DOI: 10.33741/0435-1991.41.14

ДВАДЦЯТИРІЧНИЙ МОНІТОРИНГ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ СТАФІЛОКОКІВ, ІЗОЛЬОВАНИХ ВІД ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

Мельник О. А.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

Резюме

Вступ. З'ясування характеру антибіотикорезистентності бактерій, особливо «проблемних», що виділяються від пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями, є важливим для ефективного застосування емпіричної антибіотикотерапії.

Мета. Проаналізувати антибіотикорезистентність стафілококів – збудників інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ), що були ізольовані з біотопів хворих на гострий лейкоз (ГЛ) впродовж 2002–2020 років.

Матеріали і методи. Досліджено резистентність до 60 антибіотичних препаратів (АБП) різних класифікаційних груп 118 штамів мікроорганізмів роду *Staphylococcus*: *S. aureus* (31), *S. epidermidis* (66), *S. saprophyticus* (11), *S. sp.* (10), ізольованих від хворих на гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) і гострий лімфоїдний лейкоз (ГЛЛ) за 2002–2020 роки.

Результати. Спостерігали зростання стійкості від 0 до 100 % культур *S. epidermidis*, виділених від хворих на ГМЛ, до тетрациклінів, деяких цефалоспоринів, половини фторхінолонів і ертапенему та стовідсоткову резистентність до бензилпеніциліну, цефіксиму й цефподоксиму. Показано збільшення ізолятів метицилінрезистентних *S. aureus* (MRSA) від 40,0 % у 2002–2010 рр. до 63,6 % у 2011–2020 рр. Десятиріччя тому науковці визначали високий рівень стійкості *S. aureus* до пеніцилінів, а як препарати вибору рекомендувалися аміноглікозиди й карбапенеми, що співпадає з результатами наших досліджень. В останньому п'ятиріччі рекомендувалося використовувати глікопептидні АБП. Представлений у дослідженні ванкоміцин виявляв активність до 63,6 % клінічних штамів. Культури *S. saprophyticus* і *Staphylococcus sp.* були стовідсотково стійкими до бензилпеніциліну, оксациліну, окремих фторхінолонів і аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів та цефалоспоринів. За 2002–2020 рр. у пацієнтів з ГЛЛ виділено 13 збудників ІЗУ стафілококової етіології: 7 штамів *S. epidermidis*, 5 – *S. aureus*, 1 – *S. saprophyticus*. Результати дослідження свідчать про мінливість антибіотикорезистентності штамів до різних АБП.

Висновки. Відзначено збільшення ізольованих від хворих на ГЛ MRSA від 40,0 % у 2001–2010 рр. до 63,6 % у 2011–2020 рр. Препаратами вибору були окремі

аміноглікозиди, карбапенеми та рифампіцин. Встановлено наростання резистентності (до 71,4 %-100 %) видів *S.epidermidis*, *S. saprophyticus* і *Staphylococcus* sp. до окремих пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів та усіх представлених фторхінолонів. За міжнародною класифікацією визначено, що 51,0 % штамів ізольованих стафілококів відносяться до класу MDR, 45,2 % – до XDR, 3,8 % – до PDR.

Ключові слова: гострий лейкоз, стафілококи, антибіотики, резистентність, чутливість

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

THE ANTIBIOTIC RESISTANCE MONITORING OF STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA DURING 2002–2020 YEARS

Melnyk O.

SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Determining the nature of antibiotic resistance of bacteria, especially «problematic», isolated from patients with oncohematological diseases, is important for the effective use of empirical antibiotic therapy.

Aim. To analyze the antibiotic resistance of staphylococci, pathogens of infectious-inflammatory complications (IIC), which were isolated from the biotopes of patients with acute leukemia (AL) during 2002–2020 yy.

Materials and methods. Resistance to 60 antibiotic drugs (ABD) of different classification groups of 118 strains of microorganisms of the genus *Staphylococcus* was investigated: *S. aureus* (31), *S. epidermidis* (66), *S. saprophyticus* (11), *S. sp.* (10), isolated from patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoid leukemia (ALL) for 2002-2020.

Results. There was an increase in resistance from 0 to 100% of *S. epidermidis* cultures isolated from AML patients to tetracyclines, some cephalosporins, half of fluoroquinolones, and ertapenem, and one hundred percent resistance to benzylpenicillin, cefixime, and ceftiofloxime. An increase in methicillin-resistant *S. aureus* isolates (MRSA) from 40.0 % in 2002–2010 to 63.6 % in 2011–2020 has been shown. Decades ago, scientists determined a high level of resistance of *S. aureus* to penicillins, and as drugs of choice aminoglycosides and carbapenems were recommended, which coincides with the results of our studies Glycopeptide ABD has been recommended for the last five years. The vancomycin presented in the study showed activity in up to 63.6 % of clinical strains. Cultures of *S.saprophyticus* and *Staphylococcus* sp. were one hundred percent resistant to benzylpenicillin, oxacillin, certain fluoroquinolones and aminoglycosides,

macrolides, lincosamides, and cephalosporins. During 2002–2020, 13 pathogens of Staphylococcal etiology were isolated from patients with GLL: 7 strains of S. epidermidis, 5 – S. aureus, 1 – S. saprophyticus. The results of the study indicate the variability of antibiotic resistance of strains to different ABD.

Conclusions. *There was an increase in MRSA isolated from patients with AL from 40.0 % in 2001–2010 to 63.6 % in 2011–2020. The ABD of choice were individual aminoglycosides, carbapenems, and rifampicin. Increasing resistance (up to 71.4 %-100 %) of S. epidermidis, S. saprophyticus, and Staphylococcus sp. to individual penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, and all present fluoroquinolones were established. According to the international classification, it is determined that 51.0 % of strains of isolated staphylococci belong to the class MDR, 45.2 % – to XDR, 3.8 % – to PDR.*

Keywords: *acute leukemia, staphylococci, antibiotics, resistance, sensitivity.*

Вступ

У структурі внутрішньолікарняних інфекцій значне місце, з точки зору антибактеріальної терапії, посідають «проблемні» мікроорганізми, які швидко набувають стійкості до більшості протимікробних препаратів, що використовуються у клінічних закладах. До фірмікутних «проблемних патогенів» віднесено метицилінрезистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA), частота виділення яких перевищує 70 % у стаціонарах всього світу [1]. Збільшення числа захворювань, спричинених полірезистентними фірмікутними збудниками, сприяє пошуку та впровадженню у клінічну практику нових АБП, у тому числі з анти-MRSA-активністю [2, 3].

Класифікація антибіотикорезистентності бактерій базується на їхній стійкості до певної кількості АБП усіх класифікаційних груп. Так, збудники з множинною лікарняною стійкістю (MDR), тобто мультирезистентні – стійкі до одного АБП трьох та більше класів антибіотиків; зі значною (extensively) лікарняною стійкістю (XDR) – резистентні до одного АБП у всіх класифікаційних групах, окрім одного чи двох класів антибіотиків; панрезистентні (PDR) – стійкі до всіх відомих класів препаратів [4].

Вкрай важливою залишається проблема мікробної резистентності до антибіотиків, котрі застосовують у лікуванні пацієнтів із імунодепресією, що стає загрозою їхньому життю. Тому з'ясування характеру антибіотикорезистентності бактерій, які виділяються від хворих із онкогематологічними захворюваннями, є важливим для ефективного застосування емпіричної антибіотикотерапії та лікування пацієнтів, особливо у стані нейтропенії.

Мета. Проаналізувати антибіотикорезистентність стафілококів – збудників ІЗУ, що були ізольовані з біотопів хворих на ГЛ впродовж 2002–2020 років.

Матеріали та методи

За період 2002–2020 рр. із біотопів верхніх дихальних шляхів, поверхні ран та при посівах крові на стерильність у хворих на лейкоз було ізольовано 798 штамів мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, серед яких 364 культури було виділено від хворих на гострий мієлоїдний (ГМЛ) і гострий лімфоїдний лейкоз (ГЛЛ). Пацієнти перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові ДУ «ІГТ НАМН України» на базі гематологічного відділення № 1 Київської міської клінічної лікарні № 9. Збудниками ІЗУ було визнано 118 штамів наступних видів: *Staphylococcus aureus* (31), *S. epidermidis* (66), *S. saprophyticus* (11), *Staphylococcus sp.* (10). Ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів проводили за визначником Берджі на основі отриманих даних про морфолого-культуральні, фізіолого-біохімічні характеристики мікробних культур із використанням поживних середовищ: 5% кров'яний агар на основі агару Columbia (BioMerieux, Франція), жовточно-сольовий агар та агар із манітом [5]. Чутливість етіологічних агентів до 60 АБП визначали за допомогою диско-дифузійного методу на агарі Мюлера–Хінтон (HiMedia Laboratories Pvt. Limited) [6]. Статистичну обробку представлених результатів проводили з використанням пакету Microsoft Office Excel 2007.

Результати та їх обговорення

Найбільшу групу хворих, у яких збудниками ІЗУ виявилися мікроорганізми виду *S. epidermidis*, склали пацієнти з ГМЛ. За результатами дослідження було встановлено, що впродовж чотирьох п'ятиріч спостігалось помірне зростання резистентності (від 14,3 % до 100 %) ізолятів до наступних АБП різних класифікаційних груп: оксацилін, гентаміцин, цефалексин, цефотаксим, меропенем і левоміцетин (табл. 1).

Значно зросла кількість стійких штамів епідермальних стафілококів (від 11,1 % до 100 %) по відношенню до групи тетрациклінів, що представлена двома АБП – тетрацикліном й доксицикліном, до цефалоспоринів III і IV поколінь, до половини антибіотиків із групи фторхінолонів та до ертапенему. Слід відмітити стовідсоткову резистентність *S. epidermidis* до бензилпеніциліну впродовж усього терміну дослідження та до цефіксиму й цефподоксиму – в останнє десятиріччя.

Аналіз антибіотикочутливості штамів *S. epidermidis* – чинників ІЗУ у хворих на ГМЛ – показав, що препаратами вибору були у різні роки: карбеніцилін, азлоцилін і піперацилін; стрептоміцин, амікацин і нетилміцин; цефазолін, цефуроксим і цефамандол. Слід відзначити значне зростання чутливості епідермальних стафілококів до сульперазону від 0%

до 80,0% в останнє п'ятиріччя та факт стійкої чутливості ізолюваних штамів до рифампіцину, ванкоміцину та фузидину, що коливалася від 75,0 % до 100 % за весь період дослідження.

За списком ВООЗ пріоритетних збудників захворювань мікроорганізми виду *S. aureus* знаходяться у 2 категорії пріоритетності з високим рівнем резистентності до метициліну, помірною чутливістю або стійкістю

Таблиця 1. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів виду *Staphylococcus epidermidis*, ізолюваних із біотопів хворих на ГМЛ (n=59)

Групи АБП	Назви АБП	Кількість штамів мікроорганізмів по роках							
		стійкі, (%)				чутливі, (%)			
		2002–2006	2007–2011	2012–2016	2017–2020	2002–2006	2007–2011	2012–2016	2017–2020
Пеніциліни	Бензилпеніцилін	100	100	96,6	100	0	0	3,4	0
	Оксацилін	71,4	87,5	82,8	85,7	28,6	12,5	17,2	14,3
	Ампіцилін	100	100	90,0	85,7	0	0	10,0	0
	Ампіокс	100	–	60,0	57,1	0	–	20,0	28,6
	Карбеніцилін	50,0	0	25,0	–	50,0	75,0	75,0	–
	Азлоцилін	55,5	–	16,7	–	44,5	–	83,3	–
	Амоксицилін	100	–	90,0	85,7	0	–	10,0	14,3
	Піперацилін	–	66,6	33,3	0	–	33,4	66,7	80,0
	Ампісультин	–	66,7	50,0	57,1	–	33,4	43,8	14,3
Аміно-глікозиди	Амоксиклав:	–	–	90,0	85,7	–	–	10,0	14,3
	Стрептоміцин	60,0	62,5	25,0	14,3	30,0	12,5	50,0	71,4
	Неоміцин	20,0	33,3	25,0	–	50,0	66,7	75,0	–
	Канаміцин	50,0	57,2	67,9	57,1	33,3	28,5	28,6	28,6
	Гентаміцин	46,7	50,0	44,8	57,1	53,3	50,0	41,4	42,9
	Амікацин	40,0	0	13,8	28,6	50,0	100	79,3	71,4
	Нетилміцин	0	0	–	–	100	100	–	–
	Сізоміцин	–	60,0	33,3	–	–	40,0	66,7	–
Тетрацикліни	Тетрациклін	40,0	75,0	27,6	71,4	40,0	12,5	62,1	28,6
	Доксіциклін	30,8	85,7	21,4	71,4	38,5	14,3	64,3	28,6
Макроліди	Еритроміцин	80,0	87,5	55,2	57,1	20,0	12,5	31,0	14,3
	Рокситроміцин	71,4	80,0	33,3	–	28,6	20,0	66,7	–
	Азітроміцин	–	87,5	51,7	71,4	–	12,5	41,4	14,3
	Кларитроміцин	–	83,3	58,8	71,4	–	16,7	35,3	28,6

Продовження табл. 1

Групи АБП	Назви АБП	Кількість штамів мікроорганізмів по роках							
		стійкі, (%)				чутливі, (%)			
		2002–2006	2007–2011	2012–2016	2017–2020	2002–2006	2007–2011	2012–2016	2017–2020
Цефалоспорины	Цефазолін	50,0	37,5	25,0	14,3	50,0	62,5	62,5	71,4
	Цефалексин	40,0	50,0	56,2	57,1	40,0	50,0	25,0	14,3
	Цефалотин	–	25,0	28,6	–	–	62,5	71,4	–
	Цефутоксим	28,6	50,0	29,4	28,6	64,3	52,0	58,8	71,4
	Цефамандол	14,3	14,3	16,7	–	85,7	85,7	83,3	–
	Цефаклор	–	20,0	25,0	–	–	40,0	75,0	–
	Цефотаксим	44,5	14,3	29,4	57,1	33,3	42,8	29,4	14,3
	Цефоперазон	14,2	25,0	22,2	57,1	42,9	50,0	55,6	42,9
	Цефтазидим	36,4	87,5	50,0	71,4	54,5	12,5	31,2	0
	Цефтибутен	60,0	100	25,0	–	40,0	0	50,0	–
	Сульперазон	0	33,3	25,0	20,0	0	33,4	75,0	80,0
	Цефіксим	–	–	100	100	–	–	0	0
	Цефподоксим	–	–	100	100	–	–	0	0
	Цефтриаксон	–	25,0	35,3	57,1	–	12,5	35,3	28,6
	Сульбактамкс	–	–	–	80,0	–	–	–	20,0
	Цефтазидим-клавуланова кислота	–	–	–	80,0	–	–	–	20,0
	Цефтизоксим	–	–	–	80,0	–	–	–	20,0
Фторхінолони	Цефепим	11,1	75,0	41,2	85,7	66,7	12,5	29,4	14,3
	Патентокс	–	–	–	60,0	–	–	–	40,0
	Пефлоксацин	30,0	100	50,0	–	50,0	0	50,0	–
	Офлоксацин	22,3	75,0	57,1	85,7	77,7	25,0	42,9	14,3
	Ципрофлоксацин	50,0	100,0	60,7	85,7	16,7	0	32,1	14,3
	Норфлоксацин	50,0	83,3	62,1	85,7	50,0	16,7	37,9	14,3
	Ломефлоксацин	–	100	60,7	85,7	–	0	35,7	14,3
Лінкоза-міді	Ломефлоксацин	–	100	44,8	85,7	–	0	48,3	14,3
	Моксифлоксацин	–	85,7	16,7	–	–	14,3	66,6	–
Лінкоза-міді	Лінкоміцин	58,3	71,4	51,7	42,8	33,4	28,6	41,4	42,9
	Кліндаміцин	50,0	50,0	71,4	42,8	50,0	50,0	17,9	42,9
Карбапенеми	Іміпенем	20,0	25,0	23,5	14,3	60,0	50,0	64,7	57,1
	Меропенем	20,0	42,9	41,2	42,8	60,0	57,2	47,1	28,6
	Ертапенем	–	–	33,4	100	–	–	58,3	0
Окремі антибіотики	Левоміцетин	37,5	71,4	44,4	57,1	50,0	28,6	51,9	42,9
	Ристоміцин	25,0	–	–	–	25,0	–	–	–
	Фузидин	0	0	0	–	100	85,7	80,0	–
	Ванкоміцин	–	0	24,1	14,3	–	100	69,0	85,7
	Рифампіцин	15,4	12,5	10,3	0	84,6	75,0	82,8	100

до ванкоміцину [2]. П'ятиріччя тому розповсюдженість інфекцій, викликаних MRSA, мала такі статистичні та географічні особливості: в скандинавських країнах та Нідерландах – 5 %, Німеччині – 7 %, Греції, Італії, Португалії, Франції – 36–57 %, Китаї та Японії – 60 %, Російській Федерації – 27–73 %, в Україні ця цифра складала 31,4 % [7].

Проведений нами багаторічний моніторинг антибіотикорезистентності *S. aureus* показав збільшення ізолятів MRSA, які виявилися чинниками ІЗУ у хворих на ГМЛ, від 40,0 % у 2002–2010 рр. до 63,6 % у 2011–2020 рр. (табл. 2).

Таблиця 2. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів виду *Staphylococcus aureus*, ізольованих із біотопів хворих на ГМЛ (n=26)

Групи АБП	Назви АБП	Кількість штамів мікроорганізмів			
		стійкі, (%)		чутливі, (%)	
		2002–2010	2011–2020	2002–2010	2011–2020
Пеніциліни	Бензилпеніцилін	100	81,8	0	18,2
	Оксацилін	40,0	63,6	40,0	27,3
	Ампіцилін	100	50,0	0	50,0
	Ампіокс	100	50,0	0	50,0
	Карбеніцилін	60,0	0	0	100,0
	Азлоцилін	66,7	0	33,3	100
	Амоксицилін	100	50,0	0	50,0
	Піперацилін	100	0	0	100
	Ампісульбін	100	20,0	0	60,0
	Амоксиклав	–	33,3	–	66,7
Аміноглікозиди	Стрептоміцин	75,0	50,0	25,0	37,5
	Неоміцин	20,0	0	60,0	100
	Канаміцин	33,3	36,4	33,4	54,5
	Гентаміцин	23,1	27,3	69,2	72,7
	Амікацин	33,3	18,2	50,0	72,7
	Нетилміцин	12,5	–	75,0	–
	Сізоміцин	0	0	100	100
	Тоброміцин	0	0	100	100
Тетрацикліни	Тетрациклін	12,5	36,4	37,5	45,5
	Доксіциклін	15,4	36,4	46,1	54,5

Продовження табл. 2

Групи АБП	Назви АБП	Кількість штамів мікроорганізмів			
		стійкі, (%)		чутливі, (%)	
		2002–2010	2011–2020	2002–2010	2011–2020
Макроліди	Еритроміцин	46,2	72,7	30,7	9,1
	Рокситроміцин	37,5	0	62,5	75,0
	Азітроміцин	33,3	72,7	33,3	18,2
	Кларитроміцин	100	37,5	0	62,5
Цефалоспорины	Цефазолін	0	0	100	100
	Цефалексин	37,5	12,5	62,5	50,0
	Цефуоксим	10,0	12,5	80,0	87,5
	Цефамандол	42,9	0	57,1	75,0
	Цефаклор	0	0	100	100
	Цефотаксим	80,0	12,5	20,0	37,5
	Цефоперазон	40,0	0	50,0	100
	Цефтазидим	30,0	37,5	40,0	37,5
	Сульперазон	–	0	–	100
	Цефіксим	–	66,7	–	0
	Цефподоксим	–	100	–	0
	Цефтриаксон	0	12,5	100	37,5
	Сульбактомакс	0	16,7	100	50,0
	Цефепим	46,2	14,3	53,8	71,4
Фторхінолони	Пефлоксацин	41,7	0	50,0	50,0
	Офлоксацин	33,3	18,2	66,7	81,8
	Ципрофлоксацин	66,7	50,0	33,3	40,0
	Норфлоксацин	16,7	45,5	33,3	36,4
	Ломефлоксацин	0	54,5	66,7	27,3
	Левовфлоксацин	–	36,4	–	45,5
	Моксифлоксацин	–	50,0	–	50,0
Лінкозаміди	Лінкоміцин	23,1	45,5	61,5	9,0
	Кліндаміцин	14,3	54,5	71,4	36,4
Карбапенеми	Іміпенем	0	0	100	100
	Меропенем	0	0	100	100
Окремі антибіотики	Левоміцетин	18,2	54,5	63,6	27,3
	Ристоміцин	100	–	0	–
	Фузидин	18,2	0	72,4	75,0
	Ванкоміцин	0	27,3	100	63,6
	Рифампіцин	8,3	0	91,7	100

Десять років тому науковці визначали високий рівень резистентності клінічних штамів *S.aureus* до великого спектра АБП пеніцилінового ряду, що співпадає з результатами наших досліджень. Пропонувалося у якості препаратів вибору при лікуванні інфекційно-запальних уражень, викликаних метицилін- та ванкоміцин-резистентними штамми *S. aureus* використовувати карбапенеми, фторхінолоні II–IV поколінь, деякі макроліди й аміноглікозиди [8]. За результатами наших досліджень із вищевказаного переліку АБП високою активністю щодо MRSA характеризувалися окремі аміноглікозиди і карбапенеми.

В останньому п'ятиріччі, за даними літературних джерел, у разі виявлення метицилінорезистентності у штамів *S.aureus* рекомендувалося використовувати як препарати вибору глікопептидні АБП [7]. Представлений у дослідженні ванкоміцин із групи глікопептидів виявляв активність до 63,6 % штамів – збудників ІЗУ у хворих на ГЛ. Слід зауважити, що протягом двох десятиріч чутливість клінічних штамів *S. aureus* до рифампіцину коливалась у межах від 91,7 % до 100 %.

За багаторічний період дослідження від хворих на ГМЛ було виділено по 10 штамів – збудниками ІЗУ стафілококової етіології інших видів – *S. saprophyticus* і *Staphylococcus* sp. (табл. 3).

Таблиця 3. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів виду *S. saprophyticus* і *Staphylococcus* sp., ізольованих від хворих на ГМЛ (n=20)

Групи АБП	Кількість штамів мікроорганізмів за 2002–2020 рр., (%)		
	стійкі (min-max)	проміжні (min-max)	чутливі (min-max)
Пеніциліни	50,0–100	0–50,0	0–50,0
Аміноглікозиди	0–100	0–50,0	0–100
Тетрацикліни	0–60,0	0–20,0	40,0–80,0
Макроліди	60,0–100	0–33,3	0–25,0
Цефалоспорини	0–100	0–60,0	0–75,0
Фторхінолони	50,0–100,0	0–50,0	0–33,3
Лінкозаміди	0–100	0–33,3	0–66,7
Карбапенеми	0–100	0–50,0	50,0–100
Окремі антибіотики			
Левоміцетин	0–100	0–50,0	0–50,0
Ристоміцин	50,0–100	0	0–100
Фузидин	20–33,3	0–20,0	60,0–66,7
Ванкоміцин	0–83,3	0	16,7–80,0
Рифампіцин	16,7–40,0	0	60,0–100

Аналізуючи отримані результати встановлено: дані ізоляти мали стійку резистентність (100 %) до половини фторхінолонів й окремих АБП із груп аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів і цефалоспоринів у різні періоди спостереження та до бензилпеніциліну й оксациліну впродовж останніх двадцяти років.

Препаратами вибору для мікроорганізмів виду *S. saprophyticus* стали тетрацикліни, цефамандол і цефепім, іміпенем і ванкоміцин. Усі ізоляти сапрофітного стафілококу у другому десятиріччі проявляли стовідсоткову чутливість до стрептоміцину. Для збудників *Staphylococcus* sp. Препаратами вибору були меропенем у першому десятиріччі та рифампіцин протягом 2011–2020 років.

За двадцять років дослідження із біотопів хворих на ГЛЛ було ізольовано 13 культур стафілококів – збудників ІЗУ, серед яких 7 штамів ідентифікували як *S. epidermidis*, 5 – *S. aureus*, 1 штам – *S. saprophyticus*. У зв'язку з незначною кількістю культур аналізу щодо динаміки змін стійкості до АБП впродовж часу спостереження не було проведено. Проте, результати їхньої антибіотикорезистентності, що наведені у таблиці 4, свідчать про мінливість впливу на дані штами АБП різних класифікаційних груп. Так, половина культур *S. epidermidis* характеризувалася стовідсотковою стійкістю до деяких пеніцилінів і низькою резистентністю до аміноглікозидів (0–33,3 %) та лінкозамідів (0–14,3 %). Натомість, по відношенню до карбапенемів усі ізоляти були чутливими на 66,7–80,0 %, а до фузидину й рифампіцину проявляли стовідсоткову чутливість.

Чотири штами *S. aureus*, виділені від хворих на ГЛЛ, виявилися стовідсотково стійкими до групи пеніцилінів (окрім азлоциліну), до цефотаксиму та проявляли чутливість по відношенню до цефалоспоринів (окрім цефотаксиму й цефтазидиму), фузидину й рифампіцину (табл.4).

Відповідно до критеріїв міжнародної класифікації антибіотичної резистентності серед 104 збудників ІЗУ стафілококової етіології, що були ізольовані з біотопів хворих на ГМЛ і ГЛЛ упродовж 2002–2020 років, виявлено 51,0 % мультирезистентних штамів класу MDR; 45,2 % ізолятів віднесено до групи XDR і 3,8 % культур характеризувалися як PDR, тобто були стійкими до всіх відомих класів АБП. Чотирнадцять ізольованих штамів не було класифіковано через їх невідповідність даним критеріям.

Отже, результати проведеного багаторічного моніторингу антибіотичної резистентності фірмікутів роду *Staphylococcus*, що виявилися чинниками ІЗУ у хворих на ГЛ, свідчать про наростання їх стійкості до АБП різних класифікаційних груп, у тому числі й до препаратів останніх поколінь. Тому з метою проведення адекватної антибіотикотерапії у

хворих на лейкоз доцільним є застосування АБП за індивідуально визначеною антибіотикограмою.

Таблиця 4. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів виду *S. epidermidis* та *S. aureus*, ізольованих від хворих на ГЛЛ (n=13)

Групи АБП	Кількість штамів мікроорганізмів за 2002–2020 рр.	
	стійкі, (%) (min-max)	чутливі, (%) (min-max)
Пеніциліни	25,0–100 (карбеніцилін – 0, <i>S. aureus</i> – азлоцилін – 50,0)	0–60,0
Аміноглікозиди	0–33,3	50,0–100
Тетрацикліни	0–66,7	33,3–50,0
Макроліди	0–50,0	25,0–50,0
Цефалоспорини	0–66,7 (<i>S. aureus</i> – цефотаксим – 100)	25,0–100
Фторхінолони	0–80,0	20,0–50,0
Лінкозаміди	0–25,0	71,4–100
Карбапенеми	0	66,7–80,0
Окремі антибіотики		
Левоміцетин	33,3 (<i>S. aureus</i> – 25,0)	66,7
Фузидин	0	100
Ванкоміцин	33,3	66,7
Рифампіцин	0	100

Висновки

1. За період 2002–2020 років із біотопів хворих на лейкемію ізольовано 798 мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, серед яких 118 штамів було визнано збудниками ІЗУ у пацієнтів із ГМЛ та ГЛЛ.

2. Відзначено збільшення ізольованих від хворих на ГЛ метицилін-резистентних *S. aureus* від 40,0 % у 2001–2010 рр. до 63,6 % у 2011–2020 рр. Препаратами вибору впродовж усього терміну спостереження були окремі аміноглікозиди, карбапенеми та рифампіцин.

3. Встановлено наростання резистентності (до 71,4 %–100 %) видів *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* і *Staphylococcus* sp. до окремих пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів та усіх представлених фторхінолонів.

4. За міжнародною класифікацією антибіотикорезистентності бактерій визначено, що 51,0 % штамів ізольованих стафілококів відносяться до класу MDR, 45,2 % – до XDR, 3,8 % – до PDR.

Література

1. Orsini J, Mainardi C, Muzylo E, Karki N, Cohen N, Sakoula G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res*. 2012; 4(6):371-7.
2. Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков. 27 февраля 2017 г. Выпуск новостей Женева: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
3. Черненко Т.В., Годков М.А. «Проблемные» полирезистентные бактерии – возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2015; 3:30–5.
4. Vivas R, Barbosa A, Dolabela S, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microb Drug Resist* Jul/Aug 2019;25(6):890-908. doi: 10.1089/mdr.2018.0319. Epub 2019 Feb 27.
5. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. пер. с англ. Г.А. Заварзина. М. : Мир, 1997. 800 с.
6. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» / Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. К., 2007. 113 с.

References

1. Orsini J., Mainardi C., Muzylo E., Karki N., Cohen N., Sakoula G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res*. 2012; 4(6):371-7.
2. Spisok VOZ prioritnykh vzbuditeley zabolevaniy dlya NIOKR v oblasti sozdaniya novykh antibiotikov 27 fevralya 2017 g. Vypusk novostey Zheneva: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
3. Chernenkaya T.V., Godkov M.A. «Problemnnye» polirezistentnye bakterii – vzbuditeli vnutribol'nichnykh infektsiy u patsientov v kriticheskikh sostoyaniyakh (obzor literatury) Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. 2015; 3: 30–5.
4. Vivas R, Barbosa A, Dolabela S, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microb Drug Resist* Jul/Aug 2019;25(6):890-908. doi: 10.1089/mdr.2018.0319. Epub 2019 Feb 27.
5. Dzh. Khoult, N. Krig, P. Snit (1997). *Opredelitel bakterii Berdzhii*. [The Berjee bacteria determinant] Moskow: Mir, 800 p.
6. Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmv do antybakterialnykh preparativ» / Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 r. K., 2007. 113 s. (in Ukrainian).

7. Гаркавенко Т.О., Козицька Т.Г. Механізм резистентності та методи виявлення метицилінрезистентного стафілокока (MRSA) (Оглядова стаття). Ветеринарна біотехнологія. 2016;28:42-54.
8. Назарчук О.А., Назарчук Г.Г., Палій Д.В., Сухляк В.В. Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів. Український медичний часопис. 2012;3(89): 26-31
7. Harkavenko T.O., Kozytska T.H. Mechanizm rezystentnosti ta metody vyivlennia metytsylinrezystentnoho stafilokoka (MRSA) (Ohliadova stattia). Veterynarna biotekhnolohiia. 2016; 28: 42-54. (in Ukrainian).
8. Nazarchuk O.A., Nazarchuk H.H., Pali D.V., Sukhliak V.V. Chutlyvist klinichnykh shtamiv *Staphylococcus aureus* do antybakterialnykh preparativ. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2012; 3(89): 26-31 (in Ukrainian).

Надійшла: 16.08.2021

Контакти: igtmicrob@ukr.net