окремим важливим кроком інновацій у мікробіології стало впровадження в клінічну практику визначення маркерів резистентності (MR) – конкретних характеристик механізмів стійкості ідентифікованого мікроорганізму до протимікробних препаратів [17].

КЛАСИФІКАЦІЯ AWARE – ВІДОБРАЖЕННЯ ПЕРЕОЦІНКИ ПІДХОДІВ ДО АБТ В УМОВАХ АР

Методика AWARe реалізована як частина Переліку основних лікарських засобів ВООЗ і спрямована на стримування тенденції до зростання стійкості

і підвищення безпеки та ефективності використання антибіотиків. Вона передбачає розподіл антибіотиків за трьома групами – Access (доступ), Watch (спостереження) і Reserve (резерв) (табл.), і визначає, які антибіотики використовувати для лікування найбільш поширених і серйозних інфекцій, які з них повинні бути доступні в системі охорони здоров'я в будь-який час, а які – зберігатися в запасі і застосовуватися тільки в крайньому разі. Нова кампанія має на меті збільшити частку глобального споживання антибіотиків в групі «доступ» щонайменше до 60% і зменшити масштаби використання груп «спостереження» і «резерв», щоб попередити подальше зростання АР бактерій до них. Використання антибіотиків групи «доступ» знижує ризик стійкості, оскільки це антибіотики вузького спектра дії (націлені на грам-позитивні або грам-негативні види бактерій) [18].

Класифікація AWARe була створена в результаті масштабних епідеміологічних досліджень розповсюдженості лікарняних і позалікарняних антибіотикорезистентних штамів з урахуванням MR.

МЕХАНІЗМИ АР ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ ЛАБОРАТОРНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

За визначенням ВООЗ, АР – це стійкість мікроорганізму до протимікробного препарату, яким раніше можна було лікувати інфекцію, викликану цим мікроорганізмом. Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків може бути **природною** або **набутою**. Природна стійкість характеризується відсутністю в мікроорганізмі мішені для дії антибіотика або недоступності мішені внаслідок первинно низької проникності або ферментативної інактивації. Наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) є природно стійкою до багатьох антибіотиків [3, 11].

Набута АР – це властивість окремих штамів бактерій зберігати життєздатність при тих концентраціях антибіотиків, які пригнічують основну частину мікробної популяції. Набута резистентність виникає шляхом формування мутацій (резистентний клон) або отримання зміненого генетично матеріалу від інших бактерій свого або іншого виду (горизонтальне внутрішньо- або міжвидове розповсюдження). Гени резистентності розташовані на мобільних генетичних елементах – плазмідах (молекулах ДНК, окремих від хромосомної та здатних до автономної реплікації) або на транспозонах (мобільних ДНК-послідовностях, які можуть переміщуватись в геномі) (рис. 2) [19, 20].

Основними механізмами АР є:

- утворення бактеріальних ферментів, які інактивують протимікробний препарат (β -лактамази);
- модифікація мішені дії протимікробного препарату (зміна пеніцилін-зв'язуючих білків у метицилін-резистентного золотистого стафілокока, що, як правило, кодується геном *mecA*);
- посилене виведення препарату з клітини (тетрацикліни, фторхінолони);
- зменшення проникності клітинної мембрани (втрата поринових каналів представниками роду *Enterobacteriaceae*, що призводить до нечутливості до β -лактамних антибіотиків) (рис. 3) [19–21].

Знання про механізми резистентності, наявні у даного бактеріального ізолята, є досить важливими, оскільки вони визначають не лише лікувальну тактику, а й здатність бактерії до виживання і розповсюдження в навколиш-

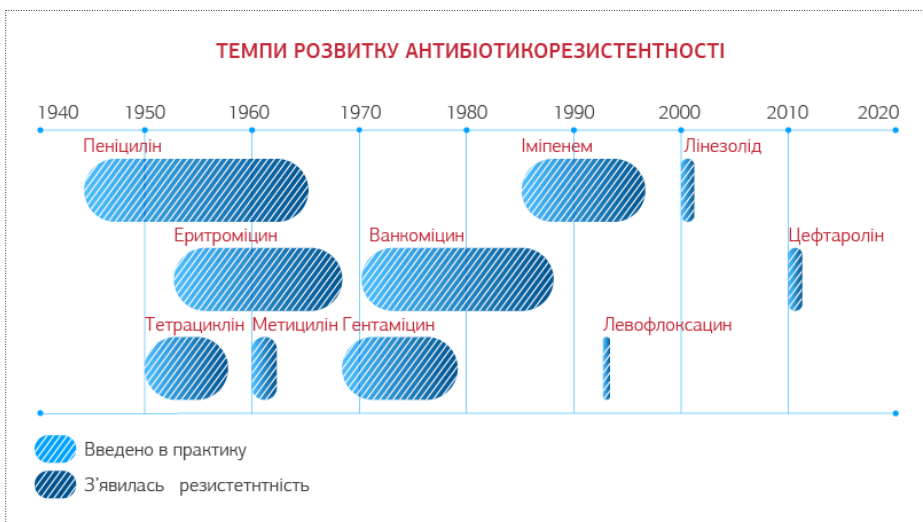


Рисунок 1. Еволюція темпів розвитку АР

(адаптовано з <https://flowingdata.com/2016/01/11/antibiotic-history-and-the-winning-bacteria/>)

Назва групи	Склад групи
Access (доступ)	Група найефективніших антибіотиків для 25 найпоширеніших інфекцій. 48 антибіотиків мають найвищу терапевтичну цінність, мінімізуючи при цьому вірогідність АР.
Watch (спостереження)	Група включає більшість критично важливих антимікробних препаратів, які значно підвищують ризик розвитку АР, тому призначаються при окремих бактеріальних захворюваннях (синусит, бронхіт).
Reserve (резерв)	Призначаються виключно при тяжких бактеріальних захворюваннях, які загрожують життю та відрізняються мультирезистентністю до препаратів з основних груп.

Повну класифікацію антибіотиків можна знайти за посиланням <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11>

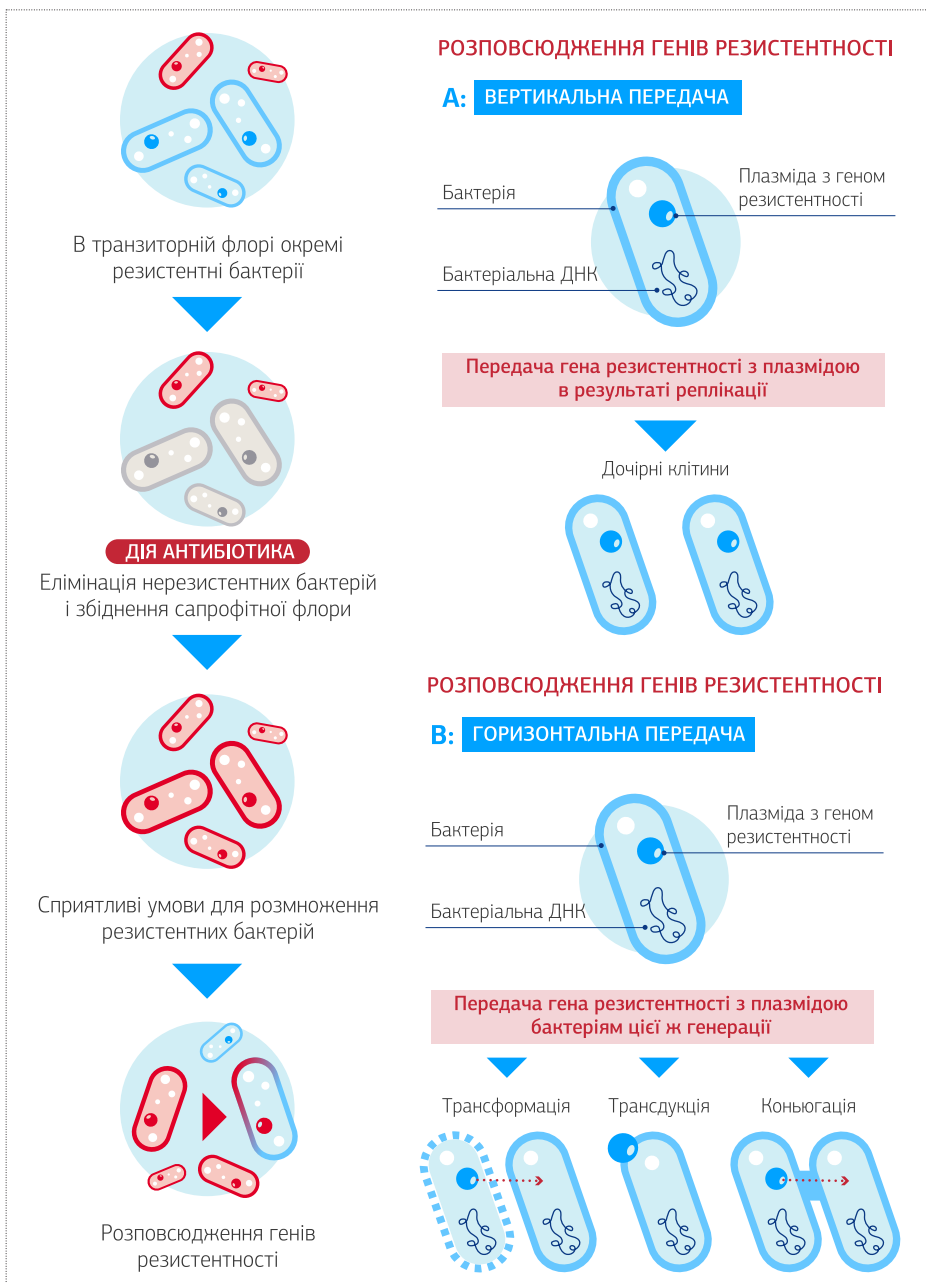


Рисунок 2. Етапи формування антибіотикорезистентного штаму та варіанти розповсюдження генів резистентності (адаптовано з <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/antibiotic-resistance-faqs.html>)

ньому середовищі. Наприклад, стійкість ентеробактерій до карбапенемів може бути спричинена:

- Зниженням проникності мембрани та активністю β -лактамаз зі слабкою активністю щодо карбапенемів (маркери AmpC або CTX-M). Ці механізми не мають горизонтального трансферу, тому вірогідність передачі резистентного клону контактній особі низька, а виживаність таких бактерій знижена.
- Експресією істинних карбапенемаз (маркери KPC, IMP, VIM, OXA). Ці механізми закодовані в плазмідах, є

активний горизонтальний трансфер, вони асоційовані з мульти- та пан-АР, мають високу вірогідність інфікування контактних осіб [22–24].

Автоматизація мікробіологічних досліджень забезпечує не лише швидку видову ідентифікацію широкого спектра збудників, а й одночасне визначення антибіотикочутливості і МР. В клінічній практиці найбільш ефективним є фенотипове визначення МР, тоді як для вивчення їхньої розповсюженості частіше застосовують молекулярні методи [25].

МАРКЕРИ АР – НОВІ МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

Зловживання емпіричною терапією антибіотиками широкого спектра було однією з важливих причин розповсюдження госпітальних антибіотикорезистентних штамів [1–3, 25]. Проте після отримання наукових даних про високі рівні АР таких мікроорганізмів, як *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*, спектр застосовуваних емпірично антибіотиків лише збільшився з метою «покриття» саме цих збудників на випадок їхньої присутності. Як показало дослідження 17 430 випадків негоспітального сепсису, 75% пацієнтів призначалась емпірична АБТ, націлена на антибіотикорезистентні мікроорганізми. Виявилось, що така терапія призводила до збільшення смертності на 22%. Присутність антибіотикорезистентних патогенів була підтверджена лише в 25,7% з цих випадків [27]. Результати цього дослідження підтверджують важливість ґрунтування тактики АБТ на результатах мікробіологічних досліджень з визначенням антибіотикочутливості та МР.

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ТОВАРИСТВА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ США – 2020

Метою клінічних настанов Товариства інфекційних хвороб США (Infectious Diseases Society of America, IDSA) від 2020 р. щодо лікування інфекцій, спричинених грам-негативними резистентними бактеріями, є допомога клініцистам в прийнятті рішень в лікуванні інфекцій, спричинених бактеріями роду *Enterobacteriaceae*, що продукують β -лактамази розширеного спектра (БЛРС) або карбапенемази, а також мультирезистентної *P. aeruginosa*. Слід зазначити, що в цих рекомендаціях не розглядається емпірична АБТ, а очікується рутинна ідентифікація збудника з визначенням МР [28].

β -лактамази розширеного спектра

БЛРС – це ферменти, які виробляються грам-негативними паличками і обумовлюють резистентність цих бактерій до більшості β -лактамних анти-



Рисунок 3. Основні механізми АР
(адаптовано з <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>)

біотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, азтреонаму). З 2012 до 2017 рр. частота інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими бактеріями роду *Enterobacteriaceae*, в США зроста на 53%. Найбільш розповсюдженими представниками БЛРС-продукуючих ентеробактерій є *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* та *Proteus mirabilis* [29, 30].

Нижче наведені основні положення клінічних настанов IDSA-2020 з лікування інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими бактеріями роду *Enterobacteriaceae* [28].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні неускладненого циститу, спричиненого БЛРС-продукуючими ентеробактеріями?

Рекомендація: в лікуванні неускладненого циститу слід віддавати перевагу нітрофурантоїну та триметоприм-сульфаметоксазолу.

Обґрунтування: за результатами досліджень ці антибактеріальні препарати є безпечними та ефективними засобами для лікування неускладненого циститу [29, 31]. Неускладнений цистит – це гостре, спорадичне чи рецидивуюче запалення сечового міхура, яке часто трапляється у невагітних жінок, жінок передклімактеричного віку без анатомічних і функціональних ушкоджень сечових шляхів, без наявних супутніх захворювань [32].

Хоча фторхінолони (ципрофлоксацин або левофлоксацин) і карбапенеми є ефективними агентами проти циститу, спричиненого ентеробактеріями, що продукують БЛРС, не рекомендується застосовувати їх при циститі, якщо можуть бути використані інші безпечні та ефективні препарати. Обмеження використання цих засобів сприяє як збереженню їхньої активності щодо майбутніх інфекцій,

так обмеженню супутньої токсичності, особливо у випадку фторхінолонів.

Амоксицилін-клавуланат, одноразовий прийом аміноглікозидів та пероральний фосфоміцин – альтернативні варіанти лікування циститу, спричиненого ентеробактеріями, що продукують БЛРС. Амоксицилін-клавуланат є альтернативним, але не найкращим агентом, оскільки дані рандомізованого контрольованого дослідження показали, що його застосування асоціюється з вищим показником клінічної неефективності, ніж прийом при циститі ципрофлоксацину, ймовірно, внаслідок стійкої вагінальної бактеріальної колонізації [33]. Аміноглікозиди виводяться переважно нирками у вигляді активної форми, що робить одноразове введення мінімально токсичним і ефективним для лікування циститу, але дані великих досліджень відсутні [34]. Пероральний фосфоміцин як альтернативний вид терапії неускладненого циститу ефективний лише у випадку БЛРС-продукуючої *E. coli*, але коли інфекційним чинником є *K. pneumoniae* або інша грам-негативна паличка з геном *fosA*, що обумовлює здатність гідролізувати цей препарат, вірогідність клінічної неефективності є високою [35, 36].

Ускладнені сечові інфекції – це всі інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), що не були визначені як неускладнені. У вужчому сенсі – це ІСШ серед пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ускладнень, наприклад, усіх чоловіків, вагітних жінок, пацієнтів із анатомічними чи функціональними вадами сечових шляхів, пацієнтів з постійним катетером, захворюваннями нирок та/або іншими захворюваннями, що послаблюють імунітет (наприклад, цукровий діабет) [32].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні пієлонефриту та ускладнених ІСШ, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями?

Рекомендація: ертапенем, меропенем, іміпенем-циластатин, ципрофлоксацин, левофлоксацин або триметоприм-сульфаметоксазол є кращими варіантами лікування пієлонефриту та ускладнених ІСШ, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями.

Обґрунтування: карбапенеми, ципрофлоксацин, левофлоксацин та триметоприм-сульфаметоксазол – найкращі варіанти лікування пацієнтів із пієлонефритом та ускладненими ІСШ, спричиненими БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, на основі клінічного досвіду та здатності цих засобів досягти високих концентрацій у сечі. Якщо після розпочатої емпіричної АБТ карбапенемом була визначена чутливість збудника до ципрофлоксацину, левофлоксацину або триметоприму-сульфаметоксазолу, раціональним є перехід на один із цих препаратів. Це сприяє збереженню чутливості до карбапенемів. Нітрофурантоїн та пероральний фосфоміцин не дозволяють досягти адекватних концентрацій у паренхімі нирок і не мають використовуватись для лікування пієлонефриту та ускладнених ІСШ [28]. Доксидиклін не рекомендується для лікування пієлонефриту та ІСШ, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, через обмежене виведення з сечею [37].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інших інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями?

Рекомендація: для лікування інших інфекцій (не сечових шляхів), спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, слід використовувати карбапенеми.

Обґрунтування: карбапенеми в такій клінічній ситуації є препаратами першої лінії. Про це свідчать дані багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження, в якому було продемонстровано зниження летальності протягом 30 днів у пацієнтів із септицемією, викликану *E. coli* та *K. pneumoniae*, при лікуванні меропенемом порівняно з піперацилін-тазобактамом [38]. Саме тому застосування піперациліну-тазобактаму не рекомендоване для лікування інфекцій, викликаних БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, навіть за наявності чутливості до цього препарату за даними бакпосіву. Робоча група IDSA вважає доцільною екстраполяцію цих даних на інші види інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, окрім ІСШ [28].

Яка роль цефепіму в лікуванні інфекцій, спричинених БЛРС-продукуючими ентеробактеріями, якщо бакпосів продемонстрував чутливість до нього?

Рекомендація: цефепім краще не використовувати в лікуванні таких інфекцій навіть за наявності даних про чутливість до нього. Проте якщо емпірична терапія цефепімом була розпочата, переходити на інший препарат не треба.

Обґрунтування: дослідження з порівняння ефективності цефепіму і карбапенемів продемонстрували відсутність переваг цефепіму або його нижчу ефективність [39]. Окрім цього, є дані, що визначення мінімальної інгібуючої концентрації цефепіму у випадку БЛРС-продукуючих ентеробактерій може бути неточним [40–42].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інших інфекцій, спричинених *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* або *Proteus mirabilis*, якщо бакпосів демонструє резистентність до цефтріаксону, але маркери БЛРС не виявлені?

Рекомендація: вибір антибіотиків може базуватись на визначенні чутливості.

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні септицемії, спричиненої *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* або *Proteus mirabilis*, якщо бакпосів демонструє резистентність до цефтріаксону, але присутність гену blaCTX-M не підтверджена молекулярними методами?

Рекомендація: в такій ситуації слід віддавати перевагу карбапенемам, оскільки відсутність гену blaCTX-M не включає присутності БЛРС.

Ентеробактерії, резистентні до карбапенемів

Згідно зі звітом Європейського CDC від 2019 р., ентеробактерії, що продукують карбапенемазу (*E. coli*, *K. pneumoniae*), являють собою значну загрозу для здоров'я пацієнтів і роботи систем охорони здоров'я європейських країн, спричиняючи високу летальність [43]. Здатність до

синтезу істинних карбапенемаз закодована в плазмідах, що зумовлює активний горизонтальний трансфер, розвиток мульти- та пан-АР, а також потенціал до розповсюдження [22–24]. В 2017 р. розповсюдженість карбапенем-резистентної *K. pneumoniae* в країнах Європи варіювала від 0% до 64,7% [43]. У США проблема карбапенем-продукуючих ентеробактерій є не менш актуальною, оскільки вони спричиняють щонайменше 13 000 важких для лікування і 1000 летальних випадків на рік [3].

Резистентність ентеробактерій до карбапенемів може забезпечуватись зниженням проникності мембрани та активністю β-лактамаз зі слабкою активністю щодо карбапенемів (маркери AmpC або CTX-M) або експресією істинних карбапенемаз (маркери KPC, IMP, VIM, OXA). У зв'язку з цим лабораторне підтвердження присутності істинних карбапенемаз (карбапенем-продукуючі штами) є важливим з клінічної й епідеміологічної точки зору [44].

Нижче наведені основні положення клінічних настанов IDSA-2020 з лікування інфекцій, спричинених резистентними до карбапенемів бактеріями роду *Enterobacteriaceae* [28].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні неускладненого циститу, спричиненого резистентними до карбапенемів ентеробактеріями?

Рекомендація: ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол, нітрофурантоїн або одноразова доза аміноглікозиду є кращими варіантами лікування в такій ситуації. Стандартна парентеральна терапія меропенемом є кращим варіантом лікування циститу, викликаного ентеробактеріями, стійкими до ертапенему, але чутливими до меропенему, коли результати тестування на карбапенемази недоступні або негативні.

Коментар: якщо присутність карбапенемаз підтверджене лабораторно, не слід використовувати меропенем, навіть якщо бакпосів демонструє чутливість до нього. Якщо бакпосів демонструє резистентність до препаратів першого вибору, слід застосовувати: цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин-релебактам або цефідерокол. Колістин може використовуватись лише у виняткових випадках [45]. Поліміксин В не слід використовувати для лікування циститу.

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні пієлонефриту та ускладнених ІСШ, спричинених резистентними до карбапенемів ентеробактеріями?

