

DOI: 10.26693/jmbs06.04.199

УДК 577.18:615.015.8-053.2

Фогел І. І., Кривцова М. В., Бугір Й. Й.

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ. МАСШТАБИ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕНЬ ЦИРКУЛЯЦІЇ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИХ ІЗОЛЯТІВ СЕРЕД ДІТЕЙ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Протягом останнього десятиліття явище антибіотикорезистентності мікроорганізмів стає глобальною проблемою для сучасної медицини у всьому світі. Швидкими темпами бактерії набувають стійкості до дії більшості відомих антибіотиків. Бактеріальні інфекції, які раніше легко піддавались лікуванню, на сьогодні в деяких випадках можуть загрожувати життю пацієнта. Резистентні мікроорганізми становлять небезпеку не тільки серед дорослого населення, але й серед дітей. Така тенденція вимагає вкрай обґрунтованого підходу до призначення антибіотичних препаратів дітям, оскільки останні дослідження вказують на збільшення поширення бактерій з генними детермінантами стійкості. Інфекції, викликані резистентними мікроорганізмами, важче піддаються лікуванню та потребують особливих методів та підходів, а особливо в дітей, в яких вибір антибіотичних препаратів є обмеженим.

Мета дослідження – проаналізувати літературні джерела щодо сучасного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспективи розвитку в майбутньому, актуальності в педіатричній практиці.

Матеріалами дослідження є публікації національних та зарубіжних авторів. Методи дослідження – аналітичні.

Результати. У даній статті розглянуто проблему антибіотикорезистентності, загальні механізми її формування, дані досліджень поширеності циркуляції стійких штамів в дитячій популяції та їх роль у ініціації стійких бактеріальних інфекцій.

Висновки. Зроблено висновок, що бактерії нечутливі до антибіотиків є досить поширеними серед педіатричної популяції і вже в певних випадках становлять загрозу життю. Дане явище потребує постійного моніторингу з метою виявлення та коректного лікування стійких бактеріальних інфекцій. Є значна кількість штамів, резистентних до антибіотиків першого і другого покоління, що циркулюють серед дітей. В окремих випадках при лікуванні певних станів у педіатрії може дійти до використання антибіотиків резерву, які на даний момент є крайньою межею.

Запобігти швидкому набуттю бактеріями генів резистентності, з однієї сторони, може системна скоординована робота у всьому світі, а з іншої –

індивідуальний підхід з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у кожному конкретному випадку. Актуальним є винайдення нових хімічних сполук, які б володіли бактерицидними властивостями.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, стійкі штами, педіатрія, антибіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної тематики кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Мікробіологічні, біохімічні та біотехнологічні аспекти використання лікарських рослин та продуктів на їх основі щодо антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів в умовах різних біологічних систем», № держ. реєстрації 0120U100516.

Вступ. Антибіотикорезистентність – явище набуття мікроорганізмами стійкості до дії антибіотичних препаратів. Актуальність та серйозність проблеми в повній мірі усвідомлена міжнародною медичною спільнотою. Боротьба з антибіотикостійкістю є пріоритетом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), оскільки одна країна не може самостійно боротися з цим явищем і слабка реакція чи бездіяльність в хоча б одному регіоні вплине на весь світ. ВООЗ розробила та опублікувала документ під назвою «Глобальна стратегія ВООЗ зі стримування антибіотикорезистентності» (WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance). Цим документом закріплено основні напрямки роботи задля стримування розвитку та поширення стійких штамів, а саме зменшення розповсюдження бактеріальних інфекцій, забезпечення дотримання нормативно-правових актів щодо раціонального використання протимікробних препаратів та заохочення виготовлення нових антибіотиків та вакцин [1]. Крім того, для узгодження дій щодо зростаючої глобальної загрози у 2009 році організовано Трансатлантичну цільову групу по дослідженню антимікробної резистентності (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance/TATFAR) [2]. Ці заходи, насамперед, мають на меті підвищити рівень обізнаності населення щодо правильності та раціональності використання антимікробних речовин, зменшити швидкість

розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів, а відповідно і зменшити спричинену ними смертність. Додатково міжнародна спільнота зацікавлена в тому, щоб запобігти застосуванню препаратів у сільському господарстві та зменшити економічні збитки, яких зазнають держави під час боротьби з нечутливими до антибіотиків мікроорганізмами.

Мета роботи: проаналізувати літературні джерела щодо сучасного стану проблеми антибіотикорезистентності, перспективи розвитку в майбутньому, актуальності в педіатричній практиці.

Матеріал та методи досліджень. Публікації вітчизняних та зарубіжних вчених, аналітичні методи досліджень.

Результати дослідження. Антибіотики – хімічні речовини, що володіють бактеріостатичними або бактерицидними властивостями і використовуються для лікування бактеріальних інфекцій. Першим антибіотичним препаратом став пеніцилін, який мав здатність зупиняти ріст золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus* і був виділений з *Penicillium notatum* у 1928 році. Відкривачем був Олександр Флемінг і разом з фармакологом Говардом Флорі та біохіміком Ернст Чейном, які допомогли виділити концентрат діючої речовини і налагодити масове виробництво, в 1945 році вони отримали за це Нобелівську премію [3]. Відкриття антибіотичних препаратів стало революцією в області медицини, лікування бактеріальних інфекцій стало можливим і набагато ефективнішим. Однак, паралельно з цим, на фоні масового і не завжди правильного їх використання, у мікроорганізмів почала розвиватись і стійкість до них – антибіотикорезистентність. У теперішній час відкриття нових антибіотиків не йде в ногу зі зростанням поширеності стійкості до них. Також є дослідження, які стверджують, що історично рівень успіху розробки ліків є низьким і що у першій фазі клінічних випробувань буде затверджено лише один з п'яти антимікробних препаратів [4, 5].

Резистентність до антибіотиків виникла як захисний механізм виживання бактерій в навколишньому середовищі мільйони років тому, головним чином як мутації нуклеїнових кислот *de novo* в бактеріальній хромосомі [6]. Розвиток резистентності є нормальним еволюційним процесом для мікроорганізмів, але він прискорюється селективним тиском, що чиниться при широкому застосуванні антибактеріальних препаратів і значних масштабів дана стійкість набула тільки протягом останнього століття.

Існує 2 види антибіотикорезистентності – природня і набута. Природня стійкість пояснюється відсутністю у мікроорганізму мішені для дії антибіотика. Прикладом природної резистентності є нечутливість мікоплазм до беталактамічних анти-

біотиків через те, що у даних мікроорганізмів відсутня клітинна стінка – основна мішень для дії беталактамічних. Природня стійкість зумовлюється властивостями антибіотика, або визначається властивостями даного виду чи роду мікроорганізмів. Наприклад, стійкість грамнегативних бактерій до бензилпеніциліну, бактерій – до протигрибкових, грибів – до антибактеріальних препаратів. Природня антибіотикорезистентність є сталою і не залежить від частоти застосування антибіотичних препаратів [7]. Набута ж стійкість виникає, коли мікроорганізм набуває здатності протистояти дії певного антимікробного агента, до якого раніше він був сприйнятливим. Це відбувається в результаті мутації генів, що беруть участь в нормальних фізіологічних процесах і клітинних структурах, в результаті отримання чужорідних генів резистентності або комбінації цих двох причин.

Набута антибіотикорезистентність прямо пропорційно залежить від контакту з протимікробними препаратами. Останні чинять селективний тиск на популяції бактерій, вбиваючи сприйнятливі і дозволяючи стійким до даної речовини штамам виживати та розмножуватися. Гени стійкості вертикально передаються дочірнім клітинам, які, в свою чергу, створюють стійку популяцію [8].

Сьогодні виділяють такі основні механізми антибіотикостійкості: виведення антибіотичної речовини з бактеріальної клітини через клітинні канали за рахунок активації ефлюкс-насосів, інактивація антибіотика ензимами (найчастіше β-лактамазами, пеніциліназами, карбапенемазами), зміна проникності зовнішньої клітинної мембрани, зміна рецептора антибіотика або точки прикладання - модифікація мішені дії (більшості випадків через мутації) [9].

Формування антибіотикорезистентності у всіх випадках зумовлене генетично внаслідок набуття нової генетичної інформації, чи зміни рівня експресії власних генів. Мікроорганізми можуть обмінюватися стійкістю під час контакту однієї бактерії з іншою – горизонтальна передача генів. Одним із способів передачі генетичної інформації про резистентність до антибіотиків є бактерійні плазміди. Плазміди – це позахромосомні спадкові детермінанти, незалежні від хромосоми дволанцюгові кільцеподібні молекули ДНК, які здатні до реплікації. Розміри плазмід є в межах від 2 до 600 тис. пар основ. Вони передаються від материнської клітини до дочірніх або можливим є варіант захоплення плазмід бактеріями із зовнішнього середовища. Вони не є обов'язковими структурами бактеріальної клітини, але можуть визначати деякі важливі функції: резистентність до антибіотиків, сульфаніламідних препаратів (R-плазміди, від англ. resistance), здатність до синтезу токсинів

(Ent-плазмід), антигенів, які сприяють адгезії бактерії до клітини організму на початку інфікування, утворення фімбрії. Також плазміді можуть передавати гени, що контролюють синтез особливого типу антибіотичних речовин – бактеріоцинів, які згубно діють на інші бактерії [10, 11].

Перший антибіотикостійкий мікроорганізм було виділено в 1961 році. Ним став метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), який був стійким до більшості антибіотиків групи бета-лактамів. До кінця 80-х років MRSA почав зустрічатися у всіх країнах світу. В 1967 році в Австралії виділено першу резистентну до пеніциліну бактерію роду *Streptococcus pneumoniae*, яка є головним збудником пневмоній. Згодом, в 1997 році було виділено ванкомицинрезистентний *Staphylococcus aureus* - VRSA-штам [12, 13].

Станом на 2013 рік, за даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США, інфекції, які викликає стійкий *Streptococcus pneumoniae*, призводять майже до 7 тис. смертей на рік [14]. А загалом, щороку в США трапляється понад 2,8 мільйона резистентних до антибіотиків інфекцій, і в результаті помирає понад 35 000 людей [15].

Загрозу становить і стійкий штам мікобактерії туберкульозу *Mycobacterium tuberculosis*. У 2018 році в 3,4% нових випадків та 18% в тих, які вже раніше лікувались, було виявлено стійкий до рифампіцину збудник [16].

Деякі науковці вважають, що значний вплив на розвиток антибіотикорезистентності матиме і пандемія COVID-19 внаслідок надмірного та подекуди недоцільного призначення антибіотиків [17]. За даними двох окремих досліджень повідомляється про зараження вторинними бактеріальними інфекціями тільки від 1 до 10 % пацієнтів з COVID-19 [18]. Однак, незважаючи на відносно низьке їх підтвердження, антибіотикотерапію отримували приблизно 45% хворих [19].

Якщо не намагатися вирішити цю проблему, то беручи до уваги темп її розвитку, вже в 2050 році від повністю контрольованих раніше інфекцій буде померати 10 мільйонів населення, що в 14 разів більше, аніж сьогодні. Для порівняння – онкологічні захворювання щороку забирають 8,2 мільйони життів, діабет – 1,5 мільйона [20].

Особливою категорією пацієнтів щодо антимікробного лікування є діти. Застосування антибіотиків в дитячій популяції є дуже актуальним та складним питанням. Загалом їх використання в педіатрії суттєво відрізняється від лікування дорослих. Вибір антибіотиків для терапії дітей є набагато вужчим і має свої особливості, обов'язкові до врахування. Наприклад, фторхінолони, в основному, не використовуються, оскільки вони пов'язані

з ризиком розвитку артротоксичних ефектів (патологічних змін у тканині хряща у дітей). Через здатність викликати значну зміну кольору зубів та гіпоплазію емалі у дітей до 12 років не рекомендовано застосовувати і тетрацикліни [21, 22].

Резистентність педіатричної популяції до антибіотиків наразі стрімко розвивається і становить велику проблему. Першою причиною цього є те, що діти значно частіше підхоплюють інфекції різної етіології, починаючи від поширених шлунково-кишкових інфекцій до малопоширених менінгітів. Відповідно до цього і контакт з антибіотиками є набагато частішим. Наступною причиною варто виділити неправильне й нераціональне застосування протибактерійних препаратів. Їх все ще призначають при непідходящих діагнозах, таких як гострі респіраторні вірусні інфекції з або навіть без підвищення температури, особливо в амбулаторних умовах. Педіатри часто надають перевагу «перестраховальній тактиці» і використовують антибактеріальну терапію там, де без неї можна було б обійтися [23].

Нераціональний вибір препарату або його доз, відсутність моніторингу концентрацій антибіотика в крові, недостатнє знання патогенних мікроорганізмів, пов'язаних з інфекціями, нерозуміння фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик конкретних класів антибіотиків в педіатричній популяції – це все проблеми призначення протимікробних засобів дітям [21, 24]. Дані явища призводять до того, що мети лікування не досягається, а під селективним тиском використовуваних антибіотиків залишаються стійкі мікроорганізми, які в подальшому, відповідно, призводять до стійких інфекцій.

За даними ВООЗ, від інфекцій, викликаних стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, за рік помирає до 200 тисяч новонароджених [25]. Особливому ризику піддаються передчасно народжені діти, оскільки імунна система в них ще недостатньо розвинута, а лікарський засіб розподіляється нерівномірно внаслідок великого об'єму позаклітинної рідини [21].

Внесок у поширення стійких мікроорганізмів мають не тільки діти після лікування антибіотиками, але і їх здорові однолітки. Вони можуть виступати асимптомними носіями. У періодичному виданні *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* у 2001 році була опублікована робота, що підтверджувала таку можливість. Вивчалась частота носійства стійких до антибіотиків бактерій серед здорових 7-8-річних дітей у Брістолі. Жодна дитина не отримувала тетрацикліну, левоміцетину, ципрофлоксацину або цефалоспорину розширеного спектру за попередній рік. Золотистий стафілокок було виділено з порожнини рота в 200 дітей з 539. Шість

(3%) з 200 ізолятів були стійкими до левоміцетину, а шість (3%) були резистентними до тетрацикліну. Дванадцять штамів (6%) були стійкими до еритроміцину. Чотири (2%) з 200 ізолятів були резистентними до метициліну. Додатково було перевірено 513 зразків на наявність *Haemophilus spp.* та 450 зразків для *Branhamella spp.* *Haemophilus spp.* були виділені з 369 (72%) з 513 зразків; 63 (17%) були резистентними до ампіциліну, 49 (13,3%) були резистентними до еритроміцину і сім (1,9%) були резистентними до тетрацикліну. Дослідження продемонструвало, що здорові 7-річні діти можуть переносити штами *S. aureus*, *Haemophilus spp.*, *B. Catarrhalis*, а також β -гемолітичні стрептококи групи А та кишкову паличку з набутою стійкістю до антибіотиків [26].

Науковці з Case Western Reserve University School of Medicine (США) з 2007 по 2015 рік досліджували пацієнтів з 48 дитячих лікарень на предмет інфікування мультирезистентними грам-негативними кишковими ентеробактеріями. Аналіз показав, що в середньому в 0,7% дітей було виявлено даний збудник і цей показник зріс з 0,2% у 2007 році до 1,5% у 2015, а період перебування в стаціонарі через важкість протікання захворювання зріс на 20 % у порівнянні з тими, хто не був інфікований стійкими кишковими ентеробактеріями [27].

Ще одне дворічне дослідження було проведено угорськими науковцями з метою зібрати дані про дитячі грам-негативні інфекції крові і визначити фактори, що впливають на мультирезистентність збудників сепсису. В ході було проаналізовано 134 епізоди грам-негативного сепсису у пацієнтів з середнім віком 0,5 років. Мультирезистентність була виявлена у 33,6% випадків з найвищими показниками у *Escherichia coli*, *Enterobacter* та *Pseudomonas spp.* Дослідження показало, що набуття даними збудниками стійкості було найбільше пов'язане з попереднім лікуванням цефалоспорином, полімікробним інфікуванням та множинними вадами розвитку внутрішніх органів. Смертність становила 17% [28].

Антибіотикорезистентні штами *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium* були великою проблемою в медичних закладах в 1980-х роках, коли в бактерії почали виявляти високий рівень стійкості до ванкоміцину. Ванкоміцин-стійкі *Enterococcus spp.* до сих пір є постійними мешканцями відділень інтенсивної терапії дорослих, але їх кількість в дитячих стаціонарах зростає. Дослідження ванкоміцин-стійких *Enterococcus spp.* у американських дітей показало 53 випадки на 1 мільйон в 1997 році, а в 2012 році вже 120 випадків стійких штамів на 1 мільйон інфікованих *Enterococcus spp.* [29, 30].

На початку 21-го століття інфекції, спричинені карбапенем-резистентними ентеробактеріями *Enterobacteriaceae* серед дитячого населення, були достатньо рідкісними. Проте аналіз 300 тисяч ізолятів *Enterobacteriaceae*, виділених у дітей від 0 до 18 років з 1999 по 2012 роки показав зростання частки стійкості. Найбільший приріст мали карбапенем-стійкі види *Enterobacter spp.* – з 0% у 1999 році до 5,2% у 2012 [31].

У період з січня 2013 по грудень 2017 року старший науковий співробітник Центру академічної первинної медичної допомоги Університету Брістоля Ешлі Брайс і колеги досліджували поширеність *E. coli* у сечі дітей до 6 років та диско-дифузним методом визначали її чутливість до різних антибіотиків. Результати були наступними: 43% кишкової палички були стійкими принаймні до одного випробуваного антибіотика, з найвищою стійкістю до амоксициліну (49,3%), триметоприму (27,85%) та амоксиклаву (16,4%). Мультирезистентність (до ≥ 3 груп антибіотиків) була присутня у 17,07% патогенів. Дослідження було опубліковано в Journal of Antimicrobial Chemotherapy в січні 2018 року [32].

Зростання частки резистентної синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa* було показано під час дослідження 87 тис випадків некістозних фіброзів у дітей віком від 1 до 17 років у США. Серед виділених ізолятів відсоток мультирезистентних *Pseudomonas aeruginosa* зріс з 15,4 % у 1999 році до 26 % у 2012, а частка карбапенем-стійкої синьогнійної палички зросла з 9,4% у 1999 р. до 20% у 2012 році відповідно [33].

В квітні 2021 року журнал Cell Host & Microbe опублікував дослідження щодо резистентності кишечника немовлят, зрілості мікробіому та їх ролі в можливості розвитку астми у дітей. В ході експерименту науковці Університету Копенгагена зібрили зразки фекалій у 662 однорічних дітей у Данії та проаналізували мікробну ДНК, присутню у зразках. Було виявлено 409 типів генів, які надавали стійкість до 34 класів антибіотиків, а 167 з них кодували стійкість більш ніж до одного протимікробного препарату. Додатково, усі діти мали хоча б один ген, який надавав стійкість до антибіотика широкого спектру дії, включаючи протимікробні препарати, класифіковані ВООЗ як критично важливі. Оскільки шляхи набуття антимікробної стійкості у ранньому віці все ще в значній мірі невідомі, цікавим є те, що гени резистентності були присутні у дітей, котрі не вживали даних протимікробних препаратів. Підвищений показник стійких мікроорганізмів мали малюки з міської місцевості, ті, які мали старших братів і сестер та ті діти, матері яких приймали антибіотики на пізніх термінах вагітності. Значний вплив показали й умови навколишнього

середовища. Також дослідники стверджують, що такий специфічний склад мікробіому кишечника корелює з підвищеним ризиком розвитку астми в подальшому житті, а поширення стійких генів потребує негайних глобальних дій [34].

Нове дослідження щодо поширення стійких штамів мікроорганізмів вийшло в журналі *Open Forum Infectious Diseases* в липні 2021 року. В ньому брали участь науковці й лікарі Массачусетської лікарні (Massachusetts General Hospital) та Міжнародного центру досліджень діарейних захворювань, що в Бангладеші (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh). Дослідники охарактеризували фактори ризику бактеріємії та смерті серед дітей з рентгенологічно підтвердженою пневмонією в період між 2014 і 2017 роками. За даними ВООЗ, пневмонія – найпоширеніша причина смерті серед маленьких дітей. У США та інших країнах з високим рівнем доходу найпоширенішими бактеріальними причинами пневмонії є представники *Staphylococcus*, *Streptococcus*, та *Haemophilus influenzae*, які зазвичай добре реагують на антибіотикотерапію. Однак, аналіз даних пацієнтів до 5 років Міжнародного центру досліджень діарейних захворювань в Бангладеші показав інакших основних збудників запалення [35].

Всього за період дослідження було госпіталізовано 4007 дітей із запаленням легень. Загалом 1814 (45%) отримали посіви крові. З них 108 (6%) були позитивними. Переважали грамнегативні патогени, що становили 83 (77%) позитивних культур. Сюди входили *Pseudomonas* (N = 22), *Escherichia coli* (N = 17), *Salmonella enterica* (N = 14, включаючи 11 *Salmonella Typhi*) та *Klebsiella pneumoniae* (N = 11). Звичайні стафілококові та стрептококові інфекції зустрічались відносно рідко (пневмокок (N = 7) та золотистий стафілокок (N = 6)). Стійкість до всіх рутинно використовуваних емпіричних антибіотиків (ампіцилін, гентаміцин, ципрофлоксацин та цефтріаксон) для дітей із пневмонією спостерігалась у 20 із 108 ізолятів. Тридцять одна із

108 (29%) дітей з бактеріємією померла порівняно із 124 з 1706 (7%), які її не мали. Діти з бактеріємією частіше відповідали клінічним критеріям ВООЗ щодо важкого сепсису та дихальної недостатності. Бактеріємія, резистентна до обох антибіотиків першої лінії (ампіциліну та гентаміцину), асоціювалась із 9,6-кратним збільшенням шансів смерті порівняно з її відсутністю, а резистентність до препаратів першої та другої лінії асоціювалася із 17,3-кратним збільшенням шансів смерті. Результати стали чітким доказом, що стійкість до антибіотиків перетворилася на смертельну загрозу і більше не є теоретичною [36].

Дослідженнями авторів встановлена штамоспецифічна резистентність умовно-патогенних мікроорганізмів ротової порожнини при запальних захворюваннях пародонту [37-39]. Отримані дані вказують на втрату ефективності емпіричного застосування антибіотиків та необхідність широкого впровадження індивідуальних персоніфікованих підходів в умовах призначення антимікробної терапії.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Аналіз літературних джерел з проблем антибіотикорезистентності мікроорганізмів вказує на необхідність постійного моніторингу циркуляції антибіотикорезистентних ізолятів та визначення чутливості збудників інфекційних процесів до антимікробних препаратів. Особливо актуальним є регіональний моніторинг антибіотикочутливості та, навіть, у межах окремих лікувальних закладів для розробки адекватних протоколів лікування. Водночас, стрімко зростаючі темпи антибіотикорезистентності вказують на необхідність персоніфікованого підходу та визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у кожному конкретному випадку. Особливо дана проблема є актуальною для дітей. Визначення чутливості мікроорганізмів в умовах запального процесу до антимікробних препаратів забезпечить підвищення ефективності лікування та знизить вірогідність рецидивів.

References

1. World Health Organization. *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*. World Health Organization, 2001. No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/about.html>
3. Microbiology Society. The history of antibiotics. Available from: <https://microbiologysociety.org/members-outreach-resources/outreach-resources/antibiotics-uneearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html>
4. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014; 32: 40-51. PMID: 24406927. doi: 10.1038/nbt.2786
5. Fanelli U, Chiné V, Pappalardo M, Gismondi P, Esposito S. Improving the Quality of Hospital Antibiotic Use: Impact on Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Children. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 745. PMID: 32499712. PMCID: PMC7243475. doi: 10.3389/fphar.2020.00745

6. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(1): 1-17. PMID: 29406971. PMCID: PMC5927609. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
7. Romanyuk L, Kravets N, Klymniuk S, Kopcha V, Dronova O. Antybiotykoopornistnist umovno-patohennykh mikroorhanizmiv: aktualnist, umovy vynykennya, shlyakhy podolannya [Antibiotic-Resistance of Opportunistic Microorganisms: Topicality, Conditions of Emergency, Ways of Overcome]. *Infektsiyni khvoroby.* 2020; (4), 63–71. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2727.2019.4.10965
8. Acquired Resistance. University of Minnesota. Available from: <https://amrln.umn.edu/microbiology>
9. Minukhin VV, Zvyahintseva TV. Antybiotykoopornistnist. Suchasnyi pohlyad na problemu ta shlyakhy podolannya [Antibiotic resistance. Modern view of the problem and ways of overcoming]. *Zbirnyk tez mizhkafedralnoi naukovo-praktychnoi konferentsiyi.* 2014. s.16. [Ukrainian]
10. Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Aug; 54(Suppl 1): i7-15. PMID: 15265831. doi: 10.1093/jac/dkh313
11. Farrel DJ, Jenkins SG. Distribution across the USA of macrolide resistance and macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolates collected from patients with respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(Suppl 1): i17-22. PMID: 15265832. doi: 10.1093/jac/dkh312
12. Dekhnich AV. Vyyavlenie rezistentnosti k metitsillinu i drugim β -laktamnym antibiotikam metodom skringinga [Revealing resistance to meticillin and other β -lactam antibiotics by screening]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 1999; 1(1): 89-91. [Russian]
13. Dykyi OH. Suchasni aspekty zastosuvannya antybakterialnykh preparativ: chastyna 1. Rezystentnist do antybakterialnykh preparativ. [Modern aspects of the use of antibacterial drugs: Part 1. Resistance to antibacterial drugs]. Oblasna asotsiatsiya khirurhiv Zhytomyrshchyny. 2013. [Ukrainian]. Available from: <http://www.asz.org.ua/index.php/study/274-suchasni-aspekti-zastosuvannja-antibakterialnih-preparativ-chastina-1-rezistentnist-do-antibakterialnih-preparativ.html>
14. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015 Apr; 40(4): 277-83. PMID: 25859123. PMCID: PMC4378521
15. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. 40 p.
16. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
17. Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol.* 2020 May 13; 11: 1020. PMID: 32574253. PMCID: PMC7237633. doi: 10.3389/fmicb.2020.01020
18. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar; 55(3): 105924. PMID: 32081636. PMCID: PMC7127800. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
19. Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb 19; 368: m606. PMID: 32075786. PMCID: PMC7224340. doi: 10.1136/bmj.m606
20. O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations.* 2016. 81 p.
21. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Farmokologiya. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy terapii* [Pharmacology. Practical guidance on anti-infectious therapy]. Smolensk; NIIAKh SGMA: 2007. 420 s. [Russian]
22. Chekman IS, Ed. *Farmakolohiya* [Pharmacology]. K: Vyshcha shkola; 2001. 598 s. [Ukrainian]
23. Andruk VS, Andruk VN. Pro ratsionalne vykorystannya antybiotykiv u suchasnomu sviti: fokus na pediatriyu [About the rational use of antibiotics in the modern world: focus on pediatrics]. *Sovr Pedyatr.* 2017; 3: 10-14. [Ukrainian]
24. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics (Basel).* 2021 Apr 6; 10(4): 393. PMID: 33917430. PMCID: PMC8067449. doi: 10.3390/antibiotics10040393
25. Costello A, Peterson SS. Birth in a time of antibiotic-resistant bacteria. 2016. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistant-bacteria/en/>
26. Millar MR, Walsh TR, Linton CJ, Zhang S, Leeming JP, Bennett PM; ALSPAC Study Team. Avon. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *J Antimicrob Chemother.* 2001 May; 47(5): 605-10. PMID: 11328771. doi: 10.1093/jac/47.5.605
27. Meropol SB, Haupt AA, Debanne SM. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Feb 19; 7(1): 36-45. PMID: 28339695. PMCID: PMC5907863. doi: 10.1093/jpids/piw093

28. Ivády B, Kenesei É, Tóth-Hejn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*. 2016 Jun; 44(3): 309-21. PMID: 26546372. doi: 10.1007/s15010-015-0857-8
29. Adams DJ, Eberly MD, Goudie A, Nylund CM. Rising Vancomycin-Resistant Enterococcus Infections in Hospitalized Children in the United States. *Hosp Pediatr*. 2016 Jul; 6(7): 404-11. PMID: 27250774. doi: 10.1542/hpeds.2015-0196
30. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Mar; 32(1): 1-17. PMID: 29406971. PMID: PMC5927609. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
31. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R; Centers for Disease Control; Prevention Epicenters Program. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov; 21(11): 2014-21. PMID: 26486124. PMID: PMC4622248. doi: 10.3201/eid2111.150548
32. Bryce A, Costelloe C, Wootton M, Butler CC, Hay AD. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary Escherichia coli in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018 May 1; 73(5): 1359-1367. PMID: 29385442. PMID: PMC5909660. doi: 10.1093/jac/dkx525
33. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al; Prevention Epicenters Program, US Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Nov 24; 6(4): 352-359. PMID: 27856730. PMID: PMC5907855. doi: 10.1093/jpids/piw064
34. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, Vestergaard GA, Russel J, Trivedi U, et al. The infant gut resistome associates with E. coli, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition *Cell Host Microbe*. 2021 Jun 9; 29(6): 975-987.e4. PMID: 33887206. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.017
35. Massachusetts General Hospital. Pandemic of antibiotic resistance is killing children in Bangladesh, researchers find. ScienceDaily. 2021. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/07/210715090644.htm>
36. Chisti MJ, Harris JB, Carroll RW, Shahunja KM, Shahid ASMSB, Moschovis PP, et al. Antibiotic-Resistant Bacteremia in Young Children Hospitalized With Pneumonia in Bangladesh Is Associated With a High Mortality Rate. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jul 15; 8(7): ofab260. PMID: 34277885. PMID: PMC8280371. 10.1093/ofid/ofab260.
37. Kryvtsova MV, Kostenko YeYa. Prospects of the use plant-based and antiseptic preparations for correction of oral cavity microbiota in view of individual peculiarities of associations of opportunistic pathogens. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 2(154): 382-385. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-382-385
38. Kryvtsova MV, Kostenko YeYa. Dominant microbial associations of the oral cavity in the conditions of generalized periodontitis and features of there sensitivity to antibacterial drugs. *Studia Biologica*. 2020; 14(1): 51–62. doi: 10.30970/sbi.1401.613
39. Kryvtsova MV, Király J, Koščová J, Kostenko YeYa, Bubnov RV, Spivak MYa. Determination of biofilm formation and associated gene detection in Staphylococcus genus isolated from the oral cavity under inflammatory periodontal disease. *Studia Biologica*. 2020 14(3): 49–64. doi: 10.30970/sbi.1403.627

УДК 577.18:615.015.8-053.2

**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ.
МАСШТАБЫ И АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ЦИРКУЛЯЦИИ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ИЗОЛЯТОВ СРЕДИ ДЕТЕЙ**

Фогел И. И., Кривцова М. В., Бугир И. И.

Резюме. На протяжении последнего десятилетия антибиотикорезистентность микроорганизмов становится глобальной проблемой для современной медицины во всем мире. Довольно быстрыми темпами бактерии приобретают устойчивость к действию большинства известных антибиотиков. Бактериальные инфекции, которые раньше легко поддавались лечению, сейчас в некоторых случаях даже могут угрожать жизни пациента. Резистентные микроорганизмы представляют опасность не только для взрослого населения, но и для детей. Следует обоснованно подходить к назначению антибиотических препаратов детям, поскольку последние исследования показывают увеличение распространения бактерий с генами устойчивости. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, труднее поддаются лечению, и требуют особых методов и подходов, особенно у детей, у которых выбор антибиотических препаратов ограничен.

Цель исследования - проанализировать литературные источники о современном состоянии проблемы антибиотикорезистентности, перспективы развития в будущем, актуальность в педиатрической практике.

Материалами исследования явились публикации национальных и зарубежных авторов. Методы исследования - аналитические.

Результаты. В статье рассмотрена проблема антибиотикорезистентности, общие механизмы ее формирования, данные исследований распространенности циркуляции устойчивых штаммов в детской популяции, и их роль в инициации устойчивых бактериальных инфекций.

Выводы. Сделан вывод, что бактерии нечувствительные к антибиотикам являются довольно распространенными среди педиатрической популяции, и уже в определенных случаях представляют угрозу жизни. Данное явление требует постоянного мониторинга с целью выявления и корректного лечения устойчивых бактериальных инфекций. Есть много штаммов, резистентных к антибиотикам первого и второго поколения, циркулирующих среди детей. В отдельных случаях при лечении определенных состояний в педиатрии может дойти до использования антибиотиков запаса, которые на данный момент являются крайней мерой.

Предотвратить быстрое приобретение бактериями генов резистентности, с одной стороны, может системная скоординированная работа во всем мире, а с другой - индивидуальный подход с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в каждом конкретном случае. Актуальным есть создание новых химических соединений, которые бы обладали бактерицидными свойствами.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, устойчивые штаммы, педиатрия, антибиотики.

UDC 577.18:615.015.8-053.2

Antibiotic Resistance. Scale and Relevance of Studies of the Antibiotic-Resistant Isolates Circulation among Children

Fohel I. I., Kryvtsova M. V., Bugir Y. Y.

Abstract. Over the last decade, the phenomenon of antibiotic resistance of microorganisms has become a global problem for modern medicine around the world. Bacteria quickly acquire genes of resistance to the action of the antibiotics. Bacterial infections that used to be easy to treat, now, in some cases, can even be life-threatening. Resistant microorganisms pose a danger not only among the adult population but also among the pediatric population. According to the World Health Organization, up to 200,000 newborns die each year from infections caused by antibiotic-resistant microorganisms. Premature babies are at particular risk because their immune systems are still underdeveloped. The use of antibiotics in children should be reasonably approached, as recent studies have shown an increase of the spread of bacteria with resistance genes. Infections caused by resistant microorganisms are more difficult to treat and require special methods and approaches, especially for children, where the choice of antibiotics is already limited.

The purpose of the study is to analyze the literature for the current state of the problem of antibiotic resistance, prospects for future development, relevance in pediatric practice.

Materials and methods. The research materials are publications of national and foreign authors. Analytical methods were used as main research methods.

This article considers the problem of antibiotic resistance, general mechanisms of its formation, research data on the prevalence of circulation of resistant strains in the pediatric population and their role in the initiation of resistant bacterial infections.

Conclusion. It is concluded that bacteria insensitive to antibiotics are quite common among the pediatric population and in some cases are life-threatening. This phenomenon requires constant monitoring in order to detect and correctly treat persistent bacterial infections. There are many strains resistant to first- and second-generation antibiotics circulating in children. In some cases, the treatment of certain conditions in pediatrics may lead to the use of reserve antibiotics. Systemic coordinated work around the world and an individual approach in determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics in each case can prevent the rapid acquisition of resistance genes by bacteria. It is also necessary to spread information about the threat of antibiotic resistance in order to raise public awareness and counteract the empirical use of antibiotics at home without a prescription. There is also an urgent need to invent new chemical compounds with bactericidal properties as soon as possible.

Keywords: antibiotic resistance, resistant strains, pediatrics, antibiotics.

ORCID and contributionship:

Inesa I. Fohel: 0000-0003-4127-1790 ^{B,D}

Marina V. Kryvtsova 0000-0001-8454-2509 ^{E,F}

Yosif Y. Bugir 0000-0002-8497-1917 ^{A,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Inesa I. Fohel

Uzhhorod, Uzhhorod National University,
Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology
58, Shvabska St., apt. 22, Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: +380631081835, e-mail: inesa.fohel@uzhnu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування