

DOI: 10.33741/0435-1991.42.17

АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЛЕЙКЕМІЮ

Рибальська А. П., Мельник О. А.,
Скачкова Н. К., Немировська Л. М.

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

Резюме

Вступ. Селективний вплив на мікроорганізми антимікробних препаратів призводить до розширення спектра збудників та росту резистентності патогенів. Феномен антибіотикорезистентності характеризується тим, що збудники багатьох захворювань набувають стійкості до антибіотичних препаратів (АБП) завдяки генам резистентності та їх здатності до горизонтального переносу іншим мікроорганізмам. Ефективне лікування пацієнтів з інфекційними процесами, у тому числі і хворих на лейкемію, потребує з'ясування характеру антибіотикорезистентності бактерій і розробки нових АБП. Це, насамперед, стосується мікроорганізмів, що зазначені в переліку ВООЗ як пріоритетні.

Мета. Охарактеризувати антибіотикорезистентність збудників інфекційно-запальних ускладнень, що були ізольовані від хворих на різні нозологічні форми лейкемії за період 2002–2020 рр.

Матеріали і методи. У хворих на гостру мієлоїдну (ГМЛ), гостру лімфоїдну (ГЛЛ), хронічну лімфоїдну (ХЛЛ) та хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) впродовж 2002–2020 рр. із біотопів верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і кишечника ізольовано та ідентифіковано 4612 штамів мікроорганізмів, що належали до різних таксономічних груп. Серед виділених культур 496 ізолятів було визнано чинниками інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ). Дослідження чутливості бактеріальних збудників ІЗУ до 60 АБП різних класифікаційних груп проводилося за диско-дифузійним методом на агарі Мюллера-Хінтона та агарі Сабуро. Усі бактеріальні клінічні ізоляти (338 культур) були розподілені за групами MDR, XDR і PDR відповідно до міжнародної класифікації резистентності бактерій до антибіотиків.

Результати. Моніторинг антибіотикорезистентності мікроорганізмів роду *Staphylococcus* – збудників ІЗУ у хворих на лейкемію, дозволив визначити, що 83,9% ізолятів характеризувалися різним ступенем стійкості до АБП відомих класифікаційних груп: загалом 42,9% штамів були віднесені до групи MDR, 38,4% – до XDR мікроорганізмів, а 2,0% – до панрезистентних культур PDR. Аналіз антибіотикорезистентності клінічних штамів *S. aureus* показав, що у хворих на ГЛ та ХЛ було виявлено 58,8% і 47,1% культур метицилінрезистентних *S. aureus* (MRSA), відповідно. Щодо ванкоміцину, то стійкими виявилися 46,2% культур,

виділеніх від пацієнтів з ГЛ, та 42,1% штамів при ХЛ. Встановлено, що переважна більшість штамів *Enterococcus* sp. при ГМЛ відносилась до XDR мікроорганізмів (73,0%), водночас 18,9% мали всі ознаки PDR культур. Штами *Enterococcus* sp., що були ізольовані у хворих на ГЛЛ, віднесено до XDR бактерій. При хронічних варіантах лейкемії 16 ізолятів *Enterococcus* sp. виявилися чинниками ІЗУ, серед яких: 42,8% штамів були визнані XDR мікроорганізмами, по 28,6% культур проявляли ознаки MDR та PDR бактерій. З ізольованих при ГМЛ 37 штамів *Enterococcus* sp., 67,6% було віднесено до ванкомицинрезистентних (VRE); у хворих на ХЛЛ 71,4% характеризувалися як VRE. За результатами дослідження антибіотикорезистентності встановлено, що представники *Moraxella catarrhalis* мали високий ступінь стійкості до більшості антибіотиків усіх класифікаційних груп: 90,0% культур проявляли ознаки XDR штамів, а 10,0% були віднесені до PDR бактерій. Аналіз антибіотикорезистентності 25 штамів представників родини *Enterobacteriaceae* та 12 культур *Pseudomonas aeruginosa* дозволив встановити, що 54,1% ізолятів характеризувалися як збудники з множинною лікарняною резистентністю MDR, 13,5% штамів – зі значною лікарняною резистентністю XDR, а 5,4% культур – як панрезистентні PDR, тобто стійкі до всіх відомих класів АБП.