Рекомендація: цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин-релебактам та цефідерокол є альтернативними варіантами лікування пієлонефриту, викликаного ентеробактеріями, резистентними і до ертапенему, і до меропенему. Пролонгована інфузія меропенему є найкращим лікувальним варіантом для пієлонефриту і ускладнених ІСШ, викликаних ентеробактеріями, резистентними до ертапенему, але чутливими до меропенему, коли тестування на продукцію карбапенемаз є негативним або недоступним.

Коментар: якщо присутність карбапенемаз підтверджена лабораторно, не слід використовувати меропенем, навіть

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

якщо бакпосів демонструє чутливість до нього. Пероральний фосфоміцин не слід використовувати при пієлонефриті і ускладнених ІСШ через неможливість забезпечення його достатньої концентрації в нирковій паренхімі [28].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інфекцій іншої локалізації (не сечових), спричинених ентеробактеріями, резистентними до ертапенему, але чутливими до меропенему, коли результат тестування на продукцію карбапенемаз негативний або відсутній?

Рекомендація: найкращим варіантом лікування таких інфекцій є пролонгована інфузія меропенему.

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інфекцій іншої локалізації (не сечових), спричинених ентеробактеріями, резистентними до ертапенему та меропенему, коли результат тестування на продукцію карбапенемаз негативний або відсутній?

Рекомендація: цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин-релебактам є найкращим варіантом лікування в таких випадках.

Коментар: при інтраабдомінальних інфекціях тігециклін та еравациклін є прийнятними варіантами монотерапії [46–48]. При цьому високі дози тігецикліну можуть бути ефективнішими за стандартні при ускладнених інтраабдомінальних інфекціях. Використання тігецикліну та еравацикліну має обмежуватись інтраабдомінальними інфекціями, що пов'язано з особливостями розподілу цих антибіотиків [49].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інфекцій іншої локалізації (не сечових), спричинених ентеробактеріями, що продукують карбапенемази?

Рекомендація: цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-циластатин, релебактам є найкращим варіантом лікування в такій ситуації. Цефтазидим-авібактам в комбінації з азтреонамом або монотерапія цефідероколом є терапією вибору при продукції металокарбапенемази типу Нью-Делі (NMD) та інших метало-β-лактамаз. Цефтазидим-авібактам є препаратом вибору при продукції ОХА-48 [28].

Яка роль поліміксинів у лікуванні інфекцій, викликаних карбапенем-резистентними ентеробактеріями?

Рекомендація: поліміксин В і колістин не слід використовувати для лікування таких інфекцій. Колістин може використовуватись у виключних випадках неускладненого циститу.

Яка роль комбінованої АБТ в лікуванні інфекцій, викликаних карбапенем-резистентними ентеробактеріями?

Рекомендація: комбінації антибіотиків (такі як β-лактам + аміноглікозид, фторхінолон або поліміксин) не є рутинно рекомендованими для лікування інфекцій, викликаних карбапенем-резистентними ентеробактеріями.

Коментар: хоча теоретично такі комбінації можуть підвищувати шанси ефективності емпіричної терапії, після підтвердження ефективності β-лактама *in vitro* інші препарати краще відмінити для зменшення побічних ефектів.

Мультирезистентна синьогнійна паличка

За даними CDC, в 2017 р. в США було зареєстровано 32 600 випадків інфекцій, викликаних мультирезистентною *P. aeruginosa*, що призвели до 2700 смертей [3]. Цей збудник має природну стійкість до певних антимікробних засобів за рахунок трьох різних механізмів, включаючи знижену проникність зовнішньої клітинної мембрани, що перешкоджає потраплянню протимікробного агента в клітину, використання механізмів активного виведення антибіотика з клітини (ефлюкс) а також вироблення ферментів, що розкладають антимікробну речовину. Окрім цього, синьогнійна паличка має здатність до швидкого розвитку набутої резистентності за рахунок як пасивного отримання генів, що кодують механізми стійкості, так і мутації власних генів [51]. *P. aeruginosa* розглядається як **мультирезистентна**, якщо вона є нечутливою до щонайменше одного антибіотика із трьох класів, до яких вона має природну чутливість (пеніциліни, цефалоспорини, фторхінолони, аміноглікозиди та карбапенеми). В 2018 р. був запропонований термін «**важка для лікування резистентність *P. aeruginosa***» [50]. В рекомендаціях IDSA-2020 вона ідентифікується як *P. aeruginosa*, резистентна до всіх наступних препаратів: піперацилін-тазобактам, цефтазидим, цефепім, азтреонам, меропенем, іміпенем-целастатин, цiproфлорксацин та левофлорксацин [28].

Нижче наведені основні положення клінічних настанов IDSA-2020 з лікування інфекцій, спричинених важкою для лікування *P. aeruginosa* [28].

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні неускладненого циститу, спричиненого важкою для лікування *P. aeruginosa*?

Рекомендація: рекомендованими видами терапії такого циститу є цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, іміпенем-целастатин-релебактам, цефідерокол або одноразова доза аміноглікозиду.

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні пієлонефриту та ускладнених ІСШ, спричинених важкою для лікування *P. aeruginosa*?

Рекомендація: рекомендованими видами терапії цих захворювань є цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, іміпенем-целастатин-релебактам, цефідерокол або одноразова доза аміноглікозиду.

Яким антибіотикам слід віддавати перевагу в лікуванні інфекцій іншої локалізації (не сечових), спричинених важкою для лікування *P. aeruginosa*?

Рекомендація: рекомендованими видами терапії таких інфекцій є цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, іміпенем-целастатин-релебактам, цефідерокол.

Яка роль комбінованої АБТ в лікуванні інфекцій, спричинених важкою для лікування *P. aeruginosa*?

Рекомендація: комбінована терапія декількома антибактеріальними препаратами не є рутинно рекомендованою, якщо *in vitro* підтверджується чутливість до антибіотиків першої лінії вибору (цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам, імipенем-целастатин-релабактам).

ВИСНОВКИ

- Стримання росту АР – невідкладна потреба, яка має вирішуватись на громадському, державному і медичному рівнях.
- Інфекційно-запальні процеси, спричинені антибіотико-резистентними збудниками, – розповсюджена проблема, актуальна для більшості клінічних напрямків.

- Ефективне лікування інфекцій, викликаних антибіотико-резистентними мікроорганізмами, можливе при застосуванні сучасних мікробіологічних методів і клінічних настанов (IDSA-2020).
- Автоматизовані системи мікробіологічних досліджень забезпечують можливість ідентифікації широкого спектра патогенів з одночасним визначенням антибіотикочутливості та МР у стислі терміни. Вони значно розширюють клінічні можливості ефективного лікування інфекційно-запальних процесів і епідеміологічного контролю резистентних штамів.

Пропозиції медичної лабораторії ДІЛА

Бактеріологічна панель з автоматизованою системою ідентифікації та антибіотикочутливості:

- Визначення всіх клінічно значимих маркерів АР.
- Кінцевий результат визначення аеробів за 3 (4) доби.
- Апарат із флуориметричною і колориметричною ідентифікацією мікроорганізмів – лідер серед автоматизованих систем визначення антибіотикочутливості.
- Антибіотикочутливість оцінюється за стандартами EUCAST* – результати, адаптовані до клінічних рішень.
- Комбіновані панелі антибіотикочутливості включають препарати вузького спектра і груп резерву.
- Мінімальна інгібуєча концентрація методом серійних розведень – точніше, ніж диско-дифузійний метод.
- Застосовуються алгоритми для виключення відтермінованої резистентності.
- Дослідження розроблені спеціально для визначення спектра патогенів, характерних для певної нозології (цистит, ендометрит, синусит тощо) і забезпечуються інформаційною підтримкою.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh, T.A., et al. "Understanding and combating the antibiotic resistance crisis." *Microorganisms for Sustainable Environment and Health* (2020): 315.
2. Ventola, C.L. "The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats." *Pharmacy and therapeutics* 40.4 (2015): 277.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, CDC (2019). DOI: 10.15620/cdc.82532
4. Dyar, O.J., et al. "What is antimicrobial stewardship?" *Clinical Microbiology and Infection* 23.11 (2017): 793–8.
5. May, L.S., et al. "Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions." *Clinical Microbiology and Infection* (2020).
6. Eudy, J.L., et al. "Antimicrobial Stewardship Practice in the Ambulatory Setting from a National Cohort." *US: Oxford University Press. Open forum infectious diseases* 7.11 (2020).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm. ECDC (2020).
8. Getahun, H., Smith, I., Trivedi, K., et al. "Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic." *Bull WHO* 98 (2020): 442–442A. DOI: 10.2471/BLT.20.268573
9. Cantón, R., Gijón, D., Ruiz-Garbajosa, P. "Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic." *Current Opinion in Critical Care* 26.5 (2020): 433–41.
10. O'Neill, J. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. The Review on Antimicrobial Resistance. London. HM Government and the Wellcome Trust (2016).
11. Christaki, E., Marcou, M., Tofarides, A. "Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence." *Journal of molecular evolution* 88.1 (2020): 26–40.
12. Andersson, D.I., et al. "Antibiotic resistance: turning evolutionary principles into clinical reality." *FEMS Microbiology Reviews* 44.2 (2020): 171–88.
13. Salமானov, A., et al. "Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine." *Journal of Hospital Infection* 102.4 (2019).
14. Morency-Potvin, P., Schwartz, D.N., Weinstein, R.A. "Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship." *Clinical microbiology reviews* 30.1 (2017): 381–407.
15. Murray, P.R. "Laboratory automation impact on antimicrobial resistance." *Microbiology Australia* 40.2 (2019): 66–8.
16. Bailey, A.L., Ledebner, N., Burnham, C.-A.D. "Clinical microbiology is growing up: the total laboratory automation revolution." *Clinical chemistry* 65.5 (2019): 634–43.
17. Martínez, J.L., Coque, T.M., Baquero, F. "What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes." *Nature Reviews Microbiology* 13.2 (2015): 116–23.
18. WHO Antibiotic Categorization AWaRe. Available from: [https://aware.essentialmeds.org/groups], last accessed Dec 22, 2020.
19. Frieri, M., Kumar, K., Boutin, A. "Antibiotic resistance." *Journal of infection and public health* 10.4 (2017): 369–78.
20. Peterson, E., Kaur, P. "Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens." *Frontiers in microbiology* 9 (2018): 2928.
21. Admassie, M. "Current Review on Molecular and Phenotypic Mechanism of Bacterial Resistance to Antibiotic." *Sci J Clin Med* 7 (2018): 13.
22. Nordmann, P., Poirel, L. "The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide." *Clinical Microbiology and Infection* 20.9 (2014): 821–30.
23. Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L. "Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae." *Emerging infectious diseases* 17.10 (2011): 1791.
24. Pitout, J.D.D. "Multiresistant Enterobacteriaceae: new threat of an old problem." *Expert review of anti-infective therapy* 6.5 (2008): 657–69.
25. Bard, J.D., Lee, F. "Why can't we just use PCR? The role of genotypic versus phenotypic testing for antimicrobial resistance testing." *Clinical Microbiology Newsletter* 40.11 (2018): 87–95.
26. Kollef, M.H. "Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front." *Clinical Infectious Diseases* 47 Suppl 1 (2008): S3–S13.
27. Rhee, C., et al. "Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use." *JAMA Network Open* 3.4 (2020).
28. Tamma, P.D., et al. "Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections." *Clinical Infectious Diseases* (2020).

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

29. Tamma, P.D., et al. "Molecular epidemiology of ceftriaxone-nonsusceptible Enterobacterales isolates in an academic medical center in the United States." *US: Oxford University Press. Open forum infectious diseases* 6.8 (2019).
30. Iovleva, A., Bonomo, R.A. "The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world." *Journal of travel medicine* 24 Suppl 1 (2017): S44–S51.
31. Gupta, K., et al. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases." *Clinical infectious diseases* 52.5 (2011): e103–e120.
32. Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Limited update (2018).
33. Hooton, T.M., et al. "Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial." *Jama* 293.8 (2005): 949–55.
34. Goodlet, K.J., Benhalima, F.Z., Nailor, M.D. "A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: is it time to resurrect an old strategy?" *Antimicrobial agents and chemotherapy* 63.1 (2019).
35. Ito, R., et al. "Widespread fosfomicin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene." *MBio* 8.4 (2017).
36. Elliott, Z.S., et al. "The role of *fosA* in challenges with fosfomicin susceptibility testing of multispecies *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing clinical isolates." *Journal of clinical microbiology* 57.10 (2019): e00634–19.
37. Agwuh, K.N., MacGowan, A. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58.2 (2006): 256–65.
38. Harris, P.N.A., et al. "Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial." *Jama* 320.10 (2018): 984–94.
39. Chopra, T., et al. "Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56.7 (2012): 3936–42.
40. Livermore, D.M., et al. "Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?" *Journal of antimicrobial chemotherapy* 67.7 (2012): 1569–77.
41. Zhou, M., et al. "Comparison of five commonly used automated susceptibility testing methods for accuracy in the China Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS) hospitals." *Infection and drug resistance* 11 (2018): 1347.
42. Burgess, D.S., Hall, R.G. II. "In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*." *Diagnostic microbiology and infectious disease* 49.1 (2004): 41–6.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 2019. ECDC. Stockholm (2019).
44. van Duin, D., et al. "Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes." *Diagnostic microbiology and infectious disease* 75.2 (2013): 115–20.
45. Sorli, L., et al. "Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Dose is critical." *Journal of Infection* 79.3 (2019): 253–61.
46. Solomkin, J., et al. "Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial." *JAMA surgery* 152.3 (2017): 224–32.
47. Eckmann, C., et al. "Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 Suppl 2 (2013): ii25–ii35.
48. Babinchak, T., et al. "The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data." *Clinical Infectious Diseases* 41 Suppl 5 (2005): S354–S367.
49. Falagas, M.E., Karageorgopoulos, D.E., Dimopoulos, G. "Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline." *Current drug metabolism* 10.1 (2009): 13–21.
50. Kadri, S.S., et al. "Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents." *Clinical Infectious Diseases* 67.12 (2018): 1803–14.
51. Moore, N.M., Flaws, M.L. "Antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*." *Clinical Laboratory Science* 24.1 (2011): 47.

МАРКЕРИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ – НЕОБДИЙНИЙ ІНСТРУМЕНТ БАГАТЬОХ КЛІНІЧНИХ НАПРЯМКІВ

Огляд літератури

Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦИМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

Я.А. Марфіна, керівник Чернівецького обласного центру планування сім'ї та репродукції людини ОКНП «Чернівецький обласний медичний діагностичний центр», м. Чернівці

Т.Ю. Тарасюк, лікар акушер-гінеколог КП «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради, м. Рівне

Т.А. Ілляшенко, лікар акушер-гінеколог Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ

Антибіотикорезистентність (АР) є однією з провідних і поки що далеких від вирішення проблем людства, а втілення стратегій стримування АР на різних рівнях є першочерговою задачею, оскільки вичерпаність можливостей створення нових антибіотиків є очевидною. В медичній сфері реалізація зазначеної стратегії полягає в раціональному застосуванні антибактеріальних препаратів, а також у санітарно-гігієнічному контролі розповсюдження мультирезистентних штамів.

Одним із способів раціоналізації використання протимікробних агентів стало створення класифікації BOO3 AWaRe, метою якої є розширення використання антибіотиків вузького спектра і обмеження нецільового застосування груп резерву та препаратів, до яких стрімко зростає резистентність. Реалізація цих задач неможлива без застосування мікробіологічних досліджень. Лабораторна діагностика причин інфекційних процесів була суттєво вдосконалена – автоматизація процесів, доступність рутинного визначення маркерів резистентності. В огляді представлені основні механізми розвитку АР розповсюдженими патогенами та можливість їх відображення у маркерах резистентності.

Важливою подією 2020 року стало створення Американським товариством інфекційних хвороб (IDSA) клінічних настанов з лікування інфекційно-запальних процесів, викликаних поширеними мультирезистентними грам-негативними бактеріями. На відміну від попередніх клінічних настанов, у цій призначення антибактеріальних препаратів у першу чергу ґрунтуються на інформації про маркери резистентності, антибіотикочувливості, а також на локалізації інфекції. Метою клінічних настанов IDSA–2020 є допомога клініцистам у прийнятті рішень в лікуванні інфекцій, спричинених бактеріями роду *Enterobacteriaceae*, що продукують β -лактамази розширеного спектра або карбапенемази, а також мультирезистентної *Pseudomonas aeruginosa*. В огляді представлені основні положення зазначеної клінічної настанови.

Ефективне лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними мікроорганізмами, можливе при застосуванні сучасних мікробіологічних методів згідно із заснованими на доказах клінічними настановами. Автоматизовані системи мікробіологічних досліджень значно розширюють клінічні можливості ефективного лікування інфекційно-запальних процесів і епідеміологічного контролю резистентних штамів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, антибіотикочувливість, маркери резистентності, β -лактамази розширеного спектра, карбапенемази.

ANTIBIOTIC RESISTANCE MARKERS ARE A NECESSARY TOOL IN MANY CLINICAL AREAS

Literature review

T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

O.A. Burka, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

Y.A. Marfina, head of the Regional Center for family planning and human reproduction, RCNE "Chernivitsi Regional Medical Diagnostic Center", Chernivitsi

T.Y. Tarasiuk, obstetrician-gynecologist CE "Regional Perinatal Center" of Rivne Regional Council, Rivne

T.A. Illiashenko, obstetrician-gynecologist, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv

Antibiotic resistance (AR) is one of the leading and still far from solving the problems of mankind. Implementation of strategies for controlling AR at different levels is a priority task, since crisis of the possibilities of creating new antibiotics is obvious. Implementation of this strategy in the medical field consists in the rational use of antibacterial agents and hygienic control of the spread of multiresistant strains.

One of the ways to rationalize the use of antimicrobial agents was WHO AWaRe classification, the purpose of which is to expand the use of narrow-spectrum antibiotics and limit the misuse of reserve groups and drugs with growing resistance levels. Implementation of these tasks is impossible without microbiological studies. Laboratory diagnostics of the infectious causes has undergone significant improvement – automation, availability of routine determination of resistance markers. The review presents the main mechanisms of AR development by common pathogens and possibility of their reflection in resistance markers.

An important milestone in 2020 was the Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical guideline for treatment of infectious caused by common multi-resistant gram-negative bacteria. In contrast to previous clinical guidelines, this makes the prescription of antibacterial drugs primarily on information about resistance markers, antibiotic susceptibility, and also on the location of infection. The purpose of the IDSA–2020 clinical guidelines is to assist clinicians in making decisions in treatment of infections caused by extended-spectrum β -lactamase or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* multi-drug resistant. The review presents the main points of this clinical guideline.

Thus, effective treatment of infections caused by antibiotic-resistant microorganisms is possible due to contemporary microbiological methods according to evidence-based clinical guidelines. Automated microbiological research systems significantly expand the clinical possibilities of effective treatment of infectious and epidemiological control of resistant strains.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic susceptibility, resistance markers, extended spectrum β -lactamases, carbapenemases.

МАРКЕРЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ – НЕОБХОДИМЫЙ ИНСТРУМЕНТ МНОГИХ КЛИНИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

Обзор литературы

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН України», научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев

Я.А. Марфіна, руководитель Черновицкого областного центра планирования семьи и репродукции человека ОКНП «Черновицкий областной медицинский диагностический центр», г. Черновцы

Т.Ю. Тарасюк, врач акушер-гинеколог КП «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, г. Ровно

Т.А. Ілляшенко, врач акушер-гинеколог Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины, г. Киев

Антибіотикорезистентність (АР) являється однією із ведущих і поки далеких від рішення проблем людства, а виконання стратегій АР на різних рівнях являється первоочередною задачею, поскольку исчерпанность возможностей создания новых антибиотиков очевидна. В медицинской сфере реализация указанной стратегии заключается в рациональном применении антибактериальных препаратов, а также в санитарно-гигиеническом контроле распространения мультирезистентных штаммов.

Одним из способов рационализации использования противомикробных агентов стало создание классификации BO3 AWaRe, целью которой является расширение использования антибиотиков узкого спектра и ограничения нецельового применения групп резерву и препаратов, к которым стремительно растет резистентность. Реализация этих задач невозможна без применения микробиологических исследований. Лабораторная диагностика причин инфекционных процессов была существенно усовершенствована – автоматизация процессов, доступность рутинного определения маркеров резистентности. В обзоре представлены основные механизмы развития АР распространенными патогенами и возможность их отражения в маркерах резистентности.

Важным событием 2020 года стало создание Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) клинического руководства по лечению инфекционно-воспалительных процессов, вызванных распространенными мультирезистентными грам-отрицательными бактериями. В отличие от предыдущих клинических руководств, в этом назначения антибактериальных препаратов в первую очередь основываются на информации о маркерах резистентности, антибиотикочувливости, а также на локализации инфекции. Целью клинических руководств IDSA–2020 является помощь клиницистам в принятии решений в лечении инфекций, вызванных бактериями рода *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы, а также мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*. В обзоре представлены основные положения указанного клинического руководства.

Эффективное лечение инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, возможно при применении современных микробиологических методов в соответствии с доказательными клиническими рекомендациями.

Автоматизированные системы микробиологических исследований значительно расширяют клинические возможности эффективного лечения инфекционно-воспалительных процессов и эпидемиологического контроля резистентных штаммов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотикочувливість, маркеры резистентности, β -лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы.