

УДК: 615.33-035.2

О.К. ДУДА, д. мед. н., професор; Н.Б. ГОРБАЛЬ, О.В. МАСАЛІТІНА

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

Роль бета-лактамаз у формуванні антибіотикорезистентності

Резюме

Для вирішення зростаючої проблеми резистентності до антибактеріальних препаратів, вагомую роль в якій відіграють β-лактамази, необхідно регулярно проводити моніторинг на рівні державної охорони здоров'я. Такі дослідження дають можливість отримати об'єктивні систематизовані дані щодо стану антибіотикорезистентності мікроорганізмів та забезпечують лікарів даними про місцеву стійкість мікроорганізмів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, β-лактамази, β-лактамні антибіотики

Серед антибактеріальних препаратів β-лактамні антибіотики (БЛА) займають особливе і часто лідируюче місце в клінічній практиці, оскільки при високій бактерицидній активності і доброму розподілі в організмі можуть застосовуватися в широкому діапазоні хіміотерапевтичних доз та при цьому мають малу токсичність [1].

В Україні зберігається високий рівень безрецептурного продажу антибактеріальних препаратів. Навіть орієнтовно, за рекомендаціями лікаря відбувається близько половини випадків купівлі антибіотиків у аптеці. Згідно з даними, отриманими в 2010 році, безумовним лідером за кількістю спожитих доз є представник пеніцилінів – амоксицилін. Цефтріаксон – серед лідерів за частотою продаж [2].

Безрецептурний продаж антибіотиків призводить до надмірного та безвідповідального їх застосування в неадекватних ситуаціях. Ще однією проблемою є широке використання антимікробних засобів у тваринництві та рослинництві. Саме надмірне застосування антибіотиків сприяє розвитку резистентності фізіологічної бактеріальної флори в дихальних шляхах та шлунково-кишковому тракту. Мікроорганізми за деяких умов набувають властивостей небезпечних патогенів. Окрім цього, стійкі колонізуючі бактерії здатні передавати свої гени резистентності іншим видам бактерій. Так, непатогенні стрептококи у верхніх дихальних шляхах можуть передавати набуту стійкість патогенному пневмококу [3].

Інфекції, спричинені стійкими бактеріями, є серйозною проблемою для лікувально-профілактичних закладів, оскільки викликають небезпечні, загрозливі для життя стани – сепсис, пневмонії, ранові інфекції тощо. Стійкість до антибіотиків збільшує витрати на лікування через необхідність більш тривалої госпіталізації, використання більш вартісних антибіотиків та інших методів лікування, а також непрямі витрати для сімей і суспільства. Часто дані про стійкість до антибіотиків не документуються і не узагальнюються [4].

Механізми формування резистентності бактерій до БЛА на сьогоднішній день добре вивчені. Основним є продукція β-лактамаз, що руйнують β-лактамне кільце антибіотика. Тема

β-лактамаз, які продукуються численними збудниками поширених інфекцій, заслуговує особливої уваги і висвітлення через ряд причин – вони є основним фактором стійкості до багатьох, а в деяких випадках – до всіх БЛА, особливо до тих, які є першочерговими у виборі лікування інфекційних захворювань, що обмежує чи зовсім виключає можливість їх застосування. Грамнегативні бактерії досить швидко пристосовуються до селективного тиску антибіотиків шляхом синтезу β-лактамаз, нові різновиди цих ферментів безперервно виявляють завдяки сучасним технологіям, а їх кількість стрімко зростає з кожним роком.

Метою роботи є висвітлення наявних у медичній літературі сучасних даних щодо провідної ролі β-лактамаз у формуванні резистентності мікроорганізмів до БЛА, які широко застосовуються в практиці лікарів різних спеціальностей. Особливу увагу приділено дослідженням, які проводяться в Україні щодо цієї проблематики.

Бета-лактамази кодується хромосомами або плазмідами. Вони більш поширені серед грамнегативних мікроорганізмів, а також продукуються деякими грампозитивними бактеріями (стафілококами). Зв'язування β-лактамази з β-лактамним антибіотиком запускає гідроліз амінного зв'язку лактамного кільця, що й призводить до інактивації антибіотика.

На сьогоднішній день відомо понад 500 β-лактамаз, які розподілені на 4 молекулярних класи (А, В, С і D) та групи за класифікацією *Bush* (таблиця) [5–8]. Існує також клінічна класифікація β-лактамаз – поділ на класи за *Richmond* і *Sykes* [1, 3].

Найбільш простою і найменш суперечливою є структурна класифікація β-лактамаз, відповідно до якої розрізняють серинові β-лактамази (містять амінокислоту серин в активному центрі), що відносяться до класів А, С і D, та метало-β-лактамази (клас В) – з іоном цинку в активному центрі [8].

Продукція β-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) – один із найбільш поширених і клінічно значимих механізмів резистентності ентеробактерій до сучасних β-лактамних антибіотиків.

Поняття «β-лактамази розширеного спектра» (від англ. *extended spectrum betalactamases* – ESBL) об'єднує велику кіль-

Таблиця. Класифікація β-лактамаз

Група	Молекулярний клас (підклас)	Субстратний профіль	Інгібування клавулановою кислотою або тазобактамом	Характеристика	Представники
1	C	Цефалоспори́ни	Ні	Більшою мірою гідролізують цефалоспори́ни, ніж бензилпеніцилін, гідролізують цефаміцини	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Цефалоспори́ни	Ні	Підвищений гідроліз цефтазидиму і часто інших оксिमіно-β-лактамів	GC1, CMY-37
2a	A	Пеніцилі́ни	Так	Більшою мірою гідролізують бензилпеніцилін, ніж β-лактами	PC1
2b	A	Пеніцилі́ни, ранні цефалоспори́ни	Так	Гідроліз цефалоспори́нів і бензилпеніцилінів однаковою мірою	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Цефалоспори́ни широкого спектра, монобакта́ми	Так	Підвищений гідроліз оксिमіно-β-лактамів (цефотаксим, цефтазидим, цефтріаксон, цефепім, азтреонам)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Пеніцилі́ни	Ні	Резистентність до клавуланової кислоти, сульбактаму і тазобактаму	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Цефалоспори́ни широкого спектра, монобакта́ми	Ні	Підвищений гідроліз оксिमіно-β-лактамів у поєднанні з резистентністю до клавуланової кислоти, сульбактаму і тазобактаму	TEM-50
2c	A	Карбеніцилі́н	Так	Підвищений гідроліз карбеніциліну	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Карбеніцилі́н, цефепім	Так	Підвищений гідроліз карбеніциліну, цефепіму, цефпірому	RTG-4
2d	D	Клоксацилі́н	Варіабельно	Підвищений гідроліз клоксациліну і оксациліну	OXA-1, OXA-10
2de	D	Цефалоспори́ни широкого спектра, карбапенеми	Варіабельно	Гідролізують клоксацилі́н або оксацилі́н і оксिमіно-β-лактами	OXA-11, OXA-15
2df	D	Карбапенеми	Варіабельно	Гідролізують клоксацилі́н або оксацилі́н і карбапенеми	OXA-23, OXA-48
2e	A	Цефалоспори́ни широкого спектра	Так	Гідролізують цефалоспори́ни, інгібуються клавулановою кислотою	SerA
2f	A	Карбапенеми	Варіабельно	Підвищений гідроліз карбапенемів, оксिमіно-β-лактамів, цефаміцинів	KPC-2, IML-1, SME-1
3a	B (B1)	Карбапенеми	Ні	Гідроліз широкого спектра, включаючи карбапенеми, але не монобакта́ми	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
	L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1				
3b	B(B2)	Карбапенеми	Ні	Переважає гідроліз карбапенемів	SphA, Sfh-1

кість бактеріальних ферментів, які здатні розщеплювати оксिमіно-β-лактами – цефалоспори́ни III–IV поколінь, азтреонам, пеніцилі́ни та проявляють чутливість до інгібіторів: клавуланової кислоти, сульбактаму і тазобактаму.

Перші БЛРС були виявлені в середині 80-х років ХХ століття. На даний час описано близько 300 таких ферментів, і цей список постійно поповнюється. БЛРС виявлено у всіх представників родини *Enterobacteriaceae*, а також у *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter baumannii*. У більшості випадків гени БЛРС локалізовані на плазмідах, що є причиною надзвичайно швидкого розповсюдження резистентних збудників у світі.

Грамнегативні бактерії, що продукують БЛРС, виявляють і у амбулаторних хворих, хоча значно рідше, ніж у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Зокрема, такі мікроорганізми виявляють при інфекціях сечовивідних шляхів. Найбільш типовою продукцією БЛРС є для *E. coli* та *Klebsiella spp.* [7, 9, 10].

Сучасні методи діагностики та типування β-лактамаз поділяються на фенотипічні та генотипічні.

До фенотипічних методів належать:

- хромогенні тести для виявлення продукції бета-лактамаз;
- аналіз антибіотикограми;
- скринінгові методи виявлення ESBL;
- ізоелектричне фокусування (ІЕФ);
- дослідження ферментативної кінетики: спектрофотометрія і рН-статичне титрування.

Генотипічні методи включають:

- секвенування генів β-лактамаз;
- ДНК-гібридизацію;
- ПЛР;
- метод поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ);
- одноланцюговий конформаційний поліморфізм (SSCP).

Методи пошуку генів і мутацій, що мають за основу аналіз ДНК, безперечно, є значно швидшими і точнішими за класичні методи визначення резистентності [7, 11, 12].

Важливе клінічне та епідеміологічне значення має продукція набутих метало-β-лактамаз (MβL), які продукуються різними видами мікроорганізмів. Небезпечність ферментів даного класу зумовлена їх високою каталітичною активністю та широким спектром субстратної специфічності, яка включає практично всі β-лактаміні антибіотики. За останнє десятиріччя описано п'ять генетичних груп набутих MβL, найбільш широке розповсюдження та клінічне значення отримали ферменти VIM та IMP типів.

Можливість швидкого поширення MβL значною мірою зумовлена тим, що кодуючі їх гени розташовані всередині мобільних генетичних елементів. Крім

того, зчеплення генів MβL з іншими детермінантами резистентності призводить до множинної резистентності до антимікробних препаратів штамів-продуцентів MβL.

З початку першого виявлення в Японії у 1988 році MβL було виявлено практично на всіх континентах. Зокрема у Росії за даними багатоцентрових досліджень «РЕЗОРТ» та «МЕТАЛ» за період з 2002 до 2007 рр. MβL-продукуючі штами синьогнійної палички виявлено в 23 стаціонарах 9 міст.

Світовою практикою є передача штамів з виявленою продукцією MβL, а також штамів із сумнівними результатами до референтних лабораторій для дослідження молекулярно-генетичними методами з метою виявлення генів MβL та молекулярно-генетичного типування для оцінки клональної спорідненості [11, 13, 14].

За даними ряду дослідників частота поширеності мікроорганізмів продуцентів БЛРС залежить від географічних регіонів. В Європі найбільша кількість штамів мікроорганізмів, продукуючих БЛРС, відмічається в Росії та Польщі – більше 30% серед усіх вивчених штамів ентеробактерій. Так, проведені у Російській Федерації дослідження показали, що за рахунок вироблення БЛРС до цефалоспоринів були стійкими близько 60% у 1996–1997 рр. і 84,3% в 2002–2004 рр. штамів клебсієл та близько 15,8% і 54,7% штамів *E. coli* відповідно. Також відмічено двократне зростання кількості БЛРС-продукуючих штамів ентеробактерій у Північній Америці за останні п'ять років [15].

За даними дослідження Т.М. Полішко та співавторів, штами ентеробактерій, ізольовані з кишкового тракту, проявили значну стійкість до БЛА – із 62 виділених штамів ентеробактерій 48 продукували β-лактамази. Продукція БЛРС була виявлена у 100% штамів *Klebsiella spp.*, 81,8% – *Escherichia spp.*, 66,7% – *Enterobacter spp.*, 25,0% – *Morganella spp.*, 33,3% – *Citrobacter spp.* та *Proteus spp.* від загальної кількості продукуючих β-лактамази штамів [15].

В дослідженні О.В. Покас та співавторів (2012) продукція метало-β-лактамаз виявлена у 60,6% штамів *Pseudomonas aeruginosa* та 48,5% штамів *Acinetobacter spp.* Ці штами також мають низьку чутливість до не-БЛА. Найбільш активним препаратом щодо *Pseudomonas aeruginosa* виявився іміпенем, до штамів *Acinetobacter spp.* – нетилміцин. Таким чином, саме продукція β-лактамаз зумовлює високі рівні стійкості до широкого спектра БЛА, при цьому найбільш поширені β-лактамази серед клебсієл порівняно з іншими ентеробактеріями. Водночас штами ентеробактерій, що продукують БЛРС, зберігають досить високу чутливість до фторхінолонів та карбапенемів. Необхідно враховувати, що ці штами часто виявляють резистентність і до не-β-лактамних препаратів, зокрема до фторхінолонів та аміноглікозидів.

Причинами збільшення резистентності БЛРС-продуцентів до не-β-лактамних препаратів є ко-селекція резистентності, пов'язана з частішою дією на нозокоміальні штами різних антибіотиків, а також зчеплення генів, кодуючих ESβL, аміноглікозидомодифікуючі ферменти та фактори стійкості до хінолонів на плазмідах [13].

Визначено поширеність БЛРС-продукуючих штамів серед множинно резистентних до антибіотиків ентеробактерій, виділених у госпіталізованих пацієнтів. Досліджено 314 множинно стійких штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у стаціонарних хворих з гнійно-запальними захворюваннями з різних регіонів

України. Серед цієї групи мікроорганізмів переважали неферментуючі грамнегативні бактерії – 45,5% всіх виділених штамів. Із них 40,5% були представлені родиною *Pseudomonas*, а 5,1% – *Acinetobacter*.

Представники родини *Enterobacteriaceae* становили 40,5% штамів. Частка штамів стафілококів – 13,1%. Серед ентеробактерій 37,8% були штами *Klebsiella pneumoniae*, 35,4% – *E. coli*, майже 20% – *Enterobacter spp.*

Представники роду *Citrobacter* були представлені в незначній кількості – 3,1%. Серед досліджених множинно резистентних штамів ентеробактерій виявлена продукція БЛРС у 55,1% мікроорганізмів, майже половина *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter spp.* володіли цією здатністю, найбільша кількість БЛРС-продукуючих штамів була серед *E. coli* (71,1%).

Іміпенем характеризується високою активністю до цих штамів, особливо щодо штамів *Klebsiella pneumoniae*. Цефепім та амокцилін/клавуланова кислота виявляють низьку активність по відношенню до БЛРС-продукуючих штамів. У досліджених штамів виявлено низьку чутливість до не-β-лактамних антибіотиків: ципрофлоксацину, гентаміцину, тобраміцину, в зв'язку з чим дані препарати не слід використовувати для емпіричної терапії нозокоміальних інфекцій, викликаних представниками родини ентеробактерій [15].

Протягом понад 30 років карбапенемами становили основу етіотропної терапії тяжких інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями, стійкими до антибіотиків інших груп. За останні роки спостерігається швидке зростання резистентності до цих антибіотиків. Резистентність до карбапенемів може бути зумовлена кількома механізмами, але основною загрозою є ферменти карбапенемази, гени яких локалізовані на різних рухомих генетичних елементах, що визначає їх здатність до швидкого поширення – як всередині виду, так і міжвидового. Спочатку карбапенемази виявляли переважно серед штамів *Pseudomonas aeruginosa*, але на даний час вони швидко поширюються серед інших грамнегативних бактерій, насамперед представників родини *Enterobacteriaceae*.

Між географічними регіонами спостерігаються відмінності в поширеності окремих карбапенемаз, проте в цілому найбільше значення мають такі: КРС-тип (молекулярний клас А), група ферментів ОХА-типу (молекулярний клас D) і велика група ферментів молекулярного класу В (IMP-тип, VIM-тип, GIM-тип, SIM-тип, AIM-тип). До класу В також належить група ферментів NDM-типу, що швидко поширюється та еволюціонує.

У дослідженні В.А. Агеевца та співавторів включено грамнегативні бактерії, що продукують карбапенемази різних груп, виділені в стаціонарах Санкт-Петербурга в 2011–2013 рр. Найбільшу чутливість продуценти карбапенемаз виявляли до поліміксину і тигецикліну. Місце цих антибіотиків в лікуванні тяжких інфекцій, перш за все викликаних продуцентами карбапенемаз, остаточно не визначене. Так, до поліміксину виявляють природню стійкість такі важливі збудники нозокоміальних інфекцій, як *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* та *Morganella morganii*. Серйозною проблемою для цього антибіотика є нефротоксичність. Для тигецикліну характерні деякі обмеження в спектрі дії (природна стійкість *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus*), проте їх профіль безпеки значно сприятливіший, ніж у поліміксину. Офіційно застосування

тигецикліну дозволено при інфекціях шкіри та м'язових тканин, інтра-абдомінальних інфекціях і негоспітальній пневмонії. Проводяться численні дослідження щодо застосування цього антибіотика при госпітальній пневмонії, в тому числі пов'язаній зі штучною вентиляцією легень, інфекціях сечовивідних шляхів, сепсисі, викликаному множинно стійкими бактеріями. В тих закладах, де карбапенемази стали реальністю, не слід застосовувати тигециклін і, можливо, поліміксин у схемах емпіричної терапії в окремих групах пацієнтів. Не виключено, що більш широке застосування тигецикліну дещо знизить селективний пресинг карбапенемів і призведе до стримування поширення карбапенемаз [17].

При дослідженні механізмів стійкості до карбапенемів у 10 штамів *Acinetobacter baumannii*, виділених в США та Мексиці в 2005–2009 рр., ідентифіковано 3 нові OXA ферменти, у 8 штамів – OXA-235 і по одному штаму з амінокислотними варіантами OXA-236 і OXA-237. Експресія OXA-235 у *A. baumannii* призводить до зниження чутливості до карбапенемів, але не впливає на значення МПК цефалоспоринової *A. baumannii* схильний до набуття детермінант множинної стійкості до карбапенемів [18].

О.В. Войтович та співавтори дослідили резистентність стафілококів, які є частиною нормальної мікрофлори шкіри і слизової оболонки людини, серед яких швидко поширюється резистентність до β-лактамінів. Так, постійне і/або транзиторне безсимптомне носійство *S. aureus* на слизовій оболонці носу зустрічається у 15–40% людей. Особливо небезпечними є метицилін-резистентні *S. aureus* (MRSA) та метицилін-резистентні *S. epidermidis* (MRSE).

Тривалий час MRSA вважали виключно нозокоміальними штамми, однак останні 10 років все частіше виявляються позалікарняніми штамми (community acquired MRSA, MRSE – CA-MRSA, CA-MRSE). Небезпека CA-MRSA, CA-MRSE, окрім їх АБ-резистентності, полягає у більшій вірулентності. Слід пам'ятати, що нормальна і умовно-патогенна мікрофлора є резервуаром генів резистентності у популяції.

Досліджено зразки змивів зі слизової оболонки дистального відділу нижньої носової раковини 90 здорових осіб віком 17–21 рік. Виділено 86 штамів стафілококів. Більше половини виділених коагулазопозитивних стафілококів (24 штами) проявляли резистентність до оксациліну, ампіциліну та лінкоміцину. Переважна більшість коагулазо-негативних стафілококів (62 штами) проявляли резистентність до пеніциліну G, ампіциліну та лінкоміцину [19].

У 2010–2012 рр. вперше в Україні проведено багатоцентровий мікробіологічний скринінг частоти і структури резистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, виділених від хворих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів. Встановлено, що частота нечутливих до ампіциліну штамів *H. influenzae* становила 6%. Абсолютну активність до даного патогену продемонстрували амоксициліну клавуланат, цефалоспоринової, макроліди і фторхінолони. У дослідженні не було виявлено жодного полірезистентного штаму *H. influenzae*. Частота нечутливих до пеніциліну штамів *S. pneumoniae* – 12,7%. Абсолютну активність по відношенню до *S. pneumoniae* та *H. influenzae* продемонстрували амоксициліну клавуланат, левофлоксацин та цефтріаксон. Для представника пероральних цефалоспоринової цефіксиму частота нечутливих штамів становила 11,2%. Попри збільшення поширеності стійких

до антибіотиків штамів *H. influenzae* у світі, ситуація в Україні поки що залишається досить оптимістичною [20, 21].

Раніше серед перспективних шляхів подолання антибіотикорезистентності перевага надавалась інтенсифікації розробки і впровадження нових антибактеріальних препаратів. Прикладом таких розробок є діазабіциклооктанові інгібітори (авібактам і МК-7655) і боронат RPX7009. Авібактам став першим за останні два десятиліття новим інгібітором β-лактамаз з оригінальним зворотним механізмом дії, доведеним до клінічних досліджень [22].

RPX7009 – новий борвмісний інгібітор деяких β-лактамаз класів А і С. Розроблено його комбінацію з біапенемом (RPX2003) і досліджено *in vitro* її активність. RPX7009 не проявляв безпосередню антибактеріальну активність, але посилював активність біапенему в дозозалежному режимі у відношенні *Enterobacteriaceae*, що продукують KPC, SME або IMI/NMC-A карбапенемази. RPX7009 слабо посилював активність біапенему по відношенню до штамів *Enterobacteriaceae*, що мають додаткову активність β-лактамаз AmpC типу або розширеного спектра, а також знижену проникність мембран. RPX7009 не впливав на МПК біапенему у штамів, що утворюють метало- (IMP, NDM або VIM) або OXA-48 β-лактамази. Комбінація біапенем/RPX7009 (Carbavance) долає у більшості випадків стійкість, зумовлену KPC та іншими карбапенемазами класу А. Карбапенемази класу А та D не інгібувалися нею [23].

Проте, на думку авторів, подібні розробки не вирішують проблеми. Основну увагу слід надавати оптимізації та формуванню стратегії антибактеріальної терапії, інформації про динаміку поширеності резистентності до антибактеріальних препаратів, глибокому вивченню молекулярних механізмів резистентності.

В окремих країнах є приклади успішної роботи щодо скорочення стійкості до протимікробних препаратів. Зокрема, у Франції здійснювалася програма інформування громадськості з метою скорочення резистентності до антибіотиків під назвою «Антибіотики не застосовуються автоматично». За 5 років вона дозволила скоротити на 26,5% вживання антибіотиків при грипозоподібних синдромах, які мають вірусну природу. Програма «Міркуй» в США спрямовувалася на розумне використання антибіотиків. Канадська програма «А чи потрібні мікробам ліки?» зумовила зменшення майже на 20% використання антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів [4].

Таким чином, заходи з підвищення якості призначення антибіотиків лікарями первинної ланки слід спрямувати на усвідомлення того, що користь для пацієнта від лікування антибіотиками, як в цілому, так і новими, більш широкого спектра дії порівняно з антибіотиками вузького спектра, має перевищувати шкоду, яка завдається хворим і суспільству від пов'язаного з цим впливу на антибіотикорезистентність. Без сумніву, керування призначенням антибіотиків є основоположним для контролю за внутрішньолікарняними патогенами.

Необхідно всебічно вивчати і впроваджувати в клінічну практику надійні і стандартизовані методи виявлення β-лактамаз, що буде мати суттєве значення для складання схем раціональної антибіотикотерапії.

Список використаної літератури

1. Динамика приобретенной резистентности к бета-лактамам антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в реконструктивной хирургии в 2004–2008 гг. / Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков, Т.Д. Орешкина, С.М. Кузнецова // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – №1. – С. 21–29.
2. Міщенко О.Я. Аспекти реальної практики споживання антибактеріальних препаратів за результатами інтегрованого аналізу їх продажу в аптеці / О.Я. Міщенко, С.В. Жолубак // Річ. фармакотерапія. – 2010. – №4. – С. 40–44.
3. Чуловська О.Б. Правильні рішення у застосуванні антибактеріальної терапії загострень хронічного обструктивного захворювання легень / О.Б. Чуловська, О.С. Толох // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – №2. – С. 55–59.
4. Москаленко В.Ф. Актуальні питання глобального поширення стійкості до протимікробних препаратів / В.Ф. Москаленко, Т.С. Грузева // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – №1. – С. 10–14.
5. Bush K. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G.A. Jacoby, A.A. Medeiros // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39. – P. 1211–1233.
6. Bush K. Updated functional classification of betalactamases / K. Bush, G.A. Jacoby // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54. – P. 969–976.
7. Мультипараметрическое определение генов и точечных мутаций в них для идентификации бета-лактамаз / М.Ю. Рубцова, М.М. Уляшова, Т.Т. Бахман и др. // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 303–348.
8. Березняков И.Г. Клиническое значение выработки β-лактамаз и подходы к решению проблемы / И.Г. Березняков // Болезни и антибиотики. – 2012. – №1. – С. 31–46.
9. Лагун Л.В. Молекулярно-генетическая технология выявления резистентности энтеробактерий к бета-лактамам антибиотикам на основе геноиндикации бета-лактамаз расширенного спектра / Л.В. Лагун, С.В. Жаворонко // Лабораторная диагностика. – 2012. – №2. – С. 74–85.
10. Страчунский Л.С. β-Лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – №1. – С. 92–96.
11. Исследование распространенности металло-β-лактамаз в Российской Федерации / Е.А. Черкашин, В.В. Федорчук, Д.В. Иванов и др. // Вестник Московского университета. – 2006. – №2. – С. 83–86.
12. Эйдельштейн М.В. β-Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М.В. Эйдельштейн // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – №3. – С. 223–242.
13. Поширення штамів продуцентів метало-β-лактамаз серед множиннорезистентних до антибіотиків грам негативних неферментуючих бактерій / О.В. Покас, М.М. Лоскутова, О.І. Поліщук, В.В. Яновська // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – 2. – С. 150–158.
14. Шевченко О.В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О.В. Шевченко, М.В. Эйдельштейн, М.Н. Степанова // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – Т. 9, №3. – С. 211–218.
15. β-Лактамази клінічних ізолятів родини Enterobacteriaceae / Т.М. Полішко, Т.В. Скляр, О.В. Крищенко та ін. // Мікробіол. журн. – 2011. – №22. – С. 20–25.
16. Покас О.В. Поширення β-лактамаз розширеного спектра дії серед множиннорезистентних до антибіотиків ентеробактерій / О.В. Покас, М.М. Лоскутова, І.Ф. Барцицька // Лабораторна діагностика. – 2012. – №1. – С. 22–26.
17. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп / В.А. Агеев, И.В. Партина, Е.С. Лисицына та ін. // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – №3. – С. 10–13.
18. OXA-235, a novel class D β-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* / P.G. Higgins, F.G. Perez-Llarena, E. Zander et al. // Antimicrobial agents chemotherapy. – 2013. – Vol. 57, №5. – P. 2121–2126.
19. Войтович О.В. Спектр антибіотикорезистентності стафілококів, виділених зі слизової оболонки носу здорових людей / О.В. Войтович, Л.І. Пантюшенко, О.М. Камишний // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – №1. – С. 82–83.
20. Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність штамів *H. influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів в Україні / Я.О. Дзюблик // Сімейна медицина. – 2014. – №4. – С. 7–9.
21. Дослідження антибіотикорезистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010–2012 рр. / Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, Т.О. Перцева та ін. // Вісник морфології. – 2014. – №2. – С. 395–401.
22. Drawz S.M. New β-lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world / S.M. Drawz, K.M. Papp-Wallace, R.A. Bonomo // Antimicrobial agents chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, №4. – P. 1835–1846.
23. Livermore D.M. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae / D.M. Livermore, S. Mushtaq // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, №8. – P. 1825–1831.

Резюме

Роль бета-лактамаз в формировании антибиотикорезистентности

А.К. Дуда, Н.Б. Горбаль, О.В. Масалитина

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

Для решения растущей проблемы резистентности к антибактериальным препаратам, весомую роль в которой играют β-лактамазы, необходимо регулярно проводить мониторинг на уровне государственного здравоохранения. Такие исследования дают возможность получения объективных систематизированных данных о состоянии антибиотикорезистентности микроорганизмов и обеспечивают врачей данными относительно местной устойчивости микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, β-лактамазы, β-лактамы антибиотиков

Summary

The Role of Betalactamase in Forming of Antibiotic Resistance

O.K. Duda, N.B. Horbal, O.V. Masalitin

The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

In order to solve the growing problem of antimicrobial resistance, in which betalactamases play the important role, monitoring should be regularly done at the level of public health. These studies provide an opportunity to obtain objective data on the state of systematic antibiotic resistance of microorganisms and provide for doctors data about local resistance of microorganisms.

Key words: antibiotic resistance, β-lactamase, β-lactam antibiotics

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.