Висновки. За період 2002-2020 рр. у хворих на ГМЛ, ГЛЛ, ХЛЛ і ХМЛ із біотопів верхніх дихальних шляхів, кишечника, поверхні ран та при посівах крові ізольовано й ідентифіковано 4612 штамів мікроорганізмів, серед яких 496 культур було визнано чинниками інфекційно-запальних ускладнень. Охарактеризовано антибіотикорезистентність збудників інфекційно-запальних процесів, що були ізольовані від хворих на різні нозологічні форми лейкемії, з урахуванням міжнародних критеріїв MDR, XDR, PDR. Отримані результати сприятимуть оптимізації емпіричної антибактеріальної терапії пацієнтів з гемобластозами.

Ключові слова: хворі на лейкемію, мікроорганізми, антибіотикорезистентність.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PATHOGENS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Rybalska A. P., Melnyk O. A.,
Skachkova N. K., Nemyrovska L. M.

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

Abstract

Introduction. The selective effect on microorganisms due to the use of antimicrobial drugs leads to the expansion of the spectrum of pathogens and the growth of pathogen resistance.

The phenomenon of antibiotic resistance is characterized by the fact that pathogens of many diseases acquire resistance to antibiotic drugs (ABP) due to resistance genes and their ability to be horizontally transferred to other microorganisms. Effective treatment of patients with infectious processes, including leukemia patients, requires clarification of the nature of antibiotic resistance of bacteria and the development of new ABPs. This, first of all, concerns the microorganisms listed in the WHO list as priority.

Aim. *To characterize the antibiotic resistance of pathogens of infectious and inflammatory complications that were isolated from patients with various nosological forms of leukemia during the period 2002–2020.*

Materials and methods. *In patients with acute myeloid (AML), acute lymphoid (ALL), chronic lymphoid (CLL) and chronic myeloid leukemia (CML) during 2002-2020, 4,612 strains of microorganisms were isolated and identified from the biotopes of the upper respiratory tract (UPR) and intestines, which belonged to different taxonomic groups. Among the selected cultures, 496 isolates were recognized as factors of infectious and inflammatory complications (IIC). The study of the sensitivity of bacterial pathogens of IU to 60 ABPs of different classification groups was carried out by the disk diffusion method on Muller-Hinton agar and Sabouraud agar. All clinical bacterial isolates (338 cultures) were divided into MDR, XDR and PDR groups according to the International classification of bacterial resistance to antibiotics.*

Results. *Monitoring of antibiotic resistance of microorganisms of the genus Staphylococcus, the causative agents of IU in patients with leukemia, made it possible to determine that 83.9% of isolates were characterized by varying degrees of resistance to ABP of known classification groups: in total, 42.9% of strains were classified as MDR, 38.4% as XDR microorganisms, and 2.0% – to PDR panresistant cultures. Analysis of antibiotic resistance of clinical strains of S. aureus showed that 58.8% and 47.1% of methicillin-resistant S. aureus (MRSA) cultures were found in patients with AL and HL, respectively. As for vancomycin, 46.2% of cultures isolated from patients with AL and 42.1% of strains from CL were resistant. It was established that the vast majority of strains of Enterococcus sp. in AML it belonged to XDR microorganisms (73.0%), while 18.9% had all the signs of PDR cultures. Strains of Enterococcus sp., which were isolated from patients with ALL, are classified as XDR bacteria. In chronic variants of leukemia, 16 isolates of Enterococcus sp. turned out to be factors of IIC, among which: 42.8% of strains were recognized as XDR microorganisms, 28.6% of cultures showed signs of MDR and PDR bacteria. Of the 37 strains of Enterococcus sp. isolated in AML, 67.6% were classified as vancomycin-resistant (VRE); in patients with CLL, 71.4% were characterized as VRE. Based on the results of the antibiotic resistance study, it was established that representatives of Moraxella catarrhalis had a high degree of resistance to most antibiotics of all classification groups: 90.0% of cultures showed signs of XDR strains, and 10.0% were classified as PDR bacteria. The analysis of antibiotic resistance of 25 strains of representatives of the Enterobacteriaceae family and 12 cultures of Pseudomonas aeruginosa allowed us to establish that 54.1% of isolates were characterized as pathogens with multiple hospital resistance MDR, 13.5% of strains with significant hospital resistance XDR, and 5.4% of cultures as panresistant PDR, that is, resistant to all known classes of ABP.*

Conclusions. During the period 2002–2020, 4,612 strains of microorganisms were isolated and identified in patients with AML, ALL, CLL, and CML from biotopes of the upper respiratory tract, intestines, wound surfaces, and blood cultures, among which 496 cultures were recognized as factors of infectious and inflammatory complications. Antibiotic resistance of pathogens of infectious and inflammatory processes that were isolated from patients with various forms of leukemia was characterized, taking into account the international criteria of MDR, XDR, PDR. The obtained results will contribute to the optimization of empiric antibacterial therapy of patients with hemoblastosis.

Keywords: leukemia patients, microorganisms, antibiotic resistance.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Проблема резистентності патогенних мікроорганізмів є актуальною, оскільки з набуттям збудниками стійкості до антибактеріальних препаратів спостерігається значне зниження ефективності емпіричної терапії інфекційних захворювань. Розробка нових антибіотичних препаратів (АБП), що здатні подолати резистентність бактерій до антибіотиків, є одним із пріоритетних завдань фармації.

Феномен антибіотикорезистентності характеризується тим, що збудники багатьох захворювань набувають стійкості до АБП завдяки генам резистентності та здатності до їх горизонтального переносу іншим мікроорганізмам. Водночас розробка нових препаратів потребує значних технічних і фінансових ресурсів, зокрема, з огляду на той факт, що вже за декілька років через перенос генів резистентності вони можуть видатися неефективними [1].

ВООЗ надає перелік мікроорганізмів, які терміново потребують нових антибіотиків для подолання їхньої резистентності [2]:

1 категорія пріоритетності – критично високий рівень резистентності:

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa*, представники родини Enterobacteriaceae, що продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС) – стійкі до карбапенемів.

2 категорія пріоритетності – високий рівень резистентності:

Enterococcus faecium – стійкі до ванкоміцину; *Staphylococcus aureus* – до метициліну, помірно чутливі або стійкі до ванкоміцину; *Helicobacter pylori* – стійкі до кларитроміцину; *Campylobacter* spp., *Salmonellae* – до фторхінолонів; *Neisseria gonorrhoeae* – до цефалоспоринів, фторхінолонів.

3 категорія пріоритетності – середній рівень:

Streptococcus pneumoniae – не чутливі до пеніциліну; *Haemophilus influenzae* – стійкі до ампіциліну; *Shigella* spp. – стійкі до фторхінолонів.

У науковій літературі застосовують декілька термінів, що характеризують резистентність бактерій: збудники з множинною лікарняною резистентністю (MDR) – стійкі хоча би до одного АБП трьох та більше класів антибіотиків; зі значною (extensively) лікарняною резистентністю (XDR) – стійкі хоча би до одного АБП у всіх класифікаційних групах, окрім одного чи двох класів антибіотиків; панрезистентні (PDR) – стійкі до всіх відомих класів препаратів.

Вкрай важливою є проблема стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, які застосовують у лікуванні пацієнтів із імуносупресією, зокрема хворих на лейкемію. З'ясування характеру антибіотикорезистентності бактерій, які виділяються від гематологічних хворих, є важливим фактором для ефективного застосування емпіричної антибіотикотерапії [1]. Інфекції крові, спричинені резистентними мікроорганізмами, асоціюються з високою летальністю. Це потребує на початкових етапах використання відповідних АБП та сучасних діагностичних тестів [4, 5].

Мета. Охарактеризувати антибіотикорезистентність збудників інфекційно-запальних ускладнень, що були ізольовані від хворих на різні нозологічні форми лейкемії за період 2002–2020 рр.

Матеріали і методи

У хворих на гостру мієлоїдну (ГМЛ), гостру лімфоїдну (ГЛЛ), хронічну лімфоїдну (ХЛЛ) та хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) впродовж 2002–2020 рр. із біотопів верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і кишечника було ізольовано та ідентифіковано 4612 штамів мікроорганізмів, що належали до різних таксономічних груп. Серед виділених культур 496 ізолятів було визнано чинниками інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ), які віднесено до наступних родів і видів: *Staphylococcus aureus* (54), *S. epidermidis* (111), *S. saprophyticus* (22), *Staphylococcus* sp. (10), *Enterococcus* (55), *Streptococcus* (18), *Micrococcus* (8), *Corynebacterium* (13), *Moraxella catarrhalis* (10), *Klebsiella pneumoniae* (14), *Enterobacter aerogenes* (6), *Escherichia coli* (4), *Proteus vulgaris* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (12), *Candida* sp. (158). Дослідження чутливості бактеріальних збудників ІЗУ до 60 АБП різних класифікаційних груп проводилося за диско-дифузійним методом на агарі Мюлера-Хінтон (HiMedia Laboratories Pvt. Limited) та агарі Сабуро (виробництва bioMérieux) згідно з Наказом МОЗ України № 167 від 05. 04. 2007 р. та вимог EUCAST 2021 [6, 7]. Усі

клінічні ізоляти (338 культур) були розподілені за групами MDR, XDR і PDR відповідно до міжнародної класифікації антибіотичної резистентності бактерій. Статистичну обробку представлених результатів проводили з використанням пакету Microsoft Excel 2007.

Результати та їх обговорення

Серед 198 збудників ІЗУ стафілококової етіології, що виділялися з біотопів хворих на ГМЛ, ГЛЛ, ХЛЛ і ХМЛ мультирезистентних штамів групи MDR було виявлено від 33,3% до 47,6% (табл. 1). До надзвичайно резистентних патогенів групи XDR віднесено 29,4–41,9% ізолятів. Загалом, у всіх хворих на лейкемію 1,6–2,9% культур характеризувалися як PDR бактерії, тобто були стійкими до всіх відомих класів АБП. Тридцять три штами стафілококів класифікувалися як «не MDR» через їхню невідповідність встановленим критеріям.

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 до ванкоміцину [2].

Аналіз антибіотикорезистентності клінічних штамів *S. aureus* показав, що у хворих на ГЛ та ХЛ було виявлено 58,8% і 47,1% культур метицилінрезистентних *S. aureus* (MRSA), відповідно. Щодо ванкоміцину, то стійкими виявилися 46,2% культур, виділених від пацієнтів з ГЛ, та 42,1% штамів при ХЛ (табл. 2).

Таким чином, за результатами проведеного багаторічного моніторингу антибіотикорезистентності фірмікутів роду *Staphylococcus* – збудників ІЗУ у хворих на лейкемію, 83,9% ізолятів характеризувалися різним ступенем стійкості до АБП відомих класифікаційних груп: загалом 42,9% штамів були віднесені до групи MDR, 38,4% – до XDR мікроорганізмів, а 2,0% – до панрезистентних культур (PDR).

Серед штамів *S. aureus*, що призвели до різних запальних процесів у пацієнтів з лейкемією, метицилінрезистентними виявилися 52,9% культур, а ванкоміцинрезистентними (VRSA) визначено 43,8% штамів.

З огляду на те, що за визначенням ВООЗ мікроорганізми роду *Enterococcus* також відносяться до 2 категорії – високого рівня пріоритетності, було досліджено розповсюдження цих бактерій та проаналізовано профіль їхньої антибіотикорезистентності при ІЗУ у хворих на ГЛ та ХЛ протягом 2002–2020 рр. За період дослідження 37 штамів *Enterococcus* sp. було визнано чинниками ІЗУ у хворих на ГМЛ і 2 ізоляти – у пацієнтів із ГЛЛ.

Таблиця 1. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, ізольованих від хворих на лейкемію за період 2002–2020 років

Види стафілококів	Кількість антибіотикорезистентних штамів <i>Staphylococcus</i> , ізольованих від хворих на лейкемію різних нозологій																						
	ГМЛІ						ХЛЛ						ХМЛІ										
	Усього, абс.	не MDR% / (абс.)	MDR% / (абс.)	XDR% / (абс.)	PDR% / (абс.)	Усього, (абс.)	не MDR% / (абс.)	MDR% / (абс.)	XDR% / (абс.)	PDR% / (абс.)	Усього, (абс.)	не MDR% / (абс.)	MDR% / (абс.)	XDR% / (абс.)	PDR% / (абс.)	Усього, (абс.)							
<i>S. aureus</i>	26	7,7/ (2)	50,0/ (13)	38,5/ (10)	3,8/ (1)	5	20,0/ (1)	40,0/ (2)	40,0/ (2)	40,0/ (2)	0	15	20,0/ (3)	46,7/ (7)	33,3/ (5)	33,3/ (5)	0	9	33,3/ (3)	44,4/ (4)	22,2/ (2)	0	
<i>S. epidermidis</i>	59	8,5/ (5)	50,8/ (30)	38,9/ (23)	1,7/ (1)	7	28,6/ (2)	28,6/ (2)	42,9/ (3)	0	40	27,5/ (11)	32,5/ (13)	37,5/ (15)	2,5/ (1)	5	20,0/ (1)	20,0/ (1)	20,0/ (1)	20,0/ (1)	60,0/ (3)	0	
<i>S. saprophyticus</i>	10	10,0/ (1)	50,0/ (5)	40,0/ (4)	0	0	0	0	0	0	9	44,4/ (4)	33,3/ (3)	22,2/ (2)	0	0	0	0	0	0	100/ (3)	0	0
<i>Staphylococcus sp.</i>	10	0	20,0/ (2)	70,0/ (7)	10,0/ (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Разом % (абс)	105	7,6/ (8)	47,6/ (50)	41,9/ (44)	2,9/ (3)	12	25,0/ (3)	33,3/ (4)	41,7/ (5)	0	64	28,1/ (18)	35,9/ (23)	34,4/ (22)	1,6/ (1)	17	23,5/ (4)	47,1/ (8)	47,1/ (8)	60,0/ (3)	29,4/ (5)	0	

Таблиця 2. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *S. aureus* по відношенню до метициліну та ванкоміцину

Нозологічні форми лейкемії	Чутливість ізолятів <i>S. aureus</i> до АБП					
	метицилін (оксацилін)			ванкоміцин		
	загальна к-ть, абс.	стійкі, % (абс.)	чутливі, % (абс.)	загальна к-ть, абс.	стійкі, % (абс.)	чутливі, % (абс.)
Гостра лейкемія	17	58,8 (10)	41,2 (7)	13	46,2 (6)	53,8 (7)
Хронічна лейкемія	17	47,1 (8)	52,9 (9)	19	42,1 (8)	57,9 (11)
Разом	34	52,9 (18)	47,1 (16)	32	43,8 (14)	56,3 (18)

Встановлено, що переважна більшість штамів *Enterococcus* sp. при ГМЛ відносились до XDR мікроорганізмів (73,0%), водночас 18,9% мали всі ознаки PDR культур, тобто були панрезистентними, виявляючи відсутність чутливості до всіх класів антимікробних препаратів. Штами *Enterococcus* sp., що були ізольовані у хворих на ГЛЛ, віднесено до XDR бактерій (табл. 3).

При хронічних варіантах лейкемії 16 ізолятів *Enterococcus* sp. виявилися чинниками ІЗУ, серед яких 14 штамів виділено від хворих на ХЛЛ і 2 штами – від пацієнтів з ХМЛ. При ХЛЛ ізольовані культури характеризувалися різним ступенем стійкості до АБП, а саме: 42,8% штамів були визнані XDR мікроорганізмами, по 28,6% культур проявляли ознаки MDR та PDR бактерій.

Особливу стурбованість науковців і практичних лікарів викликає стійкість представників роду *Enterococcus* до ванкоміцину. Актуальність цієї проблеми пов'язана із швидким розповсюдженням в стаціонарах ванкоміцинрезистентних *Enterococcus* (VRE), які є чинниками інфекцій. Встановлено, що з ізольованих при ГМЛ 37 штамів *Enterococcus* sp., 67,6% було віднесено до ванкоміцинрезистентних; обидва штами, що спричинили ІЗУ у пацієнтів з ГЛЛ теж були визнані VRE. Серед 14 збудників ІЗУ у хворих на ХЛЛ 71,4% характеризувалися як VRE (табл. 4).

Таким чином, у хворих в залежності від нозологічної форми захворювання, виділення VRE варіювало від 50,0% до 100% і становило в середньому 69,1%.

Отже, як свідчать дані літератури і власних досліджень, представники роду *Enterococcus* швидко набувають резистентності до АБП за рахунок природних механізмів придбання, накопичення і передачі генів, що детермінують резистентність до антибіотиків як у межах роду, так і між родами шляхом переносу плазмід, транспозонів, хромосомного обміну або внаслідок мутацій.

Таблиця 3. Антибіотикорезистентність фірмікутних мікроорганізмів – чинників ІЗУ, що Ізольовані від хворих на лейкомію за період 2002–2020 рр.

Види стафілококів	Кількість антибіотикорезистентних штамів фірмікутів, Ізольованих від хворих на лейкомію різних нозологій																			
	Г.Л.Л						Х.Л.Л						Х.М.Л							
Усього, абс.	не МДР%/(абс.)	МДР%/(абс.)	ХДР%/(абс.)	ПДР%/(абс.)	Усього, абс.	не МДР%/(абс.)	МДР%/(абс.)	ХДР%/(абс.)	ПДР%/(абс.)	Усього, абс.	не МДР%/(абс.)	МДР%/(абс.)	ХДР%/(абс.)	ПДР%/(абс.)	Усього, абс.					
Enterococcus sp.	37	2,7/(1)	5,4/(2)	73,0/(27)	18,9/(7)	2	0	0	100/(2)	0	14	0	28,6/(4)	42,8/(6)	28,6/(4)	2	50,0/(1)	50,0/(1)	0	0
Streptococcus sp.	9	22,2/(2)	0	66,7/(6)	11,1/(1)	2	0	50,0/(1)	0	3	33,3/(1)	33,3/(1)	33,3/(1)	0	0	4	0	0	100/(4)	0
Micrococcus sp.	5	0	80,0/(4)	20,0/(1)	0	0	0	0	0	3	0	33,3/(1)	66,7/(2)	0	0	0	0	0	0	0
Corynebacterium sp.	6	0	33,3/(2)	66,7/(4)	0	1	0	100/(1)	0	5	0	60,0/(3)	40,0/(2)	0	0	0	0	0	0	0
Разом %/(абс.)	57	5,3/(3)	14,0/(8)	66,7/(38)	14,0/(8)	5	0	20,0/(1)	80,0/(4)	0	25	4,0/(1)	36,0/(9)	44,0/(11)	16,0/(4)	6	16,7/(1)	16,7/(1)	66,6/(4)	0

Таблиця 4. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterococcus* по відношенню до ванкоміцину

Нозологічні форми лейкемії	Загальна кількість штамів	Штами мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i>	
		стійкі до ванкоміцину, % (абс)	чутливі до ванкоміцину, % (абс)
ГМЛ	37	67,6 (25)	32,4 (12)
ГЛЛ	2	100 (2)	0
ХЛЛ	14	71,4 (10)	28,6 (4)
ХМЛ	2	50,0 (1)	50,0 (1)
Разом	55	69,1 (38)	30,9 (17)

Серед інших фірмікутних збудників ІЗУ у хворих на лейкемію було ізолювано представників наступних родів: *Streptococcus*, *Micrococcus* та *Corynebacterium*. За результатами аналізу антибіотикорезистентності ізолятів *Streptococcus* sp. виявлено: 33,3% – 66,7% XDR культур і 100% (при ХМЛ) та 11,1% PDR штамів (при ГМЛ). Схожі характеристики щодо показників стійкості до АБП мали представники *Corynebacterium* sp.: від 40,0% до 66,7% даних ізолятів було віднесено до надзвичайно резистентних штамів (XDR). Серед мікроорганізмів роду *Micrococcus* переважали MDR варіанти при ГМЛ та XDR при ХЛЛ (табл. 3).

Проведено аналіз антибіотикорезистентності грацилікютних бактерій, що були ізолювані впродовж 2002–2020 рр.

За період дослідження із біотопів ВДШ хворих на ГМЛ виділено 10 штамів грацилікютних коків, що ідентифікувалися як *Moraxella catarrhalis* і виявилися вірогідними чи потенційними збудниками ІЗУ. Відомо, що даний вид грацилікютів є одним із найпоширеніших збудників пневмонії, особливо у людей із послабленою імунною відповіддю. За результатами дослідження антибіотикорезистентності встановлено, що представники *Moraxella catarrhalis* мали високий ступінь стійкості до більшості антибіотиків усіх класифікаційних груп: 90,0% культур проявляли ознаки XDR штамів, а 10,0% були віднесені до PDR бактерій.

За матеріалами ВООЗ до I категорії пріоритетності з критично високим рівнем резистентності відносяться мікроорганізми виду *Pseudomonas aeruginosa* та представники родини *Enterobacteriaceae*, що продукують β-лактамази розширеного спектра, тобто стійкі до карбапенемів. Проведено аналіз антибіотикорезистентності 25 штамів грацилікютних представників родини *Enterobacteriaceae* та 12 культур *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 5).

Таблиця 5. Антибіотикорезистентність штамів грацилікютів, ізольованих із біотоців хворих на лейкомію

Види мікроорганізмів	Кількість антибіотикорезистентних штамів грацилікютів, ізольованих від хворих на лейкомію різних нозологій																
	ГМЛ							ГЛЛ							ХЛЛ		
	усього, абс.	не MDR %/ (абс.)	MDR %/ (абс.)	XDR %/ (абс.)	PDR %/ (абс.)	усього, абс.	не MDR, %/ (абс.)	MDR %/ (абс.)	XDR %/ (абс.)	PDR %/ (абс.)	усього, абс.	не MDR %/ (абс.)	MDR %/ (абс.)	XDR %/ (абс.)	PDR %/ (абс.)		
Klebsiella pneumoniae	9	0	77,8/ (7)	22,2/ (2)	0	1	0	100/ (1)	0	0	4	50,0/ (2)	50,0/ (2)	0	0		
Enterobacter aerogenes	2	0	100/ (2)	0	0	2	0	100/ (2)	0	0	2	100/ (2)	0	0	0		
Escherichia coli	3	33,3/ (1)	66,7/ (2)	0	0	–	–	–	–	–	1	100/ (1)	0	0	0		
Proteus vulgaris	1	0	100/ (1)	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
Pseudomonas aeruginosa	6	0	33,4/ (2)	33,3/ (2)	33,2/ (2)	–	–	–	–	–	6	66,6/ (4)	16,7/ (1)	16,7/ (1)	0		
Разом	21	4,7/ (1)	66,7/ (14)	19,1/ (4)	9,5/ (2)	3	0	100/ (3)	0	0	13	69,2/ (9)	23,1/ (3)	7,7/ (1)	0		

Примітка: – – мікроорганізми не визначалися.

Встановлено, що більше половини, а саме 54,1% ізолятів характеризувалися як збудники з множинною лікарняною резистентністю MDR, 13,5% штамів – зі значною лікарняною резистентністю XDR, а 5,4% культур – як панрезистентні PDR, тобто стійкі до всіх відомих класів АБП.

Отже, вивчення основних тенденцій антибіотикорезистентності збудників інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гостру і хронічну лейкемію є визначальним щодо вибору програм етіотропної та емпіричної антибактеріальної терапії.

Висновки

1. За період 2002–2020 рр. у хворих на ГМЛ, ГЛЛ, ХЛЛ і ХМЛ із біотопів верхніх дихальних шляхів, кишечника, поверхні ран та при посівах крові було ізольовано й ідентифіковано 4612 штамів мікроорганізмів, серед яких 496 культур було визнано чинниками інфекційно-запальних ускладнень т віднесено до наступних родів і видів:

- **Фірмікути:** *Staphylococcus aureus* (54), *S. epidermidis* (111), *S. Saprophyticus* (22), *Staphylococcus sp.* (10), *Enterococcus* (55), *Streptococcus* (18), *Micrococcus* (8), *Corynebacterium* (13);

- **Грацилікути:** *Moraxella catarrhalis* (10), *Klebsiella pneumoniae* (14), *Enterobacter aerogenes* (6), *Escherichia coli* (4), *Proteus vulgaris* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (12);

- **Дріжджоподібні гриби роду *Candida*** (158 штамів).

2. Досліджено антибіотикорезистентність 338 штамів – основних бактеріальних збудників інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гостру та хронічну лейкемію, що відносяться до I та II категорій пріоритетності з критичним і високим рівнем резистентності:

• серед грацилікутих бактерій родини Enterobacteriaceae 68,0% ізолятів характеризувалися як MDR культури, 8,0% як XDR штами;

• серед грацилікутів виду *Pseudomonas aeruginosa* виявлено 25,0% MDR культур, 25,0% – XDR та 16,7% – PDR штамів;

• серед фірмікутих бактерій роду *Staphylococcus* встановлено: 42,9% MDR штамів, 38,4% – XDR, 2,0% – PDR культур; виявлено 52,9% MRSA та 43,8% VRSA;

• серед фірмікутих представників роду *Enterococcus* визначено 12,7% MDR культур, 65,5% – XDR, 20,0% – PDR штамів та 69,1% VRE;

3. Результати моніторингу антибіотикорезистентності найпоширеніших збудників інфекційно-запальних процесів у хворих на лейкемію можуть бути використані при внесенні відповідних коректив у протоколи

лікування хворих з онкогематологічною патологією та сприятимуть оптимізації емпіричної антибактеріальної терапії пацієнтів.

Література

References

1. Романюк ЛБ, Кравець НЯ, Климнюк СІ, Копча ВС, Дронова ОЙ. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання. Інфекційні хвороби. 2019;4 (98):63-71.
 2. Список ВОЗ пріоритетних возбудителів захворювань для НІОКР в області створення нових антибіотиків 27 лютого 2017 р. Випуск 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. Gayatri Prajapati, Bishesh Sharma Poudyal, Krishna Kumar Maharjan, Sunita Prajapati, Janak Raj Dhungana; online magazine Research Square; Nepal, 30/04/2020. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-24936/v1/a577a359-1d18-44a9-9715bde3e1ac71a8.pdf>.
 4. Chand Wattal, Neeraj Goel, The Indian Journal of Pediatrics. 2020. Vol. 87. P. 125-131. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-03123-y>
 5. Flora Marzia Liotti, Brunella Posteraro, Franca Mannu, Franco Carta, Antonella Pantaleo, Giulia De Angelis, Giulia Menchinelli, Teresa Spanu, Pier Luigi Fiori, Francesco Turrini and Maurizio Sanguinetti; online magazine Frontiers Cell. Infect. Microbiol. 2019. Vol.13. No.11.
1. Romaniuk LB, Kravets NYa, Klymniuk SI, Kopcha VS, Dronova OY. Antibiotic-resistance of opportunistic microorganisms: topicality, conditions of emergency, ways of overcome. Infektsiyni khvoroby. 2019;4 (98):63-71. (in Ukrainian).
 2. Spisok VOZ priorytetnykh 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. Gayatri Prajapati, Bishesh Sharma Poudyal, Krishna Kumar Maharjan, Sunita Prajapati, Janak Raj Dhungana; online magazine Research Square; Nepal, 30/04/2020. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-24936/v1/a577a359-1d18-44a9-9715bde3e1ac71a8.pdf>.
 4. Chand Wattal, Neeraj Goel, The Indian Journal of Pediatrics. 2020. Vol. 87. P. 125-131. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-03123-y>
 5. Flora Marzia Liotti, Brunella Posteraro, Franca Mannu, Franco Carta, Antonella Pantaleo, Giulia De Angelis, Giulia Menchinelli, Teresa Spanu, Pier Luigi Fiori, Francesco Turrini and Maurizio Sanguinetti; online magazine Frontiers Cell. Infect. Microbiol. 2019. Vol.13. No.11.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00389/full>.

6. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» / Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007р. К., 2007. 113 с.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from:https://eucast.org/clinical_breakpoints/

*Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: igtmicrob@ukr.net*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00389/full>.

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. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from:https://eucast.org/clinical_breakpoints/