

## Требования к оформлению тезисов

Тезисы - это кратко, реферативным образом сформулированы основные положения собственных или выполненных в соавторстве исследований.

Каждый автор тезисов получит **Национальный сертификат** согласно приказа МОЗ Украины №484 от 07.07.2009г.

Тезисы должны соответствовать тематике II Международного конгресса «Рациональное использование антибиотиков в современном мире. Antibiotic resistance STOP!».

Тезисы направляются на электронный адрес:  
[info@antibiotic-congress.com](mailto:info@antibiotic-congress.com) до **31.08.2019 года**.

**Тема письма:** «Тезисы\_Фамилия\_докладчик (слушатель или заочное участие)»

**В тексте:** ФИО, регалии, должность, организация, город, мобильный номер телефона, e-mail для связи с автором и копия квитанции об оплате (если отправитель не является докладчиком или слушателем Конгресса).

Текстовый редактор	Microsoft Word (doc, docx)
Объем текста	до 5000 знаков с пробелами
Название файла	Тезисы_фамилия автора
Язык написания	обязательно на трех языках: украинский, русский, английский
Наличие УДК	обязательно (указывается в верхнем левом углу)
Использование таблиц, рисунков, схем	не предусмотрено
Сокращения	все символы и сокращения расшифровывать при первом применении
<b>Структура тезисов:</b>	1.УДК 2. название работы 3.ФИО авторов (при наличии, последним пишется научный руководитель и его научная степень) 4. полное название учреждения, заведения, организации, кафедры, где выполнена работа 5. текст тезисов, согласно структуры: - актуальность - цель исследования - материалы и методы - результаты исследования и обсуждение - выводы - ключевые слова

Ответственность за содержание представленных материалов несут авторы. Организационный комитет оставляет право на их научное и литературное редактирование, отказ от печатания тезисов в случае несоответствия требованиям оформления, направленности программным вопросам мероприятия.

**Стоимость публикации - 300 грн. / 10 euro** для заочного участия. Для докладчиков и слушателей Конгресса публикация тезисов бесплатная.

**Реквизиты для оплаты публикации:**

**ООО "ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ"**

ЕГРПОУ 38449406, р / с 26006052630858 ПАО КБ «ПРИВАТБАНК», МФО 300711

**Обязательно указать назначение платежа: за публикацию тезисов ФИО**

В случае, если работа не соответствует требованиям оформления или тематике Конгресса, организационный взнос не возвращается.

15-16 Листопада 2018

Україна, Київ • Chamber Plaza • вул. Велика Житомирська, 33

NOVEMBER 15-16, 2018

Ukraine, Kyiv • Chamber Plaza • 33, Velyka Zhytomyrska St.

# ТЕЗИ/ABSTRACTS

1st International Congress  
**RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS**

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

I Міжнародний Конгрес  
**РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ**

ОРГАНІЗАТОРИ  
ORGANIZERS



ГО «УАДВА»  
Українська асоціація за доцільне  
використання антибіотиків



СХВАЛЕНО  
APPROVED BY

ESCMID  
EUROPEAN SOCIETY  
OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ СМЕ  
CME ORGANIZERS

siyemi

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

[antibiotic-congress.com](http://antibiotic-congress.com)

УДК 615.33-084:616.24-002-053.34

## Ефективність використання антибіотиків у випадку вентилятор-асоційованих пневмоній новонароджених

*Н.С. Фоміна, І.М. Вовк, З.М. Прокопчук*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Актуальність.** Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП), за даними Національної системи контролю за нозокоміальними інфекціями (National Nosocomial Infections Surveillance, США), є другою за частотою причиною внутрішньолікарняного інфікування дітей у відділеннях інтенсивної терапії США. Наявність ендотрахеальної інтубаційної трубки (ЕІТ) для респіраторної підтримки пацієнтів є головним фактором, що сприяє розвитку інфекційних ускладнень з подальшим розвитком ВАП. Вагомим чинником у патогенезі вентилятор-асоційованих інфекцій нижніх дихальних шляхів є формування біоплівки на поверхні ЕІТ, яка виконує роль постійного джерела контамінованих мікроорганізмами альвеолярних емболів.

**Мета:** дослідження біологічних властивостей мікрофлори ендотрахеальних трубок у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків.

**Матеріали та методи.** Обстежено 18 інтубаційних трубок, які були забрані, починаючи з кінця першої доби від початку респіраторної підтримки дітей, які знаходились на штучній вентиляції легень у відділенні анестезіології та реанімації новонароджених Вінницької обласної клінічної лікарні. Визначення характеру мікробної контамінації дихальних трубок проводили шляхом посіву сегмента на щільне поживне середовище шляхом його прокатування по поверхні поживного середовища. Висіви виконували на кров'яний м'ясо-пептонний агар (МПА), середовище Ендо, Сабуро. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою тест-систем ЕНТЕРОтест-24 та НЕФЕРМтест24, СТАФІ-тест.

**Результати та обговорення.** Лідерами серед контамінантів поверхонь інтубаційних трубок були грамнегативні бактерії, які виділяли у 77% випадків. Серед даних мікроорганізмів безперечними лідерами стали представники роду *Klebsiella*, які контамінували 36% трубок новонароджених. Друге місце за частотою виділення належить *E. cloacae* (23% випадків). Із числа неферментуючих паличок у рівній кількості поверхні інтубаційних трубок колонізували псевдомонади та стентрофомонади. Дані мікроорганізми виділяли у 9% випадків. Грампозитивні бактерії контамінували поверхню ендотрахеальних трубок у 18% випадків та ідентифіковані як *S. haemolyticus*.

Усі виділені штами характеризувалися полірезистентністю до антибіотиків. Найвищим ступенем резистентності до антибіотиків характеризувалися

псевдомонади та стенотрофомонади. Так, дані мікроорганізми були нечутливими до карбапенемів, рифампіцину, цефалоспоринів III та IV поколінь. Жоден штамп *P. aeruginosa* не виявив чутливості до захищеного цефалоспорину III покоління цефоперазон/сульбактаму. Абсолютну стійкість бактерії цього виду виявляли і до фторхінолонів. Стенотрофомонади у 100% випадків були чутливими до левофлоксацину та ципрофлоксацину, до цефоперазон/сульбактаму чутливість виявили 25% виділених штамів.

Слід зазначити високий ступінь чутливості *P. aeruginosa* до поліміксину та амікацину (100%). Ефективність поліміксину щодо стенотрофомонад становила 75%, до амікацину *S. maltophilia* були резистентними.

Чутливість штамів *K. pneumoniae* до карбапенемів була на рівні 50–58%. Цефоперазон/сульбактам виявляв активність щодо кожного другого штаму клебсієл. Найвищим (67%) показник чутливості у клебсієл був до поліміксину.

Штами *E. cloacae* проявили 100% чутливість до імipенему та меропенему, до захищених цефалоспоринів чутливість була на рівні 83%. Поліміксин виявив активність щодо 67% ізолятів цього виду.

При дослідженні поверхонь інтубаційних трубок новонароджених було виділено всього два штами *S. haemolyticus*. Проте стійкість виділених ізолятів до оксациліну, цефокситину, захищених пеніцилінів дозволила віднести виділені штами до метицилінрезистентних (*MRSA*), присутність яких у госпітальному середовищі є несприятливою епідеміологічною ознакою.

**Висновки.** Провідна роль у колонізації поверхонь ЕІТ у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених належить грамнегативній мікрофлорі (77% випадків). Лідерами за частотою виявлення є *K. pneumoniae*, які виділяли з трубок у 36% новонароджених. Виділені з ЕІТ пацієнтів відділення реанімації новонароджених штами мікроорганізмів полірезистентні до більшості сучасних широковживаних антибактеріальних засобів та препаратів резерву.

**Ключові слова:** мікроорганізми, ендотрахеальні трубки, антибіотики, чутливість, резистентність.

УДК 615.33/.28:616.9:616.24

## **Перспективи використання антисептика у боротьбі з поліантибіотикорезистентними збудниками ВАП у дітей**

**О.А. Назарчук, Д.В. Дмитрієв, К.Д. Дмитрієв**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Актуальність.** Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) належить до важкого інфекційного процесу у дихальних шляхах, що значно погіршує перебіг

основної патології, ускладнює лікування, підвищує рівень смертності у пацієнтів у критичному стані.

**Мета:** дослідити мікробіологічну та клінічну ефективність інгаляційного використання четвертинного амонійного антисептика на основі декаметоксину у комплексному лікуванні інфекційних ускладнень захворювань органів дихання у дітей у критичному стані.

**Матеріали та методи.** Досліджувалось інгаляційне застосування антисептика декаметоксину у пацієнтів з ВАП (n=30) віком 12–18 років. Усі пацієнти отримували стандартну інтенсивну терапію відповідно до протоколів лікування основної патології і респіраторну підтримку протягом принаймні 48 годин (Hamillton-C2 у режимі адаптивної підтримуючої вентиляції (АПВ) з коригуванням параметрів у динаміці). Пацієнти в обох групах отримували системну антибактеріальну терапію відповідно до загальноприйнятих схем лікування ВАП. В основній групі спостереження (n=15) використовувався препарат «Декасан», який містить антисептик декаметоксин (0,02%), у комбінації із системною антибактеріальною терапією (5 мл на кожную інгаляцію 3 на добу протягом 7 діб), що призначався у вигляді інгаляції за допомогою небулайзера через дихальний контур у пацієнтів з ВАП. Було проведено клінічне (оцінка динаміки параметрів штучної вентиляції), мікробіологічне (кількісна та якісна оцінка складу мікрофлори трахеобронхіального секрету) обстеження та оцінка рівня Толл-подібних рецепторів (ТПР-4) у плазмі крові.

**Результати та обговорення.** Комбіноване призначення декаметоксину інгаляційно одночасно із системною антибіотикотерапією після 48–72 годин штучної вентиляції у 3,4 разу покращувало параметри динамічного комплаєнсу і у 2,4 разу знижувало резистентність легень у пацієнтів. Мікробний спектр патогенів у пацієнтів на початку ВАП був представлений грамположитивними (*S. aureus* – 28,6%, *S. pyogenes* – 10,2%) та грамнегативними (*P. aeruginosa* – 16,3%, *A. baumannii* – 12,24%, *K. pneumoniae* – 10,2%) мікроорганізмами. Патогени були виділені у монокультури (20,4%) та мікробних асоціаціях (79,6%).

Після семи діб використання Декасану інгаляційно в комбінації із системною антибіотикотерапією визначалось значне зниження кількості мікроорганізмів у трахеобронхіальному секреті на три порядки ( $\log(2,64 \pm 0,43)$  КФО/мл) порівняно з початковими рівнями мікробної колонізації ( $p < 0,001$ ). Мікрофлора дихального тракту була переважно представлена монокультурами (61,11%): *S. aureus* (27,78%), *A. baumannii* (11,11%) та *E. cloacae* (5,56%), в той час як в групі порівняння кількісний склад мікроорганізмів був на чотири порядки вищим, ніж у пацієнтів основної групи ( $p < 0,001$ ), який був представлений мікробними асоціаціями (93,33%).

Був доведений сильний кореляційний зв'язок між зниженням рівня грамнегативних патогенів та зниженням рівня ТПР-4 майже до вихідного рівня ( $r$ -Pirson=0,893) при використанні декаметоксину, в той час як при використанні

станні лише антимікробної терапії рівень ТПР-4 плазми крові залишався удвічі вищим за вихідні ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Призначення декаметоксину через небулайзер у комбінації із системними антибіотиками забезпечує ефективне зниження кількості патогенів у дихальному тракті, що призводить до раннього (48–72 години) покращення у вентиляції легень та рівня ТПР-4 плазми крові, що значно підвищує ефективність лікування пацієнтів із важким перебігом ВАП.

**Ключові слова:** вентилятор-асоційована пневмонія, декаметоксин, штучна вентиляція.

УДК 616.2-022.6-06:616.21-008.87

## **Застосування антибіотиків при лікуванні гострих респіраторних захворювань серед студентів-медиків**

**Л.Б. Романюк<sup>1</sup>, Н.Я. Кравець<sup>1</sup>, Т.В. Матвієнко<sup>2</sup>,  
В.П. Борак<sup>1</sup>, Н.М. Олійник<sup>1</sup>, Г.Р. Малярчук<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

<sup>2</sup>КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №11»

**Актуальність.** Стійкість бактерій до антибіотиків (антибіотикорезистентність, antimicrobial resistance – AMR) щороку зростає. Мікроорганізми набувають нових видів резистентності, спектр дії протимікробних препаратів постійно звужується. Причиною цього стало надмірне і безконтрольне застосування антибіотиків у медицині, ветеринарії та сільському господарстві, а також їх потрапляння у ґрунт і воду. За оціночними даними Експертної комісії з боротьби з антибіотикостійкими бактеріями (США), у світі щорічно використовується близько 73 млрд разових доз, або 300 тис. тонн, антибіотиків.

Антибіотикорезистентність є і значною економічною проблемою. За даними ВООЗ, тільки у ЄС вартість лікування пацієнтів із захворюваннями, викликаними резистентними патогенами, оцінюється приблизно в 1,5 млрд євро на рік. Управління з оцінки технологій США підрахувало, що витрати на управління AMR у Сполучених Штатах становлять 0,1–10 млрд дол. США на рік.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у практиці сімейного лікаря зустрічаються надзвичайно часто, тому питання щодо призначення антибіотикотерапії для такої категорії пацієнтів постає досить гостро, оскільки збудни-

ками таких інфекцій можуть бути як віруси, так і бактерії. Студенти-медики, як ніхто, повинні бути обізнаними з проблемою антибіотикорезистентності. За оцінкою експертів Європейського центру з профілактики та контролю захворювань, в Україні не існувало на 2016 рік національної стратегії чи плану дії з обачного використання протимікробних агентів у медицині людини та ветеринарній медицині; із запобігання та контролю за стійкістю до протимікробних препаратів; було погано врегульоване питання щодо призначення ліків; епідагляд за патогенами, протимікробною резистентністю існував у дуже обмеженому обсязі, а за деякими інфекціями у закладах охорони здоров'я взагалі був відсутній.

**Мета:** проаналізувати частоту захворюваності на ГРЗ серед студентів-медиків та визначити обставини призначення антибіотикотерапії при цій патології.

**Матеріали та методи.** Для дослідження були використані метод анкетування та статистичної обробки інформації.

**Результати та обговорення.** Було проанкетовано 38 осіб віком 17–22 роки, серед них особи жіночої статі переважали: 63,2% та 36,8%. За місцем проживання розподіл був наступним: жителі міста склали 53,8%, села — 46,2%. За кількістю епізодів ГРЗ на рік наші респонденти були розподілені наступним чином: раз чи двічі на рік хворіли 71,1%, 3–4 випадки відмітили 15,8% опитаних, 5 і більше — 13,1%. Усі хворі на ГРЗ отримували амбулаторне лікування. У комплексі лікування не вживали антибіотиків лише 26,3% осіб.

За тривалістю терапії ми розділили всіх обстежених на три групи: до трьох днів — 2,6%, 4–7 днів — 84,2%, більше 7 днів — 13,2%. А серед тих, хто приймав антибіотики, лише 13,2% пацієнтам вони була призначені лікарем, решта застосовували антибіотики самостійно. Побічні ефекти від прийому антибактеріальних засобів відмічали 21,1% опитаних. Провідне місце серед них займали розлади з боку кишкового тракту та алергічні прояви.

У нашу анкету було включено питання щодо проведення бактеріологічного обстеження, з визначенням антибіотикорезистентності виділених штамів, і виявилось, що його проводили лише 5 (13,2%). Аналіз призначення антибіотиків свідчить про те, що спектр препаратів є надзвичайно широким і включає засоби пеніцилінового ряду, макроліди, цефалоспорины.

**Висновки.** Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що студенти-медики хворіють ГРЗ не так часто, як пересічні громадяни, але при лікуванні в більшості випадків (86,8%) не дотримуються показань до призначення антибіотикотерапії, застосовують ці засоби самостійно, що веде до побічних ефектів з боку організму самого хворого.

**Ключові слова:** гострі респіраторні захворювання, антибіотикорезистентність, протимікробні препарати.



УДК 615.281:616-056

## Вивчення регіональної резистентності уропатогенів до сучасних антибіотиків

*С.Г. Сова, В.Є. Кондратюк*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Актуальність.** Протягом останніх 20 років спостерігається стійке зростання захворюваності органів сечовидільної системи (СВС). Згідно зі звітом, опублікованим на актуальному сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2016 році хвороби нирок за показником DALY увійшли в топ-20 провідних причин, які формують «тягар хвороби» на нашій планеті. Серед усього розмаїття причин, які викликають ураження СВС, однією з найбільш значущих і найчастішою є інфекційний фактор. Резистентність уропатогенів, що відрізняються не тільки вірулентністю і патогенністю, але й здатністю адаптуватися до дії сучасних антибактеріальних засобів (АБЗ), становить серйозну проблему для ефективної боротьби і результативного лікування таких пацієнтів.

**Мета:** підвищення ефективності лікування інфекційно-запальної патології СВС в умовах соматичного стаціонару.

**Матеріали та методи.** Протягом 2015–2018 рр. проводилося бактеріологічне дослідження сечі пацієнтів соматичних стаціонарів, у яких при рутинному клінічному лабораторному обстеженні були виявлені патологічні зміни в сечовому осаді. Обстежено 993 особи віком від 15 до 85 років з різними формами соматичної, неврологічної та інфекційної патології. Бактеріологічні дослідження і верифікація клінічних діагнозів виконувались відповідно до методології та критеріїв, викладених в актуальних міжнародних керівництвах і рекомендаціях. Значущим вважався ріст мікрофлори з числом колонієутворюючих одиниць (КУО)  $\geq 10^3$ . Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків вивчали диско-дифузійним методом (стріпи) за градаціями: чутливі, помірно резистентні та резистентні.

**Результати та обговорення.** Проби сечі, у яких був виявлений клінічно значущий ріст мікрофлори (1 збудник і більше) склали 68,8%, що дозволило на підставі цих, а також проведеного клініко-інструментального обстеження встановити інфекційну етіологію ураження СВС у 683 пацієнтів. Етіологічно 81,6% усіх випадків виявленої інфекційно-запальної патології СВС припало на п'ять видів уропатогенів: кишкову паличку (24,2%), клібсієлу (21,1%), грибову флору (20,3%), ентерокок (14,5%) та синьогнійну паличку (7,0%). Чутливість бактеріальної флори до дії АБЗ, які рекомендує Європейська урологічна асоціація (2016) в якості першої і другої лінії терапії гострого циститу і пієлонефриту (нітрофурантоїн, фторхінолони і цефалоспорини), у більшості

випадків не перевищувала 40–60%. Найбільш ефективними у пригніченні росту *E. coli* і *Klebsiella pneumoniae* виявились іміпенем і меропенем — 88,8%, 92,5% та 93,5% і 92,6% відповідно. Ріст ентерококів пригнічували ампіциліну сульбактам і амоксициліну клавуонат — 79,4% і 81,2% відповідно. Серед протигрибкових засобів найефективнішими в нашому дослідженні виявилися вориконазол і ністатин — 100% чутливої флори до обох цих препаратів. Резистентність до флюконазолу, кетоконазолу та ітраконазолу поступово зростає: частка резистентних та помірно резистентних колоній до цих препаратів складала 32,4%, 30,1% і 20,6% відповідно.

**Висновки.** При виборі протимікробного засобу для лікування інфекційно-запальної патології СВС слід враховувати дані актуальної регіональної мікробної чутливості.

**Ключові слова:** уропатогени, антибіотик, чутливість, резистентність.

УДК 579.222:591.132

## Мікрофлора гнійних ран та застосування антибіотиків у хірургічній практиці

*К.Л. Руднєва, В.В. Поточилова*

КЗ Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», Україна

**Актуальність.** Гнійно-септичні ускладнення післяопераційних ран, як і раніше, залишаються в центрі уваги сучасної хірургії. Незважаючи на великий обсяг проведених профілактичних заходів, ранова інфекція відіграє значну роль у післяопераційному періоді. Відбувається також збільшення важкості гнійно-септичних ускладнень з тенденцією до зростання летальних випадків.

Різноманіття причин, що зумовлюють розвиток ранової інфекції, пов'язане із соціально-екологічними впливами на людину та якісними змінами біологічних властивостей умовно-патогенної мікрофлори під впливом необґрунтовано широкого застосування антибіотиків та інших лікарських засобів.

**Мета:** вивчити характер мікробного забруднення післяопераційних ран у хворих, що були переведені з районних лікарень до КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», визначити чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних та хіміотерапевтичних препаратів з метою підбору раціональної антибактеріальної терапії.

**Матеріали та методи.** У 2017 році з лікарень області до КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» з гнійно-септичними ускладненнями було переведено 228 осіб. Одним із першочергових завдань було дослідження гнійного вмісту в першу добу перебування пацієнта в стаціонарі. Матеріал відбирався до початку антибіотикотерапії. Виділено культури мікроорганізмів у загальній кількості 303 штами. Матеріали, що надходили для дослідження: гнійні виділення з післяопераційної рани, абсцеси.

Кількісне та якісне визначення мікроорганізмів проводили шляхом посіву матеріалу на диференційно-діагностичні поживні середовища — агари виробництва HiMedia (Індія) згідно з чинними нормативними та методичними документами. Ідентифікацію виділених штамів за морфологічними, культуральними, тінкторіальними та ферментативними властивостями проводили з використанням мікробіологічного аналізатора Vitek 2 compact 15 (Франція). Визначення чутливості виділених штамів до антимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом Bauer—Kirbi з використанням стандартних комерційних дисків з антибіотиками виробництва HiMedia (Індія) та Oxoid (США) згідно з чинними нормативними і методичними документами. Крім того, тести на чутливість проводились методом серійних розведень з визначенням мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) на мікробіологічному аналізаторі Vitek 2 compact 15 (Франція), а також епсилотричним методом (Е-тести виробництва Oxoid (США)). Чутливість визначали до основних груп антимікробних препаратів згідно EUCAST. Статистичні дані оброблено за допомогою WONET.

**Результати та обговорення.** Результати дослідження інтерпретували відповідно до рекомендацій CLSI (CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute) та EUKAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Спектр отриманих мікроорганізмів мав наступну структуру. За результатами досліджень штами *Enterococcus faecium*, діагностовані у пацієнтів відділень хірургічного профілю, становлять 28% від усіх обстежених хворих. Із них 100% резистентні до ципрофлоксацину, канаміцину, тобраміцину, імпіпенему та 4% — до ванкоміцину. Але дані штами продемонстрували 100% чутливість до лінезоліду і тайгецикліну, а до моксифлоксацину і тейкопланіну — 95% і 96% відповідно.

Штами *Pseudomonas aeruginosa*, виділені протягом дослідження, становили 17%. Чутливість до імпіпенему — 11%, меропенему — 15%, колістину — 93%, цефтазидиму — 16%, цефепіму — 34% випадків. Абсолютна резистентність була зареєстрована до азтреонаму, піперациліну, тикарциліну та тикарциліну з клавулоновою кислотою.

Штами *Acinetobacter baumannii* зустрічались значно рідше — лише 4% з усіх виділених мікроорганізмів. Чутливість до імпіпенему становила 23%, а до колістину — 100%. Абсолютна резистентність була відзначена до меропенему, ципрофлоксацину та амікацину.

Штами *Enterobacter aerogenes* висівались у 19% випадків від усіх обстежених. 100% резистентність була відзначена до цефазоліну, цефотаксиму, цефтріаксону, карбеніциліну та азитроміцину. Чутливість даного штаму мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів становила: меропенем — 66%, імпіпенем — 100%, колістин — 100%.

Штами *Staphylococcus aureus* зустрічалися у 18% випадків. Із них 100% чутливість мали меропенем, імпенем і лінезолід. 100% резистентність розвинена до пеніциліну, ампіциліну, амоксициліну та цефтріаксону.

**Висновки.** Під час дослідження було виявлено домінуючу мікрофлору та сформовано палітру антибіотикочутливості виділених штамів. Необґрунтоване застосування антибіотиків підвищує ризик розвитку стійкої флори та сприяє виникненню нових механізмів резистентності. Антибіотики «запасу» використовуються нераціонально та рутинно.

Набуття та втрата резистентності до тих чи інших антимікробних препаратів — процес динамічний і потребує постійного моніторингу, який дозволяє коригувати рекомендації щодо застосування антибіотиків у клініці.

**Ключові слова:** резистентність, антибіотикотерапія, гнійні рани, чутливість.

УДК 615.3:582.28:604

## Антибіотичний потенціал культуральної рідини *Fomitopsis betulina*

**В.Ю. Барштейн<sup>1</sup>, Т.О. Кізіцька<sup>1</sup>, О.В. Покас<sup>2</sup>, Т.А. Круподьорова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України», м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

**Актуальність.** Базидіоміцет *Fomitopsis betulina* (Bull.) В.К. Cui, M.L. Han та Y.C. Dai (раніше *Piptoporus betulinus*) — поширений у всьому світі гриб, що викликає буру гниль. Одним з його важливих властивостей є антибактеріальна активність, яка особливо актуальна на даний час, з огляду на ряд відомих і появу нових видів бактерій, включаючи резистентні до лікарських засобів штами патогенних бактерій, що викликають різні захворювання. Ряд досліджень було проведено для з'ясування антибактеріального потенціалу *F. betulina* з використанням різних методів, тест-бактерій, зразків грибів, фракцій або окремих сполук, виділених з грибів. Є багато способів для вивчення цієї актуальної і важливої проблеми. Так, культуральна рідина (КР) гриба містить повний комплекс біологічно активних речовин, який неможливо виділити в разі екстракції тим чи іншим розчинником. Не виключено, що ряд таких речовин посилює дію одна одної.

**Мета:** оцінити антибіотичний потенціал КР *F. betulina* по відношенню до деяких стандартних бактерій та клінічних ізолятів.

**Матеріали та методи.** Культури міцелію вирощували в чашках Петрі на культуральному середовищі з глюкозо-пептонно-дріжджовим агаром з рН 6,0. Міцелій вирощували в статичних умовах (без збовтування і в темряві)

у колбах протягом 14 днів при  $t 26 \pm 2$  °С. Антибактеріальна активність КР *F. betulina* (нативної, нативної концентрованої, ліофілізованої і висушеної) по відношенню до бактеріальних стандартних штамів і клінічних ізолятів визначалася методом подвійних серійних розведень. Вихідні розчини КР *F. betulina* були отримані шляхом вимірювання певної кількості (по сухій речовині): нативної КР (її концентрація варіювала від 0,146 до 18,750 мг/мл), концентрованої нативної КР (концентрація від 0,75 до 96,85 мг/мл); ліофілізовані і висушені зразки КР *F. betulina* розчиняли в чистому диметилсульфоксиді (ДМСО) в концентрації від 2,0 до 250 мг/мл. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) визначали як найнижчу концентрацію зразка, яка давала повну відсутність зростання бактеріальної культури на поверхні агару. Інкубацію проводили при  $t 37$  °С протягом 24 годин.

Рівні МБК зразків *F. betulina* по відношенню до стандартних бактерій *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 служили оцінкою антибактеріальної активності зразків *F. betulina*.

**Результати та обговорення.** Нативна і ліофілізована КР *F. betulina* проявляли виключно статичну активність проти тест-бактерій, з МБК 18,75 і 7,8 мг/мл відповідно. Встановлена велика ефективність концентрованої нативної КР *F. betulina* порівняно з нативною. Антибактеріальна активність КР *F. betulina* збільшувалася в результаті сушки, як і очікувалося. Суха КР, розчинена в ДМСО, з концентрацією від 7,8 до 15,6 мг/мл продемонструвала антибактеріальну активність проти клінічних ізолятів *Acinetobacter baumannii* 50/1496 MBL, *A. baumannii* 88/2995 MBL, *E. coli* 116/3196 KPC, *Klebsiella pneumoniae* 6/509 ESBL, AmpC, KPC, *P. aeruginosa* 99/3066 MBL, *P. aeruginosa* 125/3343 MBL, *S. haemoliticus* 22/824 MRSA, *S. aureus* 134/3569 MRCNS. Було встановлено, що чистий ДМСО (негативний контроль) має деяку антибактеріальну активність по відношенню до тестованих бактерій, але в наших експериментах з КР присутність ДМСО була меншою, ніж МБК чистого ДМСО. Таким чином, ефект інгібування нашими зразками, розчиненими в ДМСО, росту бактерій можна пояснити тільки антибактеріальною активністю КР *F. betulina*.

**Висновки.** Наші дослідження показали, що всі форми КР *F. betulina* (нативна, нативна концентрована, ліофілізована і висушена) проявили в тій чи іншій мірі антибактеріальну активність щодо стандартних бактеріальних штамів і клінічних ізолятів. Рівні МБК, які ми отримали, були у більшості випадків нижчими, ніж у ряді відомих досліджень, у яких тестувалися різні екстракти (етанольні, етилацетатні, ацетонові, водні) з десятків грибів. Нами вперше отримані дані щодо антибактеріальної активності *F. betulina* по відношенню до *S. haemoliticus* і *A. baumannii*. Максимальна антибактеріальна активність була встановлена у висушеної КР *F. betulina*, яка може бути перс-

пективною антибактеріальною речовиною-сировиною для фармацевтичної промисловості.

**Ключові слова:** антибактеріальна активність, *Fomitopsis betulina*, культуральна рідина, стандартні бактерії, мультирезистентні клінічні ізоляти.

УДК 577.18:621.3.028:616.9:616-001.17-036.65

## **Дослідження *blaVim*-детермінованої резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень, альтернативні можливості боротьби з ними**

**О.А. Назарчук, В.І. Нагайчук, М.О. Фаустова**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Актуальність.** За даними ВООЗ, поліантибіотикорезистентність провідних грамнегативних збудників інфекційних ускладнень *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та представників родини *Enterobacteriaceae* визнана однією з найскладніших проблем сучасної медицини.

**Мета:** визначити *blaVIM*-обумовлену резистентність провідних грамнегативних збудників інфекційних ускладнень та можливість відновлення їх чутливості до карбапенемів у присутності антисептика декаметоксину (ДКМ).

**Матеріали і методи.** Досліджено етіологічну структуру інфекційних ускладнень у хворих з критичними станами (n=725). Усього у 2011–2017 рр. було одержано та ідентифіковано 933 ізоляти збудників інфекційних ускладнень від пацієнтів з важкими опіками (n=435) та хворих хірургічного профілю відділень інтенсивної терапії різних лікувальних закладів (n=290). Досліджували чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до антибіотиків загальноприйнятими мікробіологічними методами (наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 р.; рекомендації Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules)). У поліантибіотикорезистентних ізолятів грамнегативних бактерій виконували поглиблене молекулярно-генетичне визначення генів резистентності до карбапенемів (*blaVIM*) методом ПЛР у реальному часі на приладі BioRad IQ5, відповідно до методичних рекомендацій набору для визначення ДНК (01784-PB-C; ООО НПФ «Літех»). Додатково кількісно досліджували чутливість до меропенему, іміпенему та декаметоксину (ДКМ; реєстраційне посвідчення № UA/12180/01/01 від 29.03.2017 р., наказ № 341) методом дворазових серійних розведень, оцінювали за мінімальною інгібуючою

концентрацією (МІК, мкг/мл); визначали вплив суббактеріостатичних (СК; 1/4 від МІК) концентрацій ДКМ на чутливість мікроорганізмів до карбапенемів. Одержані дані обробляли статистично.

**Результати та обговорення.** Дослідженнями встановили провідні грамнегативні мікроорганізми (*Acinetobacter spp.* – 36,5%; *P.aeruginosa* – 32,3%; *Enterobacter spp.* – 14,4%; *Proteus spp.* – 7,8%; *E. coli* – 3,9%; *K. pneumoniae* – 3,5% та ін.) у структурі збудників інфекційних ускладнень у хворих з критичними станами. Більшість ізолятів *A. baumannii* (67,2%), *P. aeruginosa* (72,4%), *P. mirabilis* (20,5%) демонстрували фенотипову поліантибіотикорезистентність, у тому числі до карбапенемів (до 63,4%; 33,4% і 5,88% відповідно). Молекулярно-генетичні детермінанти резистентності до карбапенемів *blaVIM* встановлено серед клінічних штамів *P. aeruginosa* (5,8%), *P. mirabilis* (4,3%), *A. baumannii* (2,2%).

Встановлено, що поліантибіотикорезистентні мікроорганізми, які спричиняли інфекційні ускладнення, зберігали чутливість до антисептика ДКМ. Так, встановлено бактерицидну дію антисептика щодо *A. baumannii* ( $36,4 \pm 1,1$  мкг/мл), *P. aeruginosa* ( $106,1 \pm 5,6$  мкг/мл), *P. mirabilis* ( $81,3 \pm 5,9$  мкг/мл). Встановлені значення МІК меропенему та іміпенему щодо *A. baumannii* ( $105,03 \pm 14,54$  та  $123,3 \pm 33,3$  мкг/мл відповідно), *P. aeruginosa* ( $90,47 \pm 10,65$  та  $197,3 \pm 35,9$  мкг/мл, відповідно), *P. mirabilis* ( $126,8 \pm 41,8$  та  $131,3 \pm 43,4$  мкг/мл, відповідно). У присутності суббактеріостатичних концентрацій ДКМ дослідженнями *in vitro* встановлено відновлення/підвищення чутливості клінічних ізолятів *A. baumannii* до меропенему (у 3,46 разу), *P. aeruginosa* до меропенему (у 6,50 разу).

**Висновки.** Поліантибіотикорезистентні грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), як провідні збудники інфекційних ускладнень у хворих з опіками та пацієнтів з критичними станами, володіють *blaVIM*-детермінованою резистентністю до карбапенемів, проте зберігають чутливість до антисептика ДКМ.

ДКМ в СК сприяє ефективному підвищенню чутливості до меропенему, іміпенему *blaVIM*-позитивних карбапенемрезистентних штамів грамнегативних бактерій, що відкриває перспективи подальшого поглибленого дослідження механізмів відновлення чутливості антибіотикорезистентних бактерій за допомогою ДКМ.

**Ключові слова:** антибіотики, антисептики, гени *blaVIM*, інфекційні ускладнення, карбапенеми, опіки, ПЛР, резистентність.

УДК 616-036.2:615.33.015.8:303.621.3-055.52(477-25+477.54)

## Рівень обізнаності батьків щодо проблеми антибіотикорезистентності серед міських жителів України

Н.Ю. Жалдак<sup>1</sup>, А.В. Бережна<sup>2</sup>, Г.В. Лугова<sup>3</sup>,  
Т.О. Чумаченко<sup>2</sup>, О.М. Іванько<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>3</sup>Сингапурський Національний університет оборони Малайзії

**Актуальність.** У світі впродовж останніх десятиріч поширилась резистентність збудників бактеріальних інфекцій до антибіотиків, що створює перепони в боротьбі з інфекційними хворобами. До розповсюдження резистентності мікроорганізмів ведуть надлишкове використання антибіотиків населенням, недооцінка проблеми резистентності лікарями та фармацевтами. В амбулаторній практиці антибіотики часто призначаються при вірусних інфекціях, передусім при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). Використання антибіотиків при ГРВІ у дітей в різних країнах варіює від 14 до 80%. Можливість придбати антибіотики без рецепту лікаря, яка є в Україні, та наявність великої кількості аптек у мегаполісах спрощує доступ населення до антибіотиків. Тому рівень поінформованості населення, у тому числі батьків, що мешкають у мегаполісі, щодо застосування антибіотиків є важливим.

**Мета:** визначити рівень поінформованості батьків, які мешкають у мегаполісі, щодо проблеми антибіотикорезистентності.

**Матеріали та методи.** Крос-секційне дослідження було проведене у квітні-травні 2018 р. у двох великих мегаполісах України — Києві та Харкові з використанням валідних анкет. Анкета була розроблена для оцінки знань, прихильності та практики використання антибіотиків і містила 48 запитань. У дослідження були включені тільки ті батьки школярів, які дали згоду на участь в опитуванні.

**Результати та обговорення.** У добровільному опитуванні взяли участь 170 осіб віком від 30 до 57 років. Питома вага учасників жіночої статі склала 82,8%, чоловічої — 17,2%. Переважна більшість респондентів (78,5%) має вищу освіту. Згідно з отриманими даними, основна частина опитаних батьків (79,8%) отримує інформацію щодо доцільного використання антибіотиків від лікаря, 39,9% — з мережі Інтернет, 21,5% — від родичів та друзів.

Понад третина батьків (37,5%) вважає, що стан дітей із ГРВІ покращується швидше при призначенні антибіотиків, а їх використання може попередити ускладнення від ГРВІ. Переважна більшість опитаних осіб (75,3%) вважає, що антибіотики треба давати усім дітям з високою температурою. Більшість



респондентів (64,9%) зазначили готовність використати залишки антибіотиків з належним строком придатності у майбутньому, якщо у дитини знов будуть спостерігатися симптоми.

Майже половина (47,4%) опитаних батьків попросила б лікаря призначити антибіотик, якщо дитина часто хворіє на ГРВІ, і лише невелика частина (8,3%) вважає, що більшість ГРВІ минають самостійно, без призначення антибіотиків.

Попри те, що лише незначний відсоток (5,8%) опитаних нами батьків вважає себе обізнаними щодо доцільного використання антибіотиків, переважна більшість (79,6%) відчуває незадоволення, коли лікар не призначає антибіотики дитині при ГРВІ. Більшість респондентів (73,7%) регулярно запитують лікаря щодо необхідності призначення антибіотиків, але лише 7,2% осіб звертають увагу на можливі побічні реакції при застосуванні антибіотиків.

**Висновки.** Проведене опитування дозволило оцінити рівень знань, прихильності, а також деякі практичні аспекти використання антибіотиків серед батьків учнів середніх шкіл у м. Києві та Харкові. Виявлений недостатній рівень обізнаності та практики раціонального прийому антибіотиків актуалізує необхідність проведення широкої інформаційно-освітньої роботи з метою попередження розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів – збудників інфекційних хвороб.

**Ключові слова:** збудники бактеріальних інфекцій, крос-секційне дослідження, опитування, антибіотики.

УДК 615.33.001.42:616.98:615.076:616-093:616-002.4:616.31-022

## **Чутливість до антибіотиків штамів стафілокока, виділених у хворих із гнійно-запальними процесами щелепно-лицевої ділянки**

**П.В. Беляєв**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Актуальність.** За даними багатьох дослідників, важливим фактором, який впливає на перебіг гнійно-запальних процесів та результати їх лікування, є характер збудників та їх чутливість до антимікробних препаратів.

**Мета:** вивчити чутливість до антибіотиків штамів стафілокока, виділених при гнійно-запальних процесах щелепно-лицевої ділянки.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів бактеріологічних досліджень у 311 хворих, оперованих з приводу одонтогенних абсцесів та флег-

мон щелепно-лицевої ділянки. Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до основних груп антибіотиків: пеніциліни, макроліди, цефалоспорини, фторхінолони, аміноглікозиди, лінкозаміди та левоміцетину визначали методом дифузії в агар з наступним статистичним аналізом отриманих даних.

**Результати та обговорення.** Вивчення збудників, які викликали гнійно-запальні процеси, показало, що *S. aureus* був виділений у 148 (47,6%) випадків, *S. epidermidis* — у 64 (20,8%), *E. coli* — у 21 (6,8%), *Ps. aeruginosae* — у 6 (1,8%), *Enterococcus sp.* — у 6 (1,8%), *Pr. vulgaris* — у 3 (0,8%), анаеробні мікроорганізми — у 62 (19,9%). Враховуючи, що основним збудником гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки був *S. aureus*, нами вивчалася його чутливість до основних груп антибіотиків.

Вивчення чутливості *S. aureus* до антибіотиків групи пеніцилінів показало, що до ампіциліну чутливість спостерігалась тільки у 15 (10,1%) досліджуваних штамів, а 133 (89,9%) штами не мали чутливості до цього антибіотика. Тоді як до амоксициліну чутливими були 98 (66,5%) досліджуваних штамів, а 35 (23,5%) були нечутливими. З антибіотиків групи макролідів найвищу активність по відношенню до стафілокока мав азитроміцин, чутливими були 93 (62,5%) штами, дещо нижчу активність мав кларитроміцин, до якого були чутливим 70 (47,4%) штамів. До еритроміцину чутливим був лише 21 (14,3%) штам стафілокока. Кількість нечутливих штамів була найвищою по відношенню до еритроміцину — 76 (51,4%) та кларитроміцину — 78 (52,6%) штамів. Найменша кількість штамів була нечутливою до азитроміцину — 40 (26,9%). Визначення чутливості до цефалоспоринів показало, що до цефалексину 33 (22,0%) штами були нечутливими, а чутливість виявлялась у 115 (78,0%) штамів. До цефотаксиму у 44 (29,4%) штамів визначалась стійкість, а 104 (70,6%) штами були чутливими. До цефтріаксону були чутливим 109 (73,7%) штамів, а 39 (26,3%) штамів були нечутливими. До цефоперазону чутливими були 126 (85,5%) штамів, нечутливими — 22 (14,5%). До цефепіму висока активність була у 110 (74,3%) штамів і відсутність чутливості — у 38 (25,7%) штамів. Високоактивними щодо штамів стафілокока були антибіотики групи фторхінолонів. До офлоксацину були чутливим 109 (73,6%) штамів, норфлоксацину — 98 (65,9%), левофлоксацину — 120 (81,1%). Нечутливими до офлоксацину були 39 (26,4%) штамів, норфлоксацину — 50 (34,1%), а до левофлоксацину відсутність чутливості була виявлена тільки у 28 (18,6%) штамів. До антибіотиків групи аміноглікозидів досліджувані штами стафілокока мали низьку чутливість. До гентаміцину стійкість визначалась у 129 (87,0%) штамів, а до амікацину — у 127 (85,8%). Чутливими до гентаміцину були тільки 19 (13,0%), до амікацину — 21 (14,2%) штам. Визначення чутливості антибіотиків групи лінкозамідів показало, що 104 (70,2%) штами стафілокока були нечутливим до лінкоміцину, чутливими — 44 (29,8%). Кліндаміцин був більш

активним. Нечутливими по відношенню до цього антибіотика були 58 (39,2%) штамів, чутливими – 90 (60,8%) штамів.

Визначення чутливості до левоміцетину дозволило встановити, що тільки 63 (42,6%) штами були чутливими до цього антибіотика, а 85 (57,4%) не мали чутливості. Підсумовуючи отримані дані, ми можемо зробити висновок, що штами стафілокока, виділені у хворих із гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки, мають доволі високу резистентність до антибіотиків. Це може бути пов'язане з безсистемним вживанням антибіотиків, які хворі призначають самостійно при виникненні різних запальних процесів, а також до звернення до лікаря з приводу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Тому запальні процеси мають важкий перебіг на тлі зниження захисних сил організму внаслідок важкої інтоксикації.

**Висновки.** Виділені штами *S. aureus* мають високу резистентність до основних груп найбільш часто вживаних антибіотиків, що потребує розробки нових підходів до проведення антимікробної терапії при комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.

**Ключові слова:** збудники гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, стафілокок, чутливість до антибіотиків.

УДК 616.24-002:616.831-005-06

## Ефективність кларитроміцину у комплексній фармакотерапії госпітальної пневмонії на тлі важкої черепно-мозкової травми

*О.О. Яковлева<sup>1</sup>, А.Б. Ільченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>КУ «Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, Україна

**Актуальність.** Із середини ХХ століття внутрішньолікарняні інфекції є серйозною проблемою охорони здоров'я. Госпітальна пневмонія (ГП) є другим за частотою інфекційним ускладненням важкої черепно-мозкової травми (ЧМТ).

**Мета:** оцінка ефективності та безпеки призначення кларитроміцину у комплексній фармакотерапії ГП на тлі важкої ЧМТ з урахуванням його плеiotропних властивостей: непрямих антибактеріальних та неантибактеріальних (протизапальних, вплив на цитокіновий каскад).

**Матеріали та методи.** Проспективне рандомізоване відкрите дослідження було проведене на базі КУ «Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачев-

ського» Житомирської обласної ради впродовж 2013–2016 рр. Було обстежено 195 осіб: 60 хворих з ЧМТ без ГП — контрольна група і 135 хворих з ГП — основна група. Серед хворих контрольної групи у процесі спостереження померло 2 (3,3%) хворих, серед хворих основної групи — 27 (20,0%) осіб. Отже, завершили повний курс лікування 166 хворих: 58 контрольної групи і 108 основної групи. Групу дослідження склали хворі на ГП на тлі ЧМТ, які отримували кларитроміцин у комплексному лікуванні (72), групу порівняння — хворі ГП, які отримували стандартну фармакотерапію (63), контрольну — пацієнти з ЧМТ без пневмонії (60). Хворим групи дослідження у комплексну фармакотерапію було включено кларитроміцин 500 мг двічі на добу, шляхом внутрішньовенної інфузії, впродовж 10 діб.

**Результати та обговорення.** Включення до стандартної антибактеріальної терапії кларитроміцину вже з 10-ї доби спостереження сприяло збільшенню кількості хворих у стані свідомості на 22,2%, збільшенню середнього балу за шкалою коми Глазго ( $13,6 \pm 1,9$  бала проти  $12,8 \pm 2,2$  у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), що свідчило про опосередкований позитивний вплив кларитроміцину на неврологічний статус обстежених. На 10 добу лікування у дослідній групі мали місце: зменшення потреби в штучній вентиляції легень (ШВЛ) (у 4,0 рази,  $p < 0,05$ ), зменшення частоти гнійного харкотиння (у 1,9 разу,  $p < 0,05$ ), крепітації у легенях (у 6,8 разу,  $p < 0,05$ ), вірогідне зменшення лабораторних ознак запалення (лейкоцитозу на 28,5%, паличкоядерного лейкоцитозу — на 43,5%, швидкості осідання еритроцитів — на 36,2%) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (на 33,3%,  $p < 0,05$ ) відносно пацієнтів групи порівняння.

Додаткова фармакотерапія кларитроміцином сприяла прискоренню рентгенологічної динаміки: на 10 добу розрешення вогнищового пневмонічного локусу було достовірно більшим на 25,6% у пацієнтів дослідної групи, причому у 12,9% серед них інфільтративні зміни вже були відсутні ( $p < 0,05$ ). На третю добу комбінованої терапії за шкалою CPIS середній бал був на 10% менше ( $p < 0,05$ ), на 10 добу — вже у 1,6 разу менше ( $p < 0,05$ ) порівняно з традиційним лікуванням. Рівень  $PaO_2/FiO_2 < 240$  мм рт.ст. як ознака дихальної недостатності зберігався на 10 добу у 35,5% хворих дослідної групи і у 71,7% у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Відзначено вірогідне підвищення концентрації цитокінів до початку терапії у хворих на тлі ЧМТ, а ще більший приріст — на тлі ГП: фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) був вищим у 6,8 разу; інтерлейкін (IL)-6 — у 47,6, IL-8 — у 35,4, IL-10 — у 8,4 разу ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння. У дослідній групі спостерігалось наступне збільшення цитокінів: у 7,4, 53,0, 33,2, та 7,9 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Це свідчило про значну напругу цитокінового балансу, зокрема IL-6 та IL-8, у відповідь на розвиток пневмонії. У дослідній групі через 10 днів фармакотерапії концентрація TNF- $\alpha$  знизилась на 44,8%, IL-6 — у 9 разів

( $p < 0,05$ ) та IL-8 – у 8,9 разу ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного рівня, досягаючи показників у хворих з ЧМТ без ускладнення ГП. Додаткова фармакотерапія кларитроміцином вірогідно зменшувала тривалість стаціонарного лікування на 17,8%, середню тривалість ШВЛ (до  $7,7 \pm 4,5$  доби проти  $11,8 \pm 7,3$  доби, тобто на 4,1 доби менше,  $p < 0,05$ ) та зменшувала летальність на 13% ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Комплексна фармакотерапія ГП на тлі важкої ЧМТ, реалізована додатковим призначенням кларитроміцину, дозволила ефективно усунути не лише клінічні прояви захворювання, але й позитивно вплинути на цитокіновий баланс хворих за рахунок плейотропних ефектів кларитроміцину. Отримані результати дозволяють підвищити ефективність лікування ГП у хворих із важкою ЧМТ, зменшити тривалість ліжко-дня, знизити летальність.

**Ключові слова.** госпітальна пневмонія, черепно-мозкова травма, фармакотерапія, кларитроміцин, цитокіни.

УДК 615.33:616.9:616-001.45

## Генетичні маркери антибіотикорезистентності грампозитивних бактерій, що спричиняють інфекційні ускладнення бойових поранень

**В.П. Ковальчук, В.М. Кондратюк, О.П. Кондратюк**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна  
Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

**Актуальність.** У структурі збудників інфекційних ускладнень бойових поранень, отриманих військовослужбовцями у 2016–2014 рр. на сході України, до 25 відсотків становлять грампозитивні мікроорганізми. Шляхом до успішного лікування таких інфекційних ускладнень бойових поранень є створення протоколів раціонального використання антибіотиків на основі даних про фенотипи резистентності та наявні в геномі збудників гени стійкості.

**Мета:** визначення фенотипової антибіотикорезистентності і наявних генетичних маркерів резистентності до антибіотиків у грампозитивних коків, що зумовили інфекційні ускладнення бойових поранень.

**Матеріали та методи.** Три штами *E. faecalis* та по два штами *S. haemolyticus* і *S. aureus*, що стали причиною інфекційних ускладнень поранень, були направлені до репозиторію полірезистентних мікроорганізмів Військового інституту досліджень ім. Волтера Ріда (США), де проводилось автоматизоване визначення фенотипу резистентності за значеннями мінімальної бактерицидної концентрації до антибіотиків відповідно до рекомендацій CLSI (Clinical and

Laboratory Standards Institute). Визначали чутливість до наступного переліку антибіотиків: Q – амоксцилін/клавулонова кислота; W – ампіцилін сульбактам; E – ампіцилін; R – цефтріаксон; T – ципрофлоксацин; Y – кліндаміцин; U – даптоміцин; I – еритроміцин; O – гентаміцин; P – левофлоксацин; A – лінезолід; S – міноциклін; D – оксацилін; F – пеніцилін; G – рифампіцин; H – тетрациклін; J – триметоприм-сульфаметоксазол; V – ванкоміцин. У стафілококів додатково до K – цефазоліну; L – цефокситину.

Визначення первинної структури нуклеотидних послідовностей для всього генетичного матеріалу, що містили ізоляти, проводилось методом секвенування нового покоління на платформі Applied biosystems/life technologies (SOLiD system) Порівняння виділених нуклеотидних послідовностей проводили по базі GenBank®. Гени, яким найкраще відповідали виявлені нуклеотидні послідовності та фенотип резистентності, що відповідає певному гену, за сучасними науковими даними встановлено такими: *aac(6')-aph(2'')* – аміноглікозиди: гентаміцин, канаміцин, тобраміцин; *ant(6)Ia* – аміноглікозиди: стрептоміцин; *aph(3')III* – аміноглікозиди: амікацин, канаміцин; *blaZ* – β-лактами: пеніциліни; *mecA* – β-лактами: оксацилін та метицилін; *erm(C)* – макроліди; *lnu(A)* – макроліди; *mph(C)* – макроліди; *msr(A)* – макроліди; *cat(pC221)* – феніколи; *tet(K)* – тетрацикліни; *norA* – фторхінолони.

**Результати та обговорення.** За результатами дослідження встановлено, що резистентність до антибіотиків широко варіювала. Усі досліджені штами *E. faecalis* виявились чутливим до ванкоміцину. Фенотипи стійкості штамів *E. faecalis*: 059 - R T Y I O P A S D H J; 068 - R Y I A S D G H J; 281 - R Y D H J. Визначені у цих штамів гени резистентності корелювали з фенотипами. Усього у трьох ізолятів було виявлено вісім різних генів стійкості до антибіотиків: *E. faecalis* штам 59: *aac(6')-aph(2'')*; *ant(6)-Ia*; *aph(3')-III*; *erm(B)*; *lsa(A)*; *tet(M)*; *E. faecalis* штам 68: *erm(B)*; *lsa(A)*; *tet(M)*; *dfrG*; *E. faecalis* штам 281: *lsa(A)*; *tet(O)*.

За даними визначення антибіотикорезистентності штам *S. aureus* 072 належав до метицилінрезистентних та виявив стійкість ще до 14 антибіотиків, включаючи фторхінолони та макроліди. Його профіль резистентності: Q E R T Y U I P S D F G H K L. У геномі виявлено шість генів, що зумовлюють стійкість до антибіотиків: *aac(6')-aph(2'')*; *blaZ*; *mecA*; *erm(C)*; *cat(pC221)*. Другий штам *S. aureus* 142 визначався як метицилінчутливий та виявив стійкість тільки до ципрофлоксацину, пеніциліну та тетрацикліну. У геномі цього штаму виявлено лише три гени, що кодують механізми резистентності, – *blaZ*; *norA*; *tet(K)*.

Обидва ізоляти *S. haemolyticus* містили ген *mecA*, а тому належать до метицилінрезистентних. Загалом у їх геномі встановлено 11 генів резистентності до чотирьох різних груп хіміопрепаратів: *S. haemolyticus* штам 135: –

*aac(6')-aph(2'')*; *ant(6)Ia*; *aph(3')III*; *blaZ*; *mecA*; *mph(C)*; *msr(A)*; *S. haemolyticus* штам 147: — *aac(6')-aph(2'')*; *ant(6)Ia*; *blaZ*; *mecA*; *erm(C)*; *mph(C)*; *msr(A)*; *cat(pC221)*; *tet(K)*. Їхні профілі резистентності виявились наступними: *S. haemolyticus* штам 135: E R Y U I O D F K L; *S. haemolyticus* штам 135: W E R Y U I O D F H K L.

Із семи досліджених штамів грамполозитивних коків шість характеризуються множинною стійкістю до антибіотиків. Стійкість до макролідів та бета-лактамів кодується кількома генами. Усі виявлені гени резистентності до антибіотиків були експресованими.

**Висновки.** Отримання даних про генетичні детермінанти є фундаментальними для інтерпретації антибіотикограм, прогнозування ефективності антибіотикотерапії.

**Ключові слова:** інфекційні ускладнення, бойові поранення, антибіотикорезистентність, грамполозитивні бактерії.

УДК 616.24-002-053.2-022.369-07-085.33.015.8

## Етіологічна структура та антибіотикорезистентність збудників нозокоміальних пневмоній у дітей в умовах ВРІТ

**В.В. Данилова, А.М. Колісник, А.С. Стародуб**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Актуальність.** Політика антибіотикотерапії може впливати не тільки на частоту інфекційних ускладнень, але й на основні результати лікування у найважчого контингенту хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Бактеріальні інфекції є найбільш частим ускладненням у пацієнтів, що знаходяться в реанімаційному відділенні. Останніми роками практичні можливості антимікробної терапії істотно розширилися з появою нових, високоефективних антибактеріальних засобів. З іншого боку, інфекція — складний, динамічний процес, обумовлений взаємодією мікроорганізмів і макроорганізму, що пояснює відсутність абсолютних рекомендацій щодо лікування післяопераційних ускладнень у пацієнтів ВРІТ. Частота розвитку інфекційних ускладнень значно зростає зі

збільшенням термінів перебування пацієнтів у реанімації. На даний час у розпорядженні клініцистів є велика кількість різних антибактеріальних засобів, тому найбільш важливим завданням є вибір оптимального лікарського препарату.

**Мета:** проаналізувати етіологічну структуру і рівень антибіотикорезистентності збудників нозокоміальної пневмонії (НП) у дітей раннього віку в умовах ВРІТ ОДКЛ №1 м. Харкова.

**Матеріали і методи.** Досліджували штами мікроорганізмів (МО), виділені з ендотрахеального аспірату у 89 дітей з НП віком до трьох років. Ідентифікація збудників проводилась загальноприйнятими мікробіологічними методиками. Чутливість визначалася дискодифузійним методом на середовищі Мюллера–Хілтон. MRSA визначали в скринінговому тесті з «Цефокситином». У всіх дослідженнях критерієм включення було виникнення у пацієнтів пневмонії, яка розвивалася через 48–72 години після надходження хворого в стаціонар і не існувала та не перебувала у фазі інкубаційного періоду до моменту надходження.

**Результати та обговорення.** Гр(-) МО були виділені у 84%, Гр(+) – у 12%, гриби різних видів – 4%. З Гр(+) бактерій переважали *P. aeruginosa* – 55%, *Acinetobacter baumannii* – 28%, *K. pneumonia* – 9%. Серед Гр(+) – *S. aureus* – 79%, частка MRSA – 41%, *Streptococcus pneumonia* – 21%. Третина усіх Гр(-) МО мали множинну антибіотикорезистентність або були панрезистентними. Резистентність *P. aeruginosa* до карбапенемів (КП) становила 76%, цефалоспоринів III–VI поколінь (ЦС III–VI) – 62%, ципрофлоксацину (ЦФ) – 58%, цефоперазону/сульбактаму (Ц/С) – 47%, амікацину (А) – 46%, піперациліну/тазобактаму (П/Т) – 32%. 79 (32%) штамів мали множинну стійкість (МС). 69 (28%) були панрезистентними (ПР). *Acinetobacter baumannii* був стійким до КП у 60%, ЦС III–I – у 98%, ЦФ – 87%, Ц/З – 72%, А – 78%, П/Т – 52%. Мали МС 57 (45%) штамів, ПР – 69 (55%). *K. pneumonia* стійка до КП у 10% випадків, ЦС III–IV – 91%, ЦФ – 70%, Ц/З – 47%, А – 76%, П/Т – 48%, тігацілу (Т) – 20%. 39 (95%) штамів мали МС. Панрезистентних штамів не виявлено. *P. mirabilis* був резистентним до КП – 2%, ЦС III–IV – 29%, ЦФ – 10%, Ц/З – 6%, А – 23%, П/Т – 1%, Т – 13%. 6 (47%) штамів мали МС. Панрезистентних штамів не виявлено. *Enterobacter spp.* резистентний до ЦС III–IV – 61%, ЦФ і Ц/С – 37%, А – 50%, П/Т і Т – 10% і КП 0%. МУ – 3 (60%) штами.

Усі Гр(+) МО мали добру чутливість до ванкомицину і лінезоліду.

**Висновки.** У структурі збудників НП переважали грамнегативні МО. Високий рівень резистентності госпітальних штамів вказує на необхідність оптимізації протоколів емпіричної та етіотропної антибіотикотерапії, а також проведення регулярного моніторингу антибіотикочутливості. Отримані



результати щодо етіології НП у ВРІТ є узагальненими. Для встановлення ймовірних збудників вирішальне значення мали дані мікробіологічного моніторингу, а також знання переважаючої мікрофлори та її чутливості в кожному відділенні інтенсивної терапії. Правильно і своєчасно підібрана антибіотикотерапія дозволяє значно підвищити ефективність лікування, знизити економічні витрати і летальність даного контингенту хворих.

**Ключові слова:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, нозокоміальна пневмонія, антибіотикорезистентність.

УДК 616.2 022.7 085.281.953.2

## **Гострий обструктивний бронхіт та респіраторні вірусні інфекції: раціональна антибіотикотерапія у педіатрії**

**Л.А. Вознюк, А.О. Жамба, О.О. Клекот**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Актуальність.** Гостра респіраторна патологія — група інфекційних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, що досить часто зустрічається в різних вікових категоріях та має тенденцію до щорічного зростання. Однак фармакотерапія гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), незважаючи на великий арсенал лікарських засобів (ЛЗ), не завжди успішна. Основною причиною цього можна вважати поліетіологічність збудників (віруси, бактерії, гриби), що утруднює своєчасний вибір засобів етіотропного лікування, а в окремих випадках може призводити до поліпрагмазії та необґрунтованого призначення антибіотиків.

**Мета:** проаналізувати особливості призначення антибактеріальних ЛЗ серед дитячого населення при лікуванні ГРІ з метою вивчення стану проблеми раціонального використання цієї групи препаратів та виявити відповідність призначень протоколам лікування та наказам МОЗ України.

**Матеріали та методи.** Методом випадкової вибірки були відібрані та опрацьовані 200 амбулаторних карт дітей центрів первинної медичної допомоги м. Вінниці віком від 1 до 16 років за 2013–2018 рр. Випадки ГРІ з бронхообструктивним синдромом (БОС) виділили в окрему групу (n=118). Гострі вірусні інфек-

ції становили 74 випадки. Середній вік дітей у групі з БОС становив  $4,6 \pm 1,2$  року (64% — дівчатка), середній вік у групі вірусної патології —  $10,3 \pm 1,3$  року (52,4% — хлопчики). Обтяжений алергологічний анамнез спостерігався у 72% дітей.

**Результати та обговорення.** Проведений аналіз медичних карт показав, що в групі БОС клінічна картина відповідала гострому обструктивному бронхіту з наявністю сухих або свистячих хрипів. Середня тривалість захворювання в групі до звернення до лікаря становила  $2,8 \pm 1,1$  днів. Емпірична антибіотикотерапія проводилась у 82% дітей. Призначенню передували наступні фактори: лейкоцитоз у загальному аналізі крові (43,9%), виразні симптоми інтоксикації (30,5%), наявність активних хронічних вогнищ інфекції (19,5%), стійка лихоманка (18,2%). Серед антибактеріальних препаратів (АБП) у 48% дітей стартовим був напівсинтетичний захищений пеніцилін (амоксицилін+клавуланова кислота), у 18% — цефалоспорин II-го покоління (цефуроксиму аксетил), у 34% — макролідний антибіотик (азитроміцин).

У групі вірусних інфекцій антибактеріальна терапія застосовувалась у 51,8% дітей. Найчастіше антибіотики використовувались за наявності виразної лихоманки понад три дні (46,8%), за затяжного перебігу хвороби (12,3%), при виразних симптомах інтоксикації (7,2%), дітям до трьох років (4,6%). При розвитку ускладнень ГРІ (тонзилофарингіту, трахеобронхіту, пневмонії, лімфаденіти, ураженні нирок) антибіотики призначали 62,1% хворих. Серед пацієнтів, які отримували антибіотики, були діти із супутньою патологією (34,2%): аномалії конституції, залізодефіцитна анемія, хронічна патологія ЛОР-органів та серцево-судинної системи. У групі вірусних інфекцій майже половині пацієнтів призначався антибіотик цефалоспоринового ряду (цефуроксиму аксетил, цефподоксим) — 48,7%, захищені пеніциліни (амоксицилін+клавуланова кислота) — 22,5%, макроліди (азитроміцин, еритроміцин) — у 14,8% дітей, інші групи АБП призначались рідше.

**Висновки.** У дітей з ГРІ алгоритм вибору та призначення АБП ґрунтується на рекомендаціях та наказах МОЗ України. Отримані результати свідчать про те, що незважаючи на правильний вибір АБП, в амбулаторній практиці недостатня увага приділена потенційній алергізації дітей за умови використання бета-лактамних антибіотиків. Схильність до алергії дітей з БОС виявилась досить високою (72%), тому прийом пеніцилінових та цефалоспоринових антибіотиків може додатково провокувати та підтримувати явища бронхообструкції, навіть за умови проведення фармакотерапії бронхолітиками. Отже, перевага має надаватись більш безпечним стартовим препаратам, а саме макролідам. Раціональний вибір антимікробної терапії, доцільність і своєчасність її призначення при ускладненому перебігу респіраторних вірусних інфекцій дозволить уникнути розвитку серйозних ускладнень і зменшить рівень дитячої смертності. Раціональна антибіотикотерапія (з обмеженням цефалоспори-

нів III покоління) – найважливіший засіб профілактики резистентності збудників до антибіотиків та їх глобального поширення.

**Ключові слова:** антибіотики, респіраторні інфекції, педіатрія.

УДК [616-022.363:579.861.2]-085.33(477)

## **Протимікробна активність антибактеріальних препаратів до штамів *Staphylococcus aureus*, виділених від хірургічних хворих**

**А.Г. Салманов<sup>1</sup>, В.В. Поточилова<sup>2</sup>, К.Л. Руднєва<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Україна

**Актуальність.** За літературними даними, у світі стрімко зростає стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, що негативно впливає на контроль над багатьма важливими хворобами, зокрема нозокоміальними гнійно-запальними інфекціями. Одним із провідних етіологічних чинників цих інфекцій є *Staphylococcus aureus*. Останнім часом спостерігається зростання резистентності штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів, що використовуються у клінічній практиці. Особливе значення має резистентність штамів *Staphylococcus aureus* до антибіотиків, які застосовують у хірургічних відділеннях багатопрофільних стаціонарів. Більшої уваги потребує виникнення та поширення метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA). Це зменшує кількість препаратів, які можна застосовувати при лікуванні інфекцій, спричинених стафілококами, що посідають провідне місце серед збудників післяопераційних гнійно-запальних інфекцій у хірургії. Таким чином, слід якнайшвидше спрямувати зусилля на запобігання подальшому поширенню MRSA.

**Мета:** дослідити чутливість до антибактеріальних препаратів штамів *Staphylococcus aureus*, що були виділені у пацієнтів хірургічних відділень Київської обласної клінічної лікарні.

**Матеріали і методи.** Досліджено 574 клінічні штами *Staphylococcus aureus*, що були виявлені із січня 2015 р. до грудня 2017 р. у пацієнтів хірургічних відділень Київської обласної клінічної лікарні. Аналіз даних проводився за допомогою програми WHONET. Ідентифікацію виділених культур проводили на автоматизованому мікробіологічному аналізаторі Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франція). Для визначення чутливості *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів використовували метод серійних розведень для визначення мінімальних інгібуючих концентрацій, диско-дифузійний метод Бауера—

Кірбі, епілометричний метод. Результати антибіотикограм оцінювали за критеріями Європейського комітету з тестування чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST).

**Результати та обговорення.** Виділені штами *Staphylococcus aureus* мали 100% чутливість до піперациліну/тазобактаму. Ефективними виявились дослідження антимікробної активності нітрофурантоїну, цефокситину, лінезоліду, триметоприму, тігецикліну і триметоприм/сульфаметоксазолу до *Staphylococcus aureus*. Високий рівень резистентності штами *Staphylococcus aureus* виявили до ампіциліну (85,0%), цефтазидиму (80,0%), пеніциліну (75,0%), цефіксиму (73,0%) та азитроміцину (69,5%). Частка резистентних до ванкоміцину штамів *Staphylococcus aureus* (VRSA) становила 21,1%. Загальна поширеність у лікарні MRSA становила 28,7%.

**Висновки.** Антибіотикорезистентність виділених штамів *Staphylococcus aureus* у пацієнтів хірургічних відділень Київської обласної клінічної лікарні є важливою терапевтичною та епідеміологічною проблемою. З огляду на суттєві відмінності та зміну рівня резистентності штамів *Staphylococcus aureus*, у стаціонарі необхідно проводити постійний моніторинг чутливості мікроорганізму до антибіотиків у кожному хірургічному відділенні та на підставі отриманих локальних даних розробляти та регулярно оновлювати лікарняний формуляр. Політику застосування антибіотиків у хірургічному стаціонарі слід визначати залежно від локальних даних щодо резистентності до них мікроорганізмів. Необхідно налагодити систему епідеміологічного нагляду за мікробною резистентністю на локальному та регіональному рівнях.

**Ключові слова:** *Staphylococcus aureus*, хірургія, антибіотики, антибіотикорезистентність, MRSA, VRSA.

УДК 615.281

## **Збудники опортуністичних інфекцій, асоційовані з генералізованим пародонтитом, та їх чутливість до фітопрепаратів, ефірних олій та дезінфектантів**

**М.В. Кривцова<sup>1</sup>, Є.Я. Костенко<sup>1</sup>, І. Саламон<sup>2</sup>, Я. Коцова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

<sup>2</sup>Пряшівський університет, м. Пряшів, Словаччина

<sup>3</sup>Кошицький університет ветеринарії та фармації, Словаччина

**Актуальність.** Постійно зростаюча тенденція до формування та циркуляції антибіотикорезистентних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів обумов-

лює актуальність досліджень, спрямованих на пошук альтернативних засобів, що мають антимікробні властивості. Представники факультативної мікробіоти ротової порожнини у структурі запальних захворювань пародонта займають домінуючі позиції. За таких умов особливо актуальними є пошук та розробка нових засобів з антимікробною дією, у тому числі на ізоляти, які характеризуються множинною стійкістю до антибіотичних препаратів.

**Мета:** дослідити антимікробну активність комерційних фітопрепаратів, ефірних олій та дезінфектантів на антибіотикорезистентні клінічні ізоляти ротової порожнини людей, асоційовані з генералізованим пародонтитом.

**Матеріали та методи.** Клінічною базою для виділення ізолятів, що спричиняли запальні процеси пародонта, є «Університетська стоматологічна поліклініка» ДВНЗ «УжНУ»; вивчення антимікробної активності фітопрепаратів, ефірних олій та дезінфектантів проводили у мікробіологічній лабораторії кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології ДВНЗ «УжНУ»; антибіоплівкоутворюючі властивості ефірних олій досліджували на базі кафедри мікробіології та імунології Кошицького університету ветеринарії та фармації.

Антибіотикочутливість бактерій та мікроскопічних грибів визначали диско-дифузійним методом (наказ МОЗ України № 167 05.04.2007; EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)). Чутливість мікроорганізмів до рослинних препаратів та дезінфектантів визначали стандартним диско-дифузійним методом та методом дифузії в агар (діаметр диска або лунки 6 мм) (Rios, Recio 2005; Balouiri та ін., 2016).

У якості тест-культур використовували бактерії та мікроскопічні гриби American Type Culture Collection, USA: *Candida albicans* ATCC 885–653; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC ATCC 27853; клінічні ізоляти бактерій *S. aureus*, *K. rhinoscleromatis*, *H. alvei*, *E. coli*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та мікроскопічних грибів *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Glabrata*, ізольовані із ротової порожнини людей з генералізованим пародонтитом. Для досліджень використані ізоляти, що характеризувались множинною стійкістю до антибіотиків.

У дослідженні використані комерційні вітчизняні фітопрепарати: «Сангвіртрин» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир), настоянка шавлії (Vishpha, Львів), настоянка евкаліпту (ПАТ «Фітофарм», Артемівськ), «Хлорофіліпт» («Артеріум», Львів), настоянка м'яти (фармацевтичний завод «Віола», Запоріжжя) та ополіскувач для ротової порожнини «М'ята» (Herbaria, Hungaria). Ефірні олії наступних рослин: *Thymus vulgaris* L., *Rossmarinus officinalis* L., *Hyssopus officinalis* L., *Menta piperita* L.; *Salvia officinalis* L., *Coriandrum sativum* L., *Juniperus communis* L., *Pinus silvestris* L. and *Abies alba* L., виготовлені на комбінаті Calendula, Co (Nova Lubovna, Slovakia). Дезінфекта-

нти: «Декасан» («Юрія-Фарм», Київ, Україна), «Діоксидин» (ПАО «Фармак», Київ, Україна), «Хлоргексидин» (ПАТ «Монфарм», Монастирще, Україна), «Метронідазол» («Юрія-Фарм», Київ, Україна).

Антибіоплівкоутворюючу активність ефірної олії *Thymus vulgaris* вивчали у 96-лункових планшетах з використанням спектрофотометра Synergy HT (Biotek, USA).

**Результати та обговорення.** Дослідження показали, що ефірна олія *Thymus vulgaris* проявляла широкий спектр антимікробної активності на грам-позитивні, грамнегативні бактерії та мікроскопічні гриби. Найвищі зони затримки росту при застосуванні ефірної олії чабрецю реєстрували щодо клінічних та типових культур *S. aureus* та *C. albicans*. Встановлено помірну антимікробну активність ефірних олій *Hyssopus officinalis* L. і *Menta piperita* L. на *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli* та *C. albicans*. Ефірна олія розмарину проявляла помірну антимікробну дію на мікроскопічні гриби роду *Candida* та *E. faecalis*. Ефірна олія коріандру *Coriandrum sativum* L. була активна щодо *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, але не проявляла антимікозної активності. *Salvia officinalis* L. показала низьку антимікробну активність щодо мікроскопічних грибів роду *Candida*, в той час як олія *Abies alba* L. проявляла високий антимікотичний ефект. Не виявлено ефекту застосування ефірних олій щодо *Ps. aeruginosa*.

Встановлена висока антибіофільмоутворююча дія ефірної олії *Thymus vulgaris* на біоплівкоутворюючі штами *S. aureus*.

Із комерційних препаратів найвиразніша антимікробна активність виявлена у препараті «Сангвірітрин», при цьому високу антибактеріальну дію реєстрували на клінічні ізоляти *S. aureus*. Слід зазначити, що препарат проявляв антимікробний ефект стосовно екстраантибіотикостійкого ізоляту *K. rhinoscleromatis*, який був резистентним до всіх фітопрепаратів та дезінфектантів, включених в експеримент.

Встановлена висока антимікробна дія декасану на мультирезистентні штами, більше на грам-позитивні бактерії. Не виявлено антибактеріальної та антимікотичної дії метронідазолу на ізоляти, використані у дослідженні.

**Висновки.** Таким чином, дослідження показали виразну протимікробну активність ефірних олій *Thymus vulgaris* L., *Hyssopus officinalis* L., фітопрепарату «Сангвірітрин» та дезінфектанта «Декасан» щодо типових та клінічних ізолятів ротової порожнини людей з ознаками запального процесу, що обумовлює перспективність подальших досліджень з метою розробки засобів та способів корекції факультативної мікробіоти ротової порожнини з використанням рослинних препаратів та дезінфектантів.

**Ключові слова:** антимікробна активність, антибіотикорезистентні ізоляти, фітопрепарати, ефірні олії, дезінфектанти.

УДК 416.97-002.7:618.3-06-084:615.356

## Етіотропне лікування запальних захворювань сечостатевих органів

*С.К. Джораєва, Г.І. Мавров*

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

**Актуальність.** Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) – національна проблема України. За даними МОЗ, щорічно реєструють близько 400 тисяч нових випадків. Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) у жінок і придаткових статевих залоз у чоловіків (ПСЗ) є загрозливими ускладненнями ІПСШ. Однією з їх особливостей є утворення мікробних асоціацій, результатом чого стає взаємне посилення патогенної дії збудників та резистентність до терапії.

**Мета:** запропонувати ефективну схему антибактеріальної терапії ЗЗОМТ і ПСЗ при ІПСШ.

**Матеріали та методи.** У 65 пацієнтів, хворих на ІПСШ, проводилось дослідження резистентності виявлених патогенних бактерій до антибактеріальних препаратів диско-дифузійним методом. Також було проведено порівняльне проспективне дослідження ефективності геміфлоксацину та моксифлоксацину у 214 жінок із ЗЗОМТ. Ефективність визначали за позитивною динамікою клінічної картини та лабораторних показників.

**Результати та обговорення.** Встановлено високу чутливість збудників до групи фторхінолонів. Найменший відсоток (7,1%) резистентних штамів виявився до геміфлоксацину, що нижче ( $P < 0,001$ ), ніж до левофлоксацину (23,3%) і до ципрофлоксацину (37,5%). Основна група склала 110 пацієток, які отримували геміфлоксацин по 320 мг 1 раз на добу протягом 14 діб. Група порівняння склала 104 жінки, які приймали моксифлоксацин по 400 мг 1 раз на добу також протягом 14 діб. Для геміфлоксацину вона склала ( $97,0 \pm 1,6\%$ ), а для моксифлоксацину, відповідно, – ( $89,7 \pm 2,9\%$ ).

**Висновки.** Показано дещо вищу ефективність геміфлоксацину порівняно з моксифлоксацином ( $P = 0,026$ ) при лікуванні ЗЗОМТ та ПСЗ.

**Ключові слова:** інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання органів малого тазу, придаткові статеві залози, геміфлоксацин, моксифлоксацин.

УДК 616.2-022.6-002.1-053.4-085.33-035

## **Антибіотики при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей: аналіз проблеми**

***Т.В. Фролова, О.В. Атаманова, О.В. Кононенко, Н.Ф. Стенкова***

Харківський національний медичний університет, Україна

**Актуальність.** Доцільність застосування антибактеріальних препаратів сьогодні знаходиться у фокусі уваги лікарів практичної охорони здоров'я. На даний час наявна тенденція до необґрунтованого призначення антибіотиків (АБ), особливо в амбулаторній педіатричній практиці. Незважаючи на зусилля ВООЗ щодо розповсюдження інформації відносно потенційно небезпечних сторін антибіотикотерапії, триває практика надмірного призначення АБ в амбулаторних умовах. Це викликано як неможливістю цілодобового спостереження за пацієнтом, так і складністю діагностики тєї чи іншої патології, а іноді й наполегливістю батьків. Особливо актуально це у дитячому віці при гострих респіраторних інфекціях, які здебільшого є вірусними і не вимагають призначення АБ. Надмірне необґрунтоване призначення АБ призводить до розвитку стійкості у бактерій, наслідком чого є формування антибіотикорезистентності, підвищення вартості лікування, затяжний перебіг хвороби, більш тривале перебування пацієнтів у стаціонарі.

**Мета:** вивчення частоти призначення АБ пацієнтам дитячого віку з гострих респіраторними вірусними інфекціями лікарями первинної ланки.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 112 амбулаторних історій розвитку дітей віком від 3 до 6 років, які відвідують дитячі дошкільні заклади і, як правило, переносять 8–12 гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) на рік. Діагноз ГРВІ був встановлений на підставі характерних клінічних симптомів. У 35 (31,2%) дітей на тлі ГРВІ відзначалися скарги на біль у вусі, у 27 (24,1%) дітей встановлено діагноз гострого бронхіту. У 2 (1,8%) дітей ГРВІ перебігали на тлі вродженої вади серця, у 18 (16%) дітей в анамнезі – гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. Антибактеріальна терапія призначалася усім дітям з болем у вусі, у 20 (17,8%) випадках гострого бронхіту, у всіх випадках ГРВІ у дітей з вадою серця і 7 (6,2%) дітям з ураженням ЦНС в анамнезі. При цьому 58 (51,8%) дітям призначений антибіотик на 2–3-й день лихоманки.

**Результати та обговорення.** Результати аналізу показали, що антибіотикотерапія при неускладненій ГРВІ є досить частою (до половини всіх випадків). При цьому біль у вусі, не підтверджена іншими методами дослідження, зокрема отоскопією, не є показанням для призначення протимікробного препарату. Антибактеріальна терапія бронхітів, які в 90% випадків є вірусними, також без додаткових методів дослідження, без огляду дитини в динаміці, не є необхід-



ною. Компенсована вада серця та ураження ЦНС в анамнезі не є показаннями для призначення протимікробної терапії при звичайному перебігу ГРВІ.

**Висновки.** Таким чином, призначення АБ при ГРВІ має ґрунтуватися на засадах доказової медицини відповідно до сучасних протоколів ведення таких хворих. У комплексному вирішенні проблеми антибіотикорезистентності необхідними складовими є: санітарно-просвітницька робота серед населення щодо правильного застосування АБ, пропаганда вакцинації, підвищення рівня знань медичних працівників, заборона використання АБ з профілактичною метою і безрецептурного продажу АБ в аптечній мережі, а також реклами АБ у засобах масової інформації.

**Ключові слова:** діти, антибіотикорезистентність, гостра вірусна респіраторна інфекція, антибіотикотерапія.

УДК 577.181

## Поширення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів у природних водах

*М.В. Білкей, М.В. Кривцова*

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

**Актуальність.** Питна вода є одним із найважливіших природних ресурсів, необхідних для сталого розвитку людства (Lonergan, 2018). Проведені дослідження доводять появу нового фактору екологічного забруднення природних вод, яким виступають фармацевтичні препарати, передусім антибіотики (Ваquerо, 2008). Безумовно, концентрації антибіотичних речовин у природних водах знаходяться в мізерній кількості, однак можливі наслідки тривалого вживання ліків не можуть залишатися поза увагою (Huang та співавт., 2011). Одними з основних ланок циркуляції антибіотичних речовин є харчові продукти та вода (Kummerer, 2009; Phillips та співавт., 2004; Teuber, 1999). Проте наявність антибіотиків у харчових продуктах тваринного походження частіше піддається контролю, в той час як їх вміст у воді часто не перевіряється взагалі. А все тому, що механізм надходження антибіотиків у питну воду не є чимось прямим злочином, а нормальним явищем, яке проходить через харчовий ланцюг (Ji та співавт., 2010). Антибіотики з людськими відходами потрапляють до стічних вод, очищення яких не може забезпечити повне видалення антибіотичних речовин, таким чином вони переходять у поверхневі води, якими поповнюють ресурси питної води, що прямує до споживача (Хі та співавт., 2009). Наслідком такої циркуляції антибіотичних речовин у системі «навколишнє середовище — людина» є набуття резистентності бактеріями.

**Мета:** визначення антибіотикочутливості до штамів родини *Enterobacteriaceae*, виділених з поверхневих вод транскордонної річки Уж на ділянках з різним рівнем антропогенного навантаження, й проведення порівняльного аналізу антибіотикостійкості виділених мікроорганізмів з водойми та з клінічного матеріалу (кал, сеча) пацієнтів Ужгородського району та міста Ужгород.

**Матеріали та методи.** Бактеріологічний аналіз клінічного матеріалу проводився на базі міської санітарно-епідеміологічної станції міста Ужгорода. Накопичення результатів відбувалося в міру поступлення пацієнтів у літньо-осінній період 2017 року. Для мікробіологічного аналізу відбирали проби води у стерильні флакони, закриті ватно-марлевою пробкою, покритою зверху паперовим ковпачком. Визначали кількісний та якісний склад мікрофлори фільтраційним методом шляхом висіву на диференціально-діагностичне середовище Ендо (виробництво HiMedia). Ізольовані штами мікроорганізмів ідентифікували за морфологічними, культуральними, фізіологічними та біохімічними властивостями, застосовуючи класичні методи і схеми. Для визначення антибіотикочутливості застосовували диско-дифузійний метод Kirby-Bauer з використанням готових комерційних паперових дисків, імпрегнованих антибіотиками виробництва Фармактив та HiMedia. Оцінку результатів проводили відповідно до міжнародних стандартів NCCLS. Мікробіологічний аналіз поверхневих вод проводили на базі мікробіологічної лабораторії кафедри генетики фізіології рослин та мікробіології біологічного факультету УжНУ. Мікроорганізми природних вод річки, які зустрічалися найчастіше, тестували на чутливість до антибіотиків.

**Результати та обговорення.** У результаті досліджень встановлено, що найбільш антибіотикорезистентні штами були виділені на території, де розміщений Перечинський лісохімічний комбінат, разом зі стічними водами якого у водоймі накопичуються високі концентрації важких металів та органічних речовин (Bilkei, 2017). Наприклад, виділені штами *E. coli* проявляли стійкість до 76,7% антибіотиків групи  $\beta$ -лактамів, 63,7% – хінолонів, 84,5% – тетрациклінів та 67,5% – аміноглікозидів; штами *Klebsiella pneumoniae* були стійкими до 49,7%  $\beta$ -лактамів, 45,2% хінолонів та 70,4% тетрациклінів; *Edwardsiella tarda* проявляли стійкість до 50,7%  $\beta$ -лактамів, 42,5% хінолонів та 61,0% тетрациклінів.

Дані результати можуть свідчити про вплив як комунально-побутового, так і промислового забруднення на збільшення кількості антибіотикорезистентних форм.

Високий ступінь полірезистентності був притаманний і мікроорганізмам, виділеним з аграрної території, куди потрапляє значна кількість забруднюючих речовин з прилеглих сіл та обласного центру. Серед тих, що зустрічалися найчастіше, були штами *Citrobacter freundii*, що проявляли стійкість до 77,9%  $\beta$ -лактамів, 51,1% хінолонів, 68,3% аміноглікозидів та 87,2% тетрациклінів; штами *Proteus vulgaris* були стійкими до 67,7%  $\beta$ -лактамів, 41,4% хінолонів,

79% аміноглікозидів, 54,4% тетрациклінів. До того ж на даній ділянці виділено і штами *Salmonella enteritidis*, які виявилися стійкими до 71,4%  $\beta$ -лактамів, 53,0% хінолонів, 68,1% аміноглікозидів, 88,6% тетрациклінів.

Порівняно з клінічними штамами мікроорганізми природного походження проявляли значну резистентність до досліджуваних антибіотичних препаратів. Проте всі виділені штами мікроорганізмів були стійкими до однакового спектра антибіотиків, а саме до препаратів тетрацикліну першого і другого покоління (тетрациклін, доксицилін) та до напівсинтетичних амінопеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін).

**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать про безперервний обмін генів стійкості між навколишнім середовищем та людським організмом, що підвищує ризик розвитку мультирезистентних мікроорганізмів, які, у свою чергу, несуть загрозу людському здоров'ю.

**Ключові слова:** вода, мультирезистентні мікроорганізми, здоров'я людини.

УДК 616.24.002.5-085/2/.3-036.8

## **Аналіз новітніх рекомендацій ВООЗ з лікування мультирезистентного та рифампіцинрезистентного туберкульозу**

**С.Л. Матвєєва, О.С. Шевченко, О.О. Обихвіст, Є.В. Безега, К.О. Зуб, Е.О. Третьякова, М.О. Трофименко, Д.І. Воронова**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Актуальність.** Швидкість розповсюдження лікарсько-стійкого туберкульозу в світі перевершила найпохмуріші прогнози. У світі щорічно реєструється 480 000 нових випадків мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), тобто туберкульозу, стійкого до ізоніазиду та рифампіцину, і це крім 100 000 нових випадків туберкульозу, стійкого до рифампіцину (РифТБ), які вимагають лікування за режимом МРТБ. Мультирезистентний ТБ в Україні становить 47% серед нових випадків туберкульозу, а частка туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) – 27%, тобто кожен другий хворий резистентний до основних препаратів першого ряду ізоніазиду та рифампіцину, а кожен третій – до ізоніазиду та рифампіцину, а також до найбільш активних груп препаратів другого ряду. Успішне лікування МРТБ загалом у світі – 52,0%, в Україні – 46%.

**Мета дослідження:** аналіз новітніх рекомендацій ВООЗ щодо ключових змін у лікуванні МРТБ та РифТБ.

**Матеріали та методи.** Використана база даних, що містить понад 12 000 серій даних пацієнтів із 50 досліджень, що вивчають триваліші схеми хіміотерапії МРТБ, нові дані з 26 країн, включаючи дані про застосування скороченого режиму хіміотерапії в Африці та Азії і використання нового протитуберкульозного препарату бедаквіліну з бактерицидною та стерилізуючою дією у всьому світі. Також використано звідні результати фази III рандомізованого контрольованого дослідження деламаніду компанії Otsuka, отримані у 2017 р., попередня оцінка яких була проведена в рамках прискореного огляду в січні 2018 р., остаточні звідні результати першого етапу рандомізованого контрольованого дослідження STREAM Stage I 9-місячного скороченого режиму хіміотерапії МРТБ.

**Результати та обговорення.** Рекомендовані принципи лікування: перед початком лікування МРТБ хворі повинні пройти відповідне консультування для інформованого і колективного ухвалення рішень; інформаційні матеріали, призначені для пацієнтів, повинні відображати всі останні зміни; соціальна підтримка з метою забезпечення прихильності лікуванню; активний моніторинг і управління безпекою протитуберкульозних препаратів. До основних змін у переліку препаратів належить їх перегрупування за трьома категоріями на підставі останніх даних про співвідношення їх ефективності і безпеки — група А: препарати, використовувані у першочерговому порядку (левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін, лінезолід); група В: препарати, що включаються в режим у другу чергу (клофазимін, циклосерин/теризидон); група С: препарати, що додаються в результаті неможливості використання препаратів з груп А і В (етамбутол, деламанід, піразинамід, лінезолід, імепенем-циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, парааміносаліцилова кислота. Режим складається шляхом послідовного включення препарату згори до низу з трьох груп — від А до С. Окрім оцінки співвідношення ефективності і шкоди, вибір також визначається: перевагою пероральних препаратів порівняно з ін'єкційними; результатами тестування медикаментозної чутливості, переносимістю препарату і потенційними взаємодіями між ліками. Результати дослідження STREAM продемонстрували схожий показник успішного лікування хворих за скороченими та тривалішими режимами хіміотерапії МРТБ відповідно до попередніх рекомендацій ВООЗ. У дослідженнях обсервації коротші режими хіміотерапії МРТБ, аналогічні тим, що вивчалися в рамках 1-ої стадії дослідження STREAM, показали в цілому порівнянню з тривалішими режимами вірогідність успішного результату лікування при нижчому ризику переривання лікування. Проте застосування коротших режимів хіміотерапії асоціювалося з вищим ризиком невдачі лікування і розвитку рецидиву порівняно з тривалішими режимами. Є недостатньо даних про ефективність скорочених режимів хіміотерапії МРТБ (наприклад, при заміні ін'єк-

ційного препарату на бедаквілін і лінезолід або заміні моксифлоксацину на левофлоксацин). При використанні стандартизованого скороченого режиму хіміотерапії МРТБ потрібно: замінити канаміцин на амікацин у складі скороченого режиму хіміотерапії; посилити моніторинг і контроль безпеки з метою швидкого переключення пацієнтів на нові триваліші режими за появи перших ознак відсутності відповіді, проявів ототоксичності або розвитку лікарської непереносимості. Рішення про початок лікування вперше виявлених хворих МРТБ за стандартизованим скороченим режимом повинне прийматися з урахуванням: відсутність стійкості збудника до препарату або підозра на неефективність препарату; прийом у минулому протитуберкульозних препаратів другого ряду, що входять у режим хіміотерапії, впродовж більше місяця; непереносимість будь-якого з препаратів або ризик розвитку токсичності; вагітність; дисемінований ТБ, туберкульозний менінгіт або ТБ центральної нервової системи; наявність будь-якої форми позалегеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Висновки.** Впровадження стратегії ВООЗ до 2025 року повинне призвести до охоплення лікуванням >90% від усіх зареєстрованих протягом року; успіху лікування >90%; діагностованих швидкими тест-системами >90%; частка хворих, які отримували режими хіміотерапії з включенням нових препаратів, >90%.

**Ключові слова:** мультирезистентний та рифампіцинрезистентний туберкульоз; режими хіміотерапії, протитуберкульозні препарати.

УДК 616.9-036.22-084

## Антибіотикопрофілактика кашлюка

*Н.О. Іванченко*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

**Актуальність.** За підсумками 2017 року захворюваність на кашлюк у Львівській області удвічі перевищує середньоукраїнський показник. В Україні, за даними офіційної статистики, впродовж 2017 року зареєстровано 2480 випадків з інтенсивним показником 5,82 на 100 тисяч населення; водночас у Львівській області захворіло 317 осіб (12,55). Випадки захворювання відмічались серед усіх вікових груп. Згідно з рекомендаціями Американського центру з контролю за інфекційними захворюваннями (CDC), Британського медичного журналу (BMJ), антибіотикопрофілактика кашлюка серед контактних є ефективним засобом зниження кількості захворювань.

**Метою** даної роботи було встановити ефективність антибіотикопрофілактики кашлюка препаратом «Кларитроміцин».

**Матеріали та методи.** Проведений огляд літератури з питань антибіотико-профілактики кашлюка та формування антибіотикорезистентності. З використанням описових та статистичних методів проаналізовано ефективність антибіотико-профілактики у вогнищах кашлюка.

**Результати та обговорення.** Із числа 317 захворілих на кашлюк у 2017 році, 121 (38,17%) відмічав контакт з хворими на дане захворювання до початку хвороби. Жоден з тих, хто захворів, не приймав з профілактичною метою антибіотики з групи макролідів відповідно до рекомендацій CDC. Із числа хворих на кашлюк у 2017 році було троє вагітних, джерелом інфекції для яких стали старші діти, що хворіли на кашлюк. Антибіотико-профілактика в даних осіб не проводилась. Питання хіміо-профілактики кашлюка у вагітних є важливим, оскільки новонароджена дитина не захищена від кашлюка. Під час випадку захворювання на кашлюк невакцинованої дитини в дитячому будинку антибіотико-профілактика була проведена 16 дорослим особам із числа найближчого контакту впродовж 7 днів з використанням препарату «Кларитроміцин». Усі контактні діти з дитячого будинку були вакциновані згідно з віком. Упродовж інкубаційного періоду не було зареєстровано випадків захворювання на кашлюк у даному осередку. Оскільки за останні п'ять років культура *Bordetella pertussis* бактеріологічним методом дослідження у Львівській області не виявлялась, визначити чутливість до антибіотиків було неможливо. За даними літератури, для антибіотико-профілактики кашлюка слід використовувати азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин (у вагітних), ко-тримоксазол.

**Висновки.** В Україні існує необхідність вивчення питання чутливості до антибіотиків *Bordetella pertussis*. Застосування антибіотико-профілактики серед контактних з хворими на кашлюк, особливо невакцинованих, є ефективним методом профілактики захворювання.

**Ключові слова:** кашлюк, антибіотико-профілактика.

УДК 616.24-002.5-08

## **Аналіз мультирезистентності мікобактерій у хворих на легеневий туберкульоз у Закарпатській області за 2015–2018 роки**

**А.А. Раммаль, В.П. Маркович**

Ужгородський національний університет, Україна

**Актуальність.** Питання протидії туберкульозу в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і

соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Поява нових форм захворювання, висока поширеність збудників із множинною медикаментозною стійкістю та значний за чисельністю контингент хворих у місцях позбавлення волі сприяли тому, що проблема туберкульозу набула масштабів надзвичайної ситуації у Європейському регіоні. На Закарпатті спостерігається значне збільшення захворюваності протягом п'яти років, і проблема мультирезистентності є основною в питанні лікування.

**Мета:** провести аналіз спектра резистентності *Mycobacterium tuberculosis* у хворих на легеневий туберкульоз та бактеріоносіїв.

**Матеріали та методи.** Біоматеріал досліджували молекулярно-генетичним методом за допомогою системи Gene Xpert MTB/RIF на виявлення ДНК мікобактерій туберкульозу в матеріалі та їх стійкості до рифампіцину (мутація гена *rpoB*) та бактеріологічно посівом на бульйон Мідлбука та агар Левинштейна—Єнсена за допомогою автоматичного аналізатора VASTEC MGIT 960 із постановкою тесту медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I та II ряду.

**Результати та обговорення.** З 2015 року в області зареєстровано 1084 випадки легеневого туберкульозу 1–3 категорії, з них: нові випадки – 716, рецидиви – 92, інші випадки повторного лікування (невдача та лікування після перерви, інші) – 276 випадків.

При обстеженні біоматеріалу хворих молекулярно-генетичними та бактеріологічними методами бактеріовиділення встановлено у 74,7% серед нових випадків, 91,3% рецидивів туберкульозу та 85,5% випадків повторного лікування (оптимальний рівень за ВООЗ – 70%).

Тестом медикаментозної резистентності охоплено 86,9% бактеріоносіїв серед нових випадків, 94,9% бактеріоносіїв із рецидивів ТБ та 81,3% з інших випадків повторного лікування.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що загальна первинна резистентність *Mycobacterium tuberculosis* серед бактеріоносіїв із новими випадками легеневого туберкульозу становила 40,5%; вторинна резистентність у раніше лікованих (рецидиви та інші) становила 68,7%. За спектром резистентності *Mycobacterium tuberculosis* у хворих на легеневий туберкульоз виявлено наступний розподіл. Монорезистентність: нові випадки – 10,4%, у раніше лікованих – 4,3%; полірезистентність (ПРТБ): нові випадки – 9,7%, раніше ліковані – 4,8%; рифампіцинрезистентний ТБ (РифТБ): нові випадки – 4,5%, раніше ліковані – 12,6%; мультирезистентність: нові випадки 15,5%, раніше ліковані – 51,3%.

При постановці тесту медикаментозної резистентності *Mycobacterium tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів II ряду у випадках із підтвердженою мультирезистентністю та стійкістю до рифампіцину за даними

молекулярно-генетичного дослідження виявлено 33 особи з розширеною медикаментозною резистентністю: серед нових випадків — 1,8%, серед раніше лікованих — 10,9%.

**Висновки.** Основним завданням сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, що має клінічне та епідеміологічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції та запобігає її поширенню. Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробки нових методів лікування та режимів хіміотерапії, що дозволить у процесі лікування запобігти розвитку клінічної резистентності мікобактерій.

**Ключові слова:** туберкульоз, мультирезистентність, молекулярно-генетичне дослідження.

УДК 614.446.33

## Сучасні аспекти мікробіологічного моніторингу

*І. Андрєєва, М. Андрєєв, Т. Уралбаєва, О. Власов*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

**Актуальність.** Стійкість до антибіотиків входить до п'ятірки найбільш проблемних питань, яким міжнародна медична спільнота приділяє особливу увагу. Одним із заходів, спрямованих на поліпшення системи нагляду за антибіотикорезистентністю, є впровадження в роботу закладів охорони здоров'я мікробіологічного моніторингу, який є невід'ємною складовою системи інфекційного контролю й дозволяє стежити за циркуляцією збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, змінами в їх структурі, тенденціями розвитку стійкості до антимікробних препаратів.

**Мета:** впровадження в роботу Дніпропетровського спеціалізованого клінічного медичного центру матері та дитини імені Руднева мікробіологічного моніторингу та дослідження антибіотикорезистентності циркулюючих мікроорганізмів.

**Матеріали та методи.** Збір інформації та аналіз даних про збудників та їх антибіотикорезистентність здійснювалися з використанням комп'ютерної програми WHONET, розробленої і запропонованої ВООЗ. Проведення досліджень дало можливість отримати дані про мікрофлору, що є провідною в стаціонарі (відділеннях стаціонару, в однорідній групі хворих), і про кількість виділених асоціацій. Дослідження проводились протягом 2011–2017 рр., була сформована електронна база даних про структуру мікрофлори, яка циркулює



вала в центрі, та характер її чутливості/резистентності до антимікробних препаратів. Загалом база даних включає інформацію про 9654 штами мікроорганізмів. Для аналізу даних також було використане розроблене програмне забезпечення у середовищі MATLAB.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що виділені штами належали до широкого спектра мікроорганізмів. Найчастіше з біологічного матеріалу виділялися *K. pneumoniae* (2% – 44%), *E. coli* (1% – 20%), *S. aureus* (1% – 18%), *Candida spp.* (0% – 16%), *S. epidermidis* (1% – 16%), *E. cloacae* (2% – 12%), *P. aeruginosa* (1% – 11%), *S. haemolyticus* (1% – 7%), *Acinetobacter spp.* (2% – 7%), *E. aerogenes* (1% – 5%). Виділення інших мікроорганізмів було нерегулярним і його частота коливалася від 0% до 10%. Надалі для виявлення шляхів передачі збудників УПМ було використано спеціально розроблене програмне забезпечення у середовищі MATLAB, що надало можливість із застосуванням двомірного аналізу відстежувати частоту виявлення конкретних мікроорганізмів із біологічного матеріалу. Вивчення чутливості показало, що досліджувані штами бактерій були резистентними, у середньому, до 66,7% антибіотиків. Зокрема стійкість до ампіциліну, цефтріаксону, цефтазидиму та гентаміцину залишалась високою й досягала 100%. Після адміністративного рішення про заборону використання зазначених препаратів у динаміці спостерігалась тенденція до появи чутливості циркулюючих штамів мікроорганізмів до антибіотиків.

Пріоритетними напрямками подальшого впровадження й розвитку системи інфекційного контролю повинні бути наступні:

- Розробка раціональної стратегії і тактики використання антибактеріальних препаратів на основі мікробіологічних досліджень має стати основою для визначення політики застосування антибіотиків і надалі побудови формулярної системи лікарського забезпечення.
- Актуальним завданням є створення єдиної системи нагляду за антибіотикорезистентністю мікроорганізмів, виділених у стаціонарах, шляхом оперативного обміну епідеміологічно важливою інформацією між стаціонарами й лабораторіями.

**Висновки.** Використання у практичній діяльності мікробіологічного моніторингу за допомогою комп'ютерної програми WHONET дозволило впровадити в роботу закладу додаткові заходи адміністративного контролю:

- дотримання політики застосування антибіотиків – можливість призначати антибіотики не тільки після визначення чутливості до лікарського препарату мікроорганізму, виділеного з біологічного матеріалу конкретного пацієнта, але й на підставі моніторингу та аналізу раніше отриманих результатів бактеріологічних досліджень та визначення антибіотикорезистентності;
- дотримання протоколів, що дозволяють швидко виявляти, ізолювати й проводити лікування пацієнтів, інфікованих резистентними до антибіо-

тиків штамми бактерій, що у свою чергу буде сприяти запобіганню поширенню інфекцій у стаціонарі;

- впровадження системи, що дозволяє проводити моніторинг використання антибіотиків (вибір препарату, дози, шляхи введення, періодичності, кількості курсів), оцінювати його результати та на їх основі створювати відповідні рекомендації, а також концентрувати ресурси на ці цілі;
- виконання заходів інфекційного контролю у випадках розвитку інфекцій, викликаних полірезистентними штамми бактерій, і дотримання загальних принципів інфекційного контролю;
- запропонований підхід стеження за умовно-патогенними мікроорганізмами, що циркулюють серед новонароджених, у динаміці їх перебування в стаціонарі дозволяє відстежувати шляхи розповсюдження мікроорганізмів, що є підставою для оперативної розробки бар'єрів та відповідних протиепідемічних заходів у кожній конкретній ситуації. Розробка обґрунтованих заходів є ефективним методом профілактики гнійно-септичних захворювань.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, мікробіологічний моніторинг, WHONET.

УДК 616-002.3-089-053.2-035.17

## **Лікарська стійкість збудників гнійно-запальних захворювань у дітей та шляхи її подолання**

**В.Б. Давиденко, М.М. Мішина, Н.В. Рой, Ю.В. Пащенко**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Актуальність.** Сучасним патогенним мікроорганізмам притаманна виражена лікарська стійкість до протимікробних засобів, яка суттєво знижує ефективність лікування гнійно-запальних захворювань у дітей. Вона, зокрема, представлена біоплівкоутворенням і захистом різноманітних факторів агресії. У зв'язку з цим необхідні подальші наукові дослідження щодо подолання лікарської стійкості та підвищення ефективності протимікробної терапії.

**Мета:** дослідити в експерименті добові біоритми патогенних мікробів стосовно їхньої кореляції з уведенням протимікробних засобів.

**Матеріали та методи.** Добові біоритми патогенних мікробів, узятих у хворих на деструктивну пневмонію дітей, досліджені на прикладах біоритмів *St. aureus* та *E. coli*. Досліджена добова динаміка таких факторів агресії, як біоплівкоутворення, ДНК-азна активність культур, лецитиназна активність, про-

теолітична та плазмокоагулазна активність, гіалуронідазна активність, добова динаміка тейхоєвих кислот.

**Результати та обговорення.** Нашими експериментально-клінічними дослідженнями встановлений корелятивний зв'язок між призначеннями протимікробних засобів і ступенем коливання досліджених факторів агресії протягом доби. Зафіксовано періоди підвищення та зниження рівнів лікарської стійкості.

Отримані результати наукових досліджень дозволили запропонувати нову концепцію протимікробної терапії (патент України на винахід №116487, 26.03.2018). Вона полягає у періодичній зміні часу введення протимікробних засобів протягом доби з таким розрахунком, щоб найвища їх концентрація у плазмі крові хворого збігалася в часі з мінімальною продукцією мікроорганізмами факторів агресії, коли проявляється максимальна їхня чутливість до протимікробних засобів.

**Висновки:**

1. Патогенні мікроби проявляють свою резистентність по відношенню до протимікробних засобів, продукуючи біоплівки та інші фактори агресії.

2. Встановлені добові біоритми формування факторів агресії з періодами високого та низького рівнів агресії.

3. Одержані результати лягли в основу рекомендацій щодо зміни часу введення протимікробних засобів протягом доби з метою ефективного подолання лікарської стійкості патогенних мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних захворювань у дітей.

**Ключові слова:** патогенні мікроби, лікарська стійкість, добові біоритми.

УДК 616.617-022.6/7:616.015.8:615.33]-085

## **Подолання антибіотикорезистентності нозокоміальної мікрофлори в урологічному стаціонарі**

**Я.В. Саричев, Г.Л. Пустовойт, Р.Б. Савченко**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

**Актуальність.** Антибіотикорезистентність в урологічному стаціонарі залишається невирішеною проблемою.

**Мета:** оцінити динаміку місцевого мікробного ландшафту для забезпечення раціональної емпіричної антибактеріальної терапії ускладненої інфекції сечовивідних шляхів (уІСШ).

**Матеріали та методи.** Вибірка складалася із 370 пацієнтів. Проведено порівняльний аналіз мікрофлори, виділеної із сечі і сечових дренажів. У 237 (64,1%) пацієнтів уІСШ були пов'язані з уролітіазом, у 47 (12,7%) – з інфравезикальною обструкцією, у 39 (10,5) – з аномаліями сечостатевої системи, у 32 (8,6%) – з діабетом і у 15 (4,1%) – з вагітністю.

**Результати та обговорення.** У пацієнтів групи I (2014–2015 рр.) у мікробному ландшафті превалювали *E. coli* (35%), *Kl. pneumoniae* (18%) і *Proteus spp.* (13%), менша частка належала *Enterococcus fecalis* і *Ps. aeruginosa*. Протягом наступних двох років у пацієнтів II групи (2016–2017 рр.) спостерігалось збільшення питомої ваги *Enterococcus fecalis* (32%) і зниження ролі *E. coli* (15%) у патогенезі уІСШ, частка *Kl. pneumoniae* майже не змінилася (17%).

**Висновки.** При емпіричній терапії головна роль належить захищеним цефалоспоринам, аміноглікозидам, фосфоміцину і нітрофурантоїну. Цефалоспорини III покоління і фторхінолони не рекомендуються для стартової терапії через катастрофічне зростання резистентності.

**Ключові слова:** нозокоміальні інфекції, антибіотикорезистентність, емпірична терапія.

УДК 615.33.015

## Застосування фармакокінетично/фармакодинамічної моделі для розрахунку режиму введення антибіотика

<sup>1</sup>М.В. Хайтович, <sup>2</sup>Л.О. Рощенко, <sup>2</sup>А.А. Францішко,  
<sup>1</sup>В.О. Половинка, <sup>1</sup>І.О. Афанасьєва

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

**Актуальність.** Нераціональна антибіотикотерапія може бути причиною неефективності лікування, розвитку антибіотикорезистентності та побічних ефектів, збільшення витрат на лікування тощо. І якщо в первинній ланці охорони здоров'я вибір антибіотика здійснюється переважно емпірично, то у випадку госпітальної інфекції – з урахуванням чутливості патогенної мікрофлори. «Золотим стандартом» оцінки активності антибіотика у пацієнта є визначення його мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), тобто такої його концентрації у живильному середовищі, за якої відсутні ознаки розмноження виділеного патогенного штаму.

Як і інші лікарські засоби, антибіотики характеризуються фармакокінетичними (ФК) і фармакодинамічними (ФД) параметрами. При застосуванні моделі ФК/ФД антибактеріальні препарати поділяються на три групи. При цьому використовують такі параметри ФК антибіотика, як площа під фармакокінетичною кривою (AUC), що вказує на кількість лікарської речовини в крові; величина максимальної концентрації у крові (C<sub>max</sub>); період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>). До першої групи належать аміноглікозиди, даптоміцин, метронідазол, кетоліди. Вони виявляють залежну від концентрації бактерицидну дію і характеризуються тривалим постантибіотичним ефектом (ПАЕ), оскільки після впливу антибіотика уповільнюється швидкість росту мікроорганізмів, а також вони стають більш чутливими до антибактеріальної активності фагоцитів. Так, при застосуванні гентаміцину досягнення співвідношення C<sub>max</sub>/МІК 8:1 проти грамнегативних мікроорганізмів дозволяє отримати позитивний результат, тому його варто призначати в дозі 5–7 мг/кг кожні 24 год, при цьому вдається уникнути токсичності, оскільки зменшується тривалість перебування антибіотика в крові.

До другої групи належать бета-лактамі антибіотики, яким притаманна залежна від часу бактерицидна дія і мінімальний (крім карбапенемів) ПАЕ. Більш часте застосування подовжує час (оптимально — 40–50% від тривалості інтервалу дозування), коли концентрація антибіотика в крові залишається вищою, ніж МІК. Тому доцільно зменшувати інтервали в прийомі препарату, залишивши звичайну добову дозу, або призначати препарати із тривалим T<sub>1/2</sub> (так, у цефтріаксону він у середньому 7 год).

До третьої групи належать бактеріостатичні препарати (азитроміцин, кліндаміцин, тетрациклін, тайгециклін і лінезолід), а також ванкоміцин і фторхінолони. Для досягнення клінічних результатів важливо забезпечити співвідношення AUC/МІК за добу в межах 25–30 для грампозитивних і 100–125 для грамнегативних мікроорганізмів.

Для визначення чутливості флори до антибіотиків у конкретного пацієнта порівнюють значення МІК, отримані за результатами мікробіологічного дослідження пацієнта, з граничними значеннями МІК, розробленими Європейським комітетом з антибіотикочутливості (брекпойнтами). Якщо МІК у пацієнта менше брекпойнтів МІК, мікроорганізм чутливий до даного антибіотика.

У випадку, якщо треба зробити вибір (з урахуванням відповідних клінічних протоколів) між двома або більше антибіотиками, до яких чутливий даний мікроорганізм, перевагу слід надати тому з них, значення МІК якого у пацієнта відрізняється від брекпойнту МІК на більшу кількість розведень.

Розглянемо такий клінічний випадок. У пацієнта віком 28 років із сепсисом та рановим ушкодженням з рани виділено культуру *Ps. aureginosa*, чутливу до ципрофлоксацину і меропенему з МІК 0,25 мг/л, імпіпенему та гентаміцину з

МІК 1 мг/л, цефепіму з МІК 2 мг/л, амікацину і цефтазидиму з МІК 4 мг/л. За даними міжнародних брекпойнтів, чутливість до ципрофлоксацину зберігається при  $\text{МІК} \leq 0,5$  мг/л, до меропенему – при  $\text{МІК} \leq 2,0$  мг/л, до іміпенему та гентаміцину при  $\text{МІК} \leq 4$  мг/л, цефепіму, амікацину і цефтазидиму – при  $\text{МІК} \leq 8$  мг/л. Отже, чутливість до ципрофлоксацину, амікацину та цефтазидиму у пацієнта лише на 1 розведення менша, ніж брекпойнту МІК, до іміