

ESKAPE PATOGENLARI VA ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINING MOLEKULYAR MEKANIZMLARI

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

Kafedra: Mikrobiologiya, immunologiya, virusologiya

*Ilmiy rahbar: **Abdullayev Ulug'bek Melikovich***

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

2-son davolash ishi fakulteti talabasi

Sultonxonova Sumaya A'zamxon qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

2-son davolash ishi fakulteti talabasi

Sharipova Anora O'rolovna

ANOTATSIYA

Antibiotik rezistentligi XX asr oxiri va XXI asr boshida tibbiyotning eng muhim muammolaridan biriga aylandi. ESKAPE patogenlari guruhi — *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* va *Enterobacter spp.* — shifoxona infeksiyalarining asosiy qo'zg'atuvchilari sifatida global miqyosda keng tarqalgan. Ushbu maqolada ESKAPE patogenlarining antibiotik rezistentligini shakllantirishning molekulyar mexanizmlari, epidemiologik xususiyatlari, yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishi hamda zamonaviy muolaja strategiyalari keng yoritilgan. Tadqiqot 2018–2024-yillar davomida nashr etilgan 87 ta xalqaro ilmiy manba, shuningdek O'zbekiston Sog'liqni saqlash vazirligi ma'lumotlari asosida amalga oshirildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, ESKAPE infeksiyalari ko'proq 60 yoshdan oshgan erkak bemorlarda, immunosupressiya holatlari va invaziv tibbiy manipulyatsiyalar fonida kuzatiladi. Karbapenemga chidamli *Klebsiella pneumoniae* va metitsillinobardosh *Staphylococcus aureus* (MRSA) hozirgi kunda shifoxona infeksiyalarining 38–45% ini tashkil etmoqda. Maqolada β -laktamazalar, efflux nasos tizimlari, biofilm hosil qilish va plazmid vositasidagi gorizontaal gen transferi kabi asosiy rezistentlik mexanizmlari batafsil ko'rib chiqilgan. Shuningdek, fag terapiyasi, CRISPR-Cas9 texnologiyasi va kombinatsion antibiotikoterapiya kabi istiqbolli yechimlar muhokama qilingan.

Kalit so'zlar: ESKAPE patogenlari, antibiotik rezistentligi, MRSA, karbapenem rezistentligi, β -laktamaza, biofilm, molekulyar mexanizmlar, shifoxona infeksiyalari, epidemiologiya.

KIRISH

Antibiotik rezistentligi — zamonaviy tibbiyotning eng jiddiy global muammolaridan biri bo'lib, har yili dunyoda 700 000 dan ortiq odam shu sababli

hayotini yo'qotmoqda. Joriy tendentsiyalarga ko'ra, 2050-yilga kelib bu ko'rsatkich yiliga 10 million kishiga yetishi mumkin, bu esa onkologik kasalliklardan o'limni ham ortda qoldiradi (O'Neill, 2016; JSST, 2023). Dunyo sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST/WHO) antibiotikka chidamli mikroorganizmlarni "global sog'liqni saqlashga eng katta tahdid" sifatida rasman e'lon qilgan.

Bu muammoning markazida ESKAPE patogenlari turibdi. "ESKAPE" atamasi 2008-yilda amerikalik infeksionist Lois Rice tomonidan taklif etilgan bo'lib, oltita eng xavfli shifoxona patogenining bosh harflaridan tashkil topgan: Enterococcus faecium (E), Staphylococcus aureus (S), Klebsiella pneumoniae (K), Acinetobacter baumannii (A), Pseudomonas aeruginosa (P) va Enterobacter spp. (E). Bu mikroorganizmlar nafaqat ko'p sonli antibiotiklarga chidamlilik kasb etganligi, balki ushbu chidamlilikni boshqa bakteriyalarga o'tkaza olish qobiliyatiga ega ekanligi bilan ham xavflidir.

Jahon miqyosida o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, shifoxona bilan bog'liq infeksiyalarning (Healthcare-Associated Infections — HAI) 70% dan ortiqrog'i ESKAPE patogenlari tomonidan qo'zg'atiladi. AQShda yiliga taxminan 2 million kishi shifoxona infeksiyasiga chalinib, ulardan 23 000 tasi vafot etadi (CDC, 2023). Yevropa Ittifoqida esa bu ko'rsatkich yiliga 670 000 infeksiya va 33 000 o'limni tashkil etadi (ECDC, 2022).

O'zbekistonda shifoxona infeksiyalari muammosi ham tobora dolzarb bo'lib bormoqda. Respublika sanitariya-epidemiologiya nazorati ma'lumotlariga ko'ra, 2019–2023-yillar davomida reanimatsiya bo'limlarida qayd etilgan infeksiyalarning 61% i antibiotikka chidamli mikroorganizmlar bilan bog'liq bo'lgan. Toshkent shahrining yirik klinik shifoxonalarida o'tkazilgan lokal tadqiqotlar MRSA tarqalish darajasi 28–34% ni, karbapenemobardosh Klebsiella pneumoniae esa 19–26% ni tashkil etishini ko'rsatgan (Yusupov va boshq., 2022; Xasanov va boshq., 2023).

Antibiotik rezistentligining shakllanishida bir qator omillar muhim rol o'ynaydi. Birinchidan, antibiotiklar noto'g'ri va haddan tashqari ko'p qo'llanilishi — bu nafaqat tibbiyotda, balki chorvachilik va qishloq xo'jaligida ham kuzatiladi. Ikkinchidan, infeksion nazorat va gigiyena talablarining yetarlicha bajarilmasligi, invaziv tibbiy protseduralar (ventilyatsiya, kateterizatsiya, operatsiyalar) paytida aseptika qoidalarining buzilishi rezistentlik tarqalishini tezlashtiradi. Uchinchidan, yangi antibiotiklar ishlab chiqish sur'ati rezistentlikning o'sish sur'atidan ancha past — 1987-yildan beri hech qanday yangi sinf antibiotik klinik amaliyotga kiritilmagan.

Molekulyar biologiya va genomika sohalaridagi yutuqlar ESKAPE patogenlarining rezistentlik mexanizmlarini yanada chuqurroq o'rganish imkonini bermoqda. Whole-genome sequencing (WGS), metagenomik tahlil va MALDI-TOF MS kabi zamonaviy diagnostik usullar bu patogenlarni aniqlash va ularning rezistentlik profilini tezda belgilash imkoniyatini sezilarli darajada oshirdi. Shuningdek, CRISPR-Cas9 texnologiyasi va fag terapiyasi antibiotikka muqobil yangi muolaja strategiyalari

sifatida katta qiziqish uyg'otmoqda.

Ushbu maqola ESKAPE patogenlarining har birini alohida ko'rib chiqib, ularning rezistentlik mexanizmlarini molekulyar darajada tahlil qilish, epidemiologik xususiyatlarini, yosh va jins bo'yicha taqsimlanishini o'rganish hamda zamonaviy muolaja va profilaktika yondashuvlarini baholash maqsadida yozilgan.

MAQSAD

ESKAPE patogenlarida antibiotik rezistentligini shakllantiruvchi asosiy molekulyar mexanizmlarni tahlil qilish, ularning epidemiologik xususiyatlari va yosh-jins ko'rsatkichlarini o'rganish, shuningdek zamonaviy muolaja strategiyalarini baholash.

MATERIAL VA METOD

Tadqiqot dizayni

Ushbu ilmiy maqola retrospektiv tahliliy va adabiyotlarni ko'rib chiqish (systematic literature review) metodologiyasi asosida tuzilgan. Tadqiqot davomiyligi 2018–2024-yillarni qamrab oladi.

- O'zbekiston Sog'liqni saqlash vazirligi yillik statistik to'plamlari (2019–2023)
- Respublika ixtisoslashtirilgan mikrobiologiya ilmiy-amaliy markazi

ma'lumotlari

Manbalarni tanlash mezonlari

Kiritish mezonlari:

- 2018–2024-yillarda nashr etilgan
- Peer-reviewed jurnallarda chop etilgan
- ESKAPE patogenlaridan kamida bittasini o'rganish ob'ekti qilib olgan
- Antibiotik rezistentligi mexanizmlari, epidemiologiyasi yoki muolajasiga oid

ma'lumot o'z ichiga olgan

- Ingliz, rus yoki o'zbek tillarida yozilgan

Chiqarish mezonlari:

- Tezislari va konferentsiya materiallari (to'liq matn mavjud bo'lmagan holda)
- O'n nafardan kam bemorni qamrab olgan klinik holatlar tasviri
- Qayta nashr etilgan yoki plagiat belgilari aniqlangan manbalar

Ma'lumotlarni tahlil qilish

Epidemiologik ma'lumotlar tahlilida quyidagi statistik metodlar qo'llanildi:

- Tavsiflovchi statistika (o'rtacha, mediana, standart og'ish)
- Chi-kvadrat testi — jins va yosh guruhlari o'rtasidagi farqlarni aniqlash uchun
- Odds ratio (OR) va 95% ishonch intervali (CI) — xavf omillarini baholash

uchun

- Forrest plot — meta-analitik ma'lumotlarni vizualizatsiya qilish uchun

Molekulyar ma'lumotlar tahlilida NCBI GenBank, CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database) va ResFinder 4.0 ma'lumotlar bazalaridan

foydalanildi. Rezistentlik genlarining filogenetik tahlili MEGA 11 dasturi yordamida amalga oshirildi.

NATIJARLAR

1. ESKAPE patogenlarining epidemiologiyasi va tarqalishi

2023-yilgi JSST ma'lumotlariga ko'ra, ESKAPE patogenlari global miqyosda shifoxona infeksiyalarining 68,3% ini tashkil etadi. Quyidagi jadvalda har bir patogenning global tarqalishi ko'rsatilgan:

| PATOGEN | Global tarqalish (%) | O'lim ko'rsatkichi (%) | Ko'p uchraydigan infeksiya turi |
|-------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------|
| S. aureus (MRSA) | 28,4 | 15-50 | Teri, qon, o'pka |
| K. pneumoniae | 18,7 | 40-70 | Siydik yo'llari, qon, o'pka |
| A. baumannii | 12,3 | 43-60 | O'pka (VAP), qon |
| P. aeruginosa | 11,9 | 18-61 | O'pka, yara, siydik yo'llari |
| Enterobacter spp. | 9,6 | 20-35 | Qon, siydik yo'llari |
| E. faecium (VRE) | 7,4 | 25-37 | Siydik yo'llari, qon |

Yosh bo'yicha taqsimlanish

ESKAPE infeksiyalari barcha yosh guruhlari uchraydi, ammo tarqalish chastotasi va og'irligi yoshga qarab sezilarli farq qiladi.

Chaqaloqlar va yangi tug'ilganlar (0–1 yosh):

Yangi tug'ilganlar, ayniqsa muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar, ESKAPE infeksiyalariga juda moyil. Erta neonatal sepsis holatlarining 34–41% i ESKAPE patogenlari bilan bog'liq (Fleischmann-Struzek va boshq., 2018). Bu yoshda S. aureus va K. pneumoniae eng ko'p uchraydigan qo'zg'atuvchilar hisoblanadi. Immunitet sistemasining to'liq shakllanmaganligi, invaziv protseduralar (umbilikal kateterlar, endotrakeal naylar) va ona organizmidan passiv immunitetning cheklanganligi asosiy xavf omillari sanaladi.

Bolalar (1–14 yosh):

Bu yoshdagi bolalarda ESKAPE infeksiyalari nisbatan kam uchraydi. Biroq immunodefitsit holatlari (onkologik kasalliklar fonida kimyoterapiya, tug'ma immunodefitsitlar), yoniq kasalligi va travma ko'p uchraydigan bolalarda xavf sezilarli ortadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, 5–14 yoshli bolalarda shifoxona MRSA infeksiyasi tarqalishi 100 000 kishiga 18,3 holatni tashkil etadi.

Yoshlar va o'rta yoshlilar (15–59 yosh):

Bu guruhda ESKAPE infeksiyalari asosan invaziv protseduralar, operatsiyalar va immunosupressiv terapiya fonida kuzatiladi. Onkologik bemorlar, HIV/OITS bilan

kasallanganlar, dializ bemorlar va transplantatsiyadan keyingi bemorlar alohida xavf guruhini tashkil etadi. 15–59 yosh oralig’ida erkaklar ayollardan 1,4–1,7 marta ko’proq ESKAPE infeksiyasiga chalinadi, bu asosan erkaklar o’rtasida invaziv tibbiy muolajalar ko’proq o’tkazilishi va ularning surunkali kasalliklarga moyilligi bilan izohlanadi.

Keksa yoshlilar (60 yosh va undan katta):

Bu guruh ESKAPE infeksiyalarining asosiy “qurbonlari” hisoblanadi. 60 yoshdan oshganlar shifoxona infeksiyalarining 54–63% ini tashkil etadi. Sabablar:

- Immunosening — immunitet tizimining yosh bilan bog’liq zaiflashuvi
- Ko’p sonli surunkali kasalliklar (qandli diabet, surunkali obstruktiv o’pka kasalligi, yurak-qon tomir kasalliklari)
- Ko’p sonli dori vositalari qabul qilish (polifarmatsiya)
- Uzoq muddatli statsionar davolash
- Tez-tez invaziv protseduralar o’tkazilishi

Meta-analiz ma’lumotlariga ko’ra (Cassini va boshq., 2019), 70 yoshdan oshgan bemorlarda ESKAPE infeksiyasidan o’lim xavfi 45–60 yoshli bemorlarga nisbatan 3,2 barobar yuqori (OR=3,2; 95% CI: 2,8–3,7).

Jins bo’yicha taqsimlanish

Jins bo’yicha tahlil shuni ko’rsatmoqdaki, ESKAPE infeksiyalari umuman erkaklar orasida ko’proq uchraydi, biroq ayrim patogenlar bo’yicha farq mavjud:

| Patogen | Erkaklar (%) | Ayollar (%) | OR (erkaklar uchun) |
|-------------------|--------------|-------------|---------------------|
| MRSA | 62,4 | 37,6 | 1,66 |
| K. pneumoniae | 57,8 | 42,2 | 1,37 |
| A.baumannii | 64,1 | 35,9 | 1,78 |
| P. aeruginosa | 59,3 | 40,7 | 1,46 |
| E. facium (VRE) | 48,2 | 51,8 | 0,93 |
| Enterobacter spp. | 55,6 | 44,4 | 1,25 |

Nima uchun erkaklar ko’proq zarar ko’radi?

Bir qator biologik va ijtimoiy omillar erkaklar o’rtasida ESKAPE infeksiyasi ko’proq uchrayishini tushuntiradi:

1. Immunologik farqlar: Ayollarda X-xromosomada joylashgan immunitet genlarining ikki nusxasi mavjud bo’lib, bu kuchli innate va adaptiv immunitet

reaktsiyasini ta'minlaydi. Estrogen gormonlari ham immunitet faoliyatini kuchaytiradi.

2. Anatomik xususiyatlar: Erkaklarda siydik yo'llari uzoqroq bo'lgani uchun siydik yo'llari infeksiyasi kamroq, lekin o'pka va qon infeksiyalari ko'proq kuzatiladi.

3. Kasb xavfi: Erkaklar travma, yoniq, og'ir operatsiyalar bilan ko'proq uchrashadigan kasblarda ko'proq ishlaydi.

4. Tibbiy yordamga murojaat: Erkaklar kasallikning ilk bosqichlarida tibbiy yordamga kamroq murojaat qilishga moyil, bu esa infeksiyaning og'irlashuviga olib keladi.

E. faecium bo'yicha farq yo'qligi yoki ayollarning ustunligi siydik yo'llari infeksiyalari bilan bog'liq — bu infeksiyalar ayollarda anatomik jihatdan ko'proq uchraydi.

ESKAPE patogenlarining molekulyar rezistentlik mexanizmlari

β -laktamazalar — antibiotik rezistentligining eng keng tarqalgan mexanizmi bo'lib, β -laktam halqasini gidroliz qiladi va shu tariqa antibiotikni faolsizlantiradi. Ular bir necha turlarga bo'linadi:

Keng spektrli β -laktamazalar (ESBL):

ESBL fermentlari uchinchi avlod sefalosporinlar va aztreonamni ham parchalay oladi. K. pneumoniae va Enterobacter spp. da TEM, SHV va CTX-M tipidagi ESBL genlar eng ko'p aniqlanadi. CTX-M-15 varianti hozirgi kunda dunyo bo'ylab eng keng tarqalgan ESBL hisoblanadi — u Yevropa mamlakatlarida ESBL ijobiy izolatlarining 65–70% ini tashkil etadi.

Karbapenemaza fermentlari:

Karbapenemlar “oxirgi himoya chizig'i” antibiotiklari hisoblanganida, ular ham rezistentlikka uchraganligi ayniqsa xavflidir. Asosiy karbapenemaza turlari:

- KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) — Ambler A sinfi, plazmid orqali tarqaladi, dastlab AQShda aniqlangan, hozir global tarqalish topgan
- NDM (New Delhi metallo- β -laktamaza) — Ambler B sinfi, 2009-yilda Hindistonda aniqlangan, O'zbekiston va Markaziy Osiyoda ham qayd etilgan
- OXA-48 — Ambler D sinfi, O'rta er dengizi havzasi va Yaqin Sharqda keng tarqalgan
- VIM va IMP — metallo- β -laktamazalar, P. aeruginosa da ko'p uchraydi

2.2. Efflux nasos tizimlari

Efflux nasoslar — hujayra membranasida joylashgan transport oqsillari bo'lib, antibiotik molekularini hujayradan tashqariga chiqarib yuboradi. Bu mexanizm ESKAPE patogenlarida juda muhim rol o'ynaydi.

Asosiy efflux nasos oilalari:

| Oila | Namunaviy nasos | Patogen | Chidamlilik profili |
|------|-----------------|----------------------|---|
| RND | MexAB-OprM | <i>P. aeruginosa</i> | B-laktamlar, fluoroxinolonlar, aminoglikozidlar |
| RND | AdeABC | <i>A. baumannii</i> | Tetratsiklin, tigetsikline, aminoglikozidlar |
| MFS | NorA | <i>S. aureus</i> | Fluoroxinolonlar, biositlar |
| MATE | MepA | <i>S. aureus</i> | Fluoroxinolonlar, tigetsikline |
| ABC | VgaA | <i>E. faecium</i> | Streptograminlar, linkosamidlar |

P. aeruginosa da MexAB-OprM nasosi konstitutiv ifodalanib, bu bakteriyani tabiiy ko'p dorilik chidamliligini (innate multidrug resistance) belgilaydi. MexXY-OprM esa klinik amaliyotda aminoglikozidlarga ortirma chidamlilikni tushuntiradi.

Maqsad saytlarining o'zgarishi (Target modification)

PBP2a va MRSA:

Metitsillinobardosh *S. aureus* (MRSA) *mecA* geni orqali o'zgartirilgan penitsilling'a bog'lovchi oqsil PBP2a ni sintez qiladi. PBP2a β -laktam antibiotiklarga past yaqinlik ko'rsatib, hujayra devori sintezini antibiotik mavjudligida ham davom ettiradi. *mecA* geni SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec) elementida joylashib, gorizental gen transferi orqali boshqa stafilokokklarga o'tishi mumkin.

Ribosomal metillanish:

Makrolidlar, linkosamidlar va streptogramin B (MLS_B) antibiotiklari 23S rRNA ning peptidiltransferaza markaziga bog'lanadi. *erm* (erythromycin ribosome methylase) genlari bu bog'lanish saytini metillaydi va antibiotik samaradorligini yo'qotadi. *E. faecium* va *S. aureus* da *ermA*, *ermB*, *ermC* genlari keng tarqalgan.

DNA giraz mutatsiyasi:

Fluoroxinolonlarga chidamlilik ko'pincha *gyrA* va *parC* genlarining noxush mutatsiyalari natijasida vujudga keladi. *K. pneumoniae* va *E. faecium* da Ser83Leu va Asp87Asn almashinuvlari eng ko'p qayd etiladi.

Vankomitsin rezistentligi (*E. faecium*):

Vankomitsinobardosh *Enterococcus faecium* (VRE) da *vanA* va *vanB* genlari hujayra devori prekursorlarini D-Ala-D-Lac ga o'zgartirib, vankomitsinning

bog'lanishini 1000 baravar kamaytiradi.

Biofilm hosil qilish

Biofilm — mikroorganizmlar hosil qiladigan tuzilmaviy hamjamiyat bo'lib, polisaxarid matriksiga o'ralgan va biotik yoki abiotik yuzalarga yopishgan bo'ladi. ESKAPE patogenlari biofilm hosil qilish qobiliyati bilan ajralib turadi.

Biofilmning antibiotik rezistentlikdagi roli:

- Antibiotiklar diffuziyasining pasayishi — matriksning fizik to'siq roli
- Sustlikka kirgan (dormant) hujayralar — “persister cells” antibiotiklarga sezgir bo'lmaydi
- Efflux nasoslarning kuchaytirilgan ifodalanishi
- Oksigen va oziqlanish gradientlari tufayli antibiotiklar samaradorligi turlicha bo'lishi

S. aureus biofilmida MRSA qo'shimcha rezistentlik kasb etib, vankomitsin MIK (minimal inhibitor konsentratsiyasi) 64 mg/L gacha ko'tarilishi mumkin. *A. baumannii* esa tibbiy implantlar va ventilyatsiya qurilmalarida biofilm hosil qilib, shifoxona infeksiyalarining doimiy manbayiga aylanadi.

Gorizontal gen transferi (HGT)

HGT — rezistentlik genlarining bir bakteriyadan boshqasiga bevosita o'tish jarayoni bo'lib, uch asosiy mexanizm orqali amalga oshadi:

Konjugatsiya: Plazmidlar orqali to'g'ridan-to'g'ri hujayra-hujayra kontakti yordamida rezistentlik genlari uzatiladi. NDM-1, KPC, OXA-48 karbapenemaza genlari ko'pincha IncF, IncL/M va IncX3 plazmidlarida joylashadi.

Transformatsiya: *A. baumannii* tabiiy kompetentlikka ega bo'lib, atrof-muhitdan erkin holda ajralib chiqqan DNKni o'zlashtira oladi. Bu mexanizm *A. baumannii* ning tez rezistentlik orttirishi bilan izohlanadi.

Transduksiya: Bakteriofaglar orqali rezistentlik genlarini o'tkazish. *S. aureus* da SaPIs (*Staphylococcus aureus* pathogenicity islands) fag transduktiv elementlari *mecA*, *pvl* va enterotoksin genlari tarqalishida rol o'ynaydi.

Har bir ESKAPE patogenining alohida tavsifi

Staphylococcus aureus (MRSA)

MRSA — dunyo bo'ylab shifoxona infeksiyalarining asosiy sababchisi. 2022-yilgi ma'lumotlarga ko'ra, *S. aureus* infeksiyalarining 35,9% i MRSA tomonidan qo'zg'atiladi (ECDC, 2022). MRSA ikkita asosiy ekologik turga bo'linadi:

- HA-MRSA (Healthcare-associated MRSA): Shifoxonalarda keng tarqalgan, ko'p dorilik chidamliligiga ega, asosan SCCmec I–III tiplarini o'z ichiga oladi.
- CA-MRSA (Community-associated MRSA): Jamoat muhitida tarqaladi, ko'pincha USA300 klonal kompleks (SCCmec IV), PVL (Panton-Valentine leykotsidin) toksini bilan bog'liq.

Yoshga ko'ra, MRSA ko'proq 65 yoshdan oshgan erkaklar (erkaklar 61,4%,

ayollar 38,6%) va chaqaloqlarda kuzatiladi. 2022-yilda Yevropada MRSA bilan bog'liq invaziv infeksiyalar tufayli 150 000 dan ortiq kishi kasallangan.

Klebsiella pneumoniae (CRKP)

Karbapenemobardosh *K. pneumoniae* (CRKP) — ayniqsa xavfli patogen bo'lib, mortallik 40–70% ga yetadi. ST258 klonal kompleks global tarqalishda yetakchilik qiladi. 2023-yilgi ma'lumotlarga ko'ra, Italiyada *K. pneumoniae* izolatlarining 33% i karbapenemga chidamli. O'rta Osiyo mamlakatlarida bu ko'rsatkich 15–28% ni tashkil etadi.

Jins va yosh bo'yicha: erkaklar 57,8%, ayollar 42,2%. Eng ko'p 55–74 yosh guruhida (34,2%), undan so'ng 75 yosh va undan kattalar (28,9%) egallaydi.

Hypervirulent *K. pneumoniae* (hvKP) — yangi paydo bo'lgan klonlar bo'lib, jigar absessi, endoftalmit va meningit kabi og'ir infeksiyalarni qo'zg'atadi. hvKP ko'proq immunokompetent bemorlar va diabetik bemorlar orasida kuzatiladi.

Acinetobacter baumannii (CRAB)

A. baumannii harbiy kasalxonalarda “Iraqibacter” nomi bilan mashhur bo'lgan. U atrof-muhitda uzoq muddat yashay olishi (quruq yuzalarda 25 kungacha), efflux nasos tizimlarining boyligi va tashqi membrana oqsillarini yo'qotish orqali karbapenemga tez chidamlilik hosil qilish qobiliyati bilan ajralib turadi.

CRAB infeksiyalari asosan:

- Intensiv terapiya bo'limi bemorlari (ICU) — 64,1% erkaklar
- Mexanik ventilatsiyada bo'lgan bemorlar (VAP — ventilator-associated pneumonia)
 - 60 yoshdan katta bemorlar (53,7%)
 - Kuyishlar va og'ir travmali bemorlar

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa — tashqi muhitda keng tarqalgan opportunistik patogen. Kistik fibroz bemorlari, neytropenik onkologik bemorlar va kuyish bemorlari eng katta xavf guruhini tashkil etadi. *P. aeruginosa* ning o'ziga xos xususiyati — u bir vaqtning o'zida bir nechta rezistentlik mexanizmlarini birgalikda qo'llashi mumkin (ko'p tomonlama chidamlilik).

MDR *P. aeruginosa* (ko'p dorilik chidamlisi) barcha Yevropa mamlakatlarida kuzatiladi va ICU infeksiyalarida mortallik 61% ga yetishi mumkin. Jins: erkaklar 59,3%, ayollar 40,7%. Yosh: asosan 50–75 yosh (42,6%).

Enterobacter spp.

Enterobacter cloacae va *E. aerogenes* (hozirgi nomi *Klebsiella aerogenes*) shifoxona infeksiyalarida muhim o'rin egallaydi. Ularning xususiyati — AmpC β -laktamazalarning induksiyasi. Uchinchi avlod sefalosporinlar bilan davolash vaqtida AmpC derepressionlanib, terapiya davomida chidamlilik paydo bo'lishi mumkin (sélection under treatment).

Enterococcus faecium (VRE)

Vankomitsinobardosh *E. faecium* (VRE) ayniqsa qon tizimi kasalliklari bo'limlari va transplantatsiya markazlarida xavfli hisoblanadi. *E. faecium* ning CC17 klonal kompleksi xalqaro miqyosda tarqalgan shifoxona shtammi hisoblanadi. VRE infeksiyalari jins bo'yicha deyarli teng taqsimlangan (erkaklar 48,2%, ayollar 51,8%), bu asosan siydik yo'llari infeksiyalarida ayollarning ustunligi bilan bog'liq.

MUHOKAMA

Rezistentlik — global fojia oldida turishmiz

Ushbu tadqiqot natijalari ESKAPE patogenlarining antibiotik rezistentligi faqat klinik muammo emas, balki ijtimoiy-iqtisodiy va demografik muammo ekanligini yaqqol ko'rsatadi. Tadqiqotimizda aniqlangan yosh va jins bo'yicha taqsimlanish ko'rsatkichlari xalqaro ma'lumotlar bilan mos tushadi va ularni to'ldiradi.

Yoshga bog'liq xavf — ikki tomonlama tahdid

Tadqiqotimiz ikkita alohida zaif guruhni aniqladi: yangi tug'ilganlar va 60 yoshdan oshgan keksa yoshlilar. Yangi tug'ilganlarda infeksiya tezkor rivojlanib, sepsis va meningitga olib kelishi mumkin. Keks yoshlilarda esa immunosening, polifarmatsiya va ko'p sonli komorbidliklar bir vaqtning o'zida mavjud bo'lishi ESKAPE infeksiyalarining og'ir kechishiga sabab bo'ladi. Bu natijalar Cassini va boshq. (2019) va Kern va boshq. (2020) tadqiqotlari bilan yaxshi mos keladi.

O'rta yosh guruhida (15–59 yosh) ESKAPE infeksiyalarining nisbatan kamroq uchrashuvi immunitetning nisbiy kuchliligiga va invaziv protseduralar kamroq bo'lishiga bog'liq. Ammo bu guruhda CA-MRSA (jamoat muhitida orttirgan MRSA) va giyohvand moddalar qo'llashga bog'liq infeksiyalar alohida e'tiborni talab etadi.

Jinsiy farqlar va biologik mexanizmlar

Erkaklar ESKAPE infeksiyalariga ko'proq moyilligining biologik asosi tobora oydinlashib bormoqda. So'nggi tadqiqotlar (Casimir va boshq., 2023) X-xromosomada joylashgan TLR7, TLR8 va IRAK1 kabi immunitet genlari ayollarda ikki dozada ifodalanishining kuchli immunologik himoyani ta'minlashini isbotladi. Estrogen esa makrofag va dendritik hujayralar faoliyatini oshirib, patogen clearance ni kuchaytiradi.

E. faecium bo'yicha ayollarda nisbatan ko'proq uchrashuvi siydik yo'llari anatomiyasining ayollar uchun infeksiyaga moyilligini oshirishi bilan tushuntiriladi. Postmenopauzal davr ayollarida esa estrogen darajasining pasayishi immunitet himoyasini kamaytiradi va ESKAPE infeksiyasiga moyillikni oshiradi.

Molekulyar mexanizmlar: Bir-birini kuchaytiruvchi zanjir

Tadqiqotimiz shuni ko'rsatdiki, zamonaviy ESKAPE patogenlari bir vaqtning o'zida bir nechta rezistentlik mexanizmlarini qo'llashi mumkin. Bu “mexanizmlar kombinatsiyasi” muolajani son-sanoqsiz qiyinlashtiradi. Masalan, KPC ishlab chiqaruvchi MRSA izolatlarida β -laktamazalar + PBP2a o'zgarishi + efflux nasoslar

bir vaqtda ishlasa, amalda birorta ham β -laktam yoki glikopeptid antibiotik samarali bo'lmaydi.

Gorizontal gen transferi orqali rezistentlik genlarining tez tarqalishi ayniqsa xavotirli. ESKAPE patogenlari boshqa-boshqa turlarga rezistentlik genlarini “sovg'a” qilib berishi mumkin. 2023-yilda Xitoyda aniqlangan klinko'p dorilik chidamli *E. coli* izolatidan NDM-1 va MCR-1 (kolistin rezistentligi) genlarini bir vaqtda o'z ichiga olgan plazmid aniqlandi — bu amalda barcha mavjud antibiotiklarga chidamli “superbug” shakllanishi xavfini ko'rsatadi.

O'zbekiston kontekstida muammo

O'zbekistondagi vaziyat xalqaro tendentsiyalarni aks ettiradi, ammo ba'zi o'ziga xos xususiyatlar mavjud. Respublikamizda antibiotiklar retseptsiz sotilishi, hayvonchilikda antibiotiklar profilaktika maqsadida ko'p ishlatilishi va infeksiyon nazorat standartlarining barcha tashkilotlarda bir xil darajada tadbiq etilmaganligi asosiy muammolar hisoblanadi.

2023-yilda Toshkent shahrining uchta yirik klinik shifoxonasida o'tkazilgan lokal tadqiqot natijalari: MRSA 31%, CRKP 22%, MDR *P. aeruginosa* 18% ni tashkil etgan. Bu ko'rsatkichlar Yevropa o'rtacha ko'rsatkichlaridan (MRSA 14%, CRKP 8%) ancha yuqori va mintaqadagi eng yuqori ko'rsatkichlar qatoriga kiradi.

Yangi muolaja strategiyalari: Istiqbol nurli

Fag terapiyasi qaytadan e'tibor markaziga kirmoqda. Bakteriofaglar o'ziga xos mezbon-spetsifikligi tufayli faqat maqsadli patogenlarga ta'sir qiladi va foydali mikrobiotaga zarar bermaydi. 2023-yilda AQShda MRSA endokardit bemoriga kombinatsion fag terapiyasi qo'llanilib, ijobiy natija qayd etildi. Ammo standartlashtirish, masshtablash va regulyatorlik muammolari fag terapiyasining keng klinik tatbiqini hali cheklab turibdi. CRISPR-Cas9 asosidagi yondashuvlar rezistentlik genlarini yo'q qilish yoki sensitivlikni qayta tiklash uchun ishlatilmoqda. CRISPR bo'yicha o'tkazilgan in vitro va hayvon modellardagi tadqiqotlar KPC va NDM-1 genlarini maqsadli yo'q qilish imkoniyatini ko'rsatdi. Biroq etkazib berish mexanizmlari (delivery system) va off-target effektlar hali yechilmagan muammolar hisoblanadi.

Yangi antibiotiklar: 2022-yilda FDA tomonidan tasdiqlangan ceftazidime-avibactam KPC va OXA-48 karbapenemaza ishlab chiqaruvchi mikroorganizmlarga qarshi samarali. Cefiderocol — siderophore cephalosporin — temirni “tuzoq” sifatida ishlatib, NDM karbapenemaza ishlab chiqaruvchi *A. baumannii* ga qarshi ham faolligini ko'rsatdi.

XULOSA

Ushbu tadqiqot ESKAPE patogenlarining antibiotik rezistentligi muammosining ko'p qirrali ekanligini va unga kompleks yondashuv talab etilishini yaqqol ko'rsatdi.

Asosiy xulosalar:

1. Epidemiologik xulosa: ESKAPE infektsiyalari global miqyosda shifoxona infektsiyalarining 68% dan ortig'ini tashkil etib, yiliga 700 000 dan ortiq o'limga sabab bo'ladi. O'zbekistonda ham ko'rsatkichlar xalqaro tendentsiyalarni aks ettirmoqda va lokal tadqiqotlar MRSA va CRKP tarqalishining yuqori ekanligini tasdiqladi.

2. Yosh bo'yicha xulosa: Eng katta xavf guruhini 60 yoshdan oshgan keksa yoshlilar (shifoxona infektsiyalarining 54–63%) va yangi tug'ilganlar tashkil etadi. Keks yoshlilarda mortallik xavfi 45–60 yoshli bemorlarga nisbatan 3,2 barobar yuqori.

3. Jins bo'yicha xulosa: Erkaklar ESKAPE infektsiyalariga 1,3–1,8 barobar ko'proq moyil bo'lib, bu biologik immunologik farqlar, kasb xavfi omillari va tibbiy yordamga kechroq murojaat bilan izohlanadi. E. faecium istisno — bu patogen bo'yicha ayollarda siydik yo'llari infektsiyasi ko'proq kuzatiladi.

4. Molekulyar mexanizmlar bo'yicha xulosa: β -laktamazalar (ayniqsa karbapenemaza), efflux nasoslar, maqsad saytlarining o'zgarishi, biofilm hosil qilish va gorizontaal gen transferi ESKAPE patogenlarida rezistentlikning asosiy mexanizmlari hisoblanadi. Ularning kombinatsiyasi muolajani juda qiyinlashtiradi.

5. Muolaja bo'yicha xulosa: Fag terapiyasi, CRISPR-Cas9 texnologiyasi va yangi kombinatsion antibiotiklar (ceftazidime-avibactam, cefiderocol) istiqbolli alternativalar sifatida ko'rilmoqda, biroq ularning keng klinik tatbiqi uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

Tavsiyalar:

- O'zbekistonda milliy antimikrob rezistentlik monitoring tizimini kuchaytirish
- Antibiotiklar retseptsiz sotilishini qat'iy nazorat ostiga olish
- Barcha darajadagi tibbiy muassasalarda infektsion nazorat standartlarini amalga tatbiq etish
- 60 yoshdan oshgan va immunokompromiss bemorlar uchun maxsus profilaktika protokollarini ishlab chiqish
- Tibbiyot va farmatsevtika mutaxassislari orasida antibiotiklar ratsional qo'llanishiga oid ta'lim dasturlarini kengaytirish

Antibiotik rezistentligiga qarshi kurash — bu faqat tibbiyot muammosi emas, balki “One Health” konsepsiyasi doirasida inson, hayvon va atrof-muhit salomatligi uchun birgalikda amalga oshiriladigan kompleks harakat talab etadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. Geneva: WHO Press; 2023.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe. Stockholm: ECDC; 2022.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in

the United States. Atlanta; 2023.

4. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report. London; 2016.

5. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(8):1079–1081.

6. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(3):e00181-19.

7. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:539.

8. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths caused by antibiotic-resistant bacteria in the EU. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(1):56–66.

9. Casimir GJA, Lefèvre N, Duchateau J. Sex differences in immune responses. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1135029.

10. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1791–1798.

11. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology and management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):603–661.

12. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):538–582.

13. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2012;10(4):266–278.

14. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(2):e00066-18.

15. Yusupov Sh.A., Xasanov R.I. Toshkent shifoxonalarida MRSA tarqalishi. O'zbekiston tibbiyot jurnali. 2022;4:45–51.

16. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Shifoxona infeksiyalari statistik to'plami 2019–2023. Toshkent; 2023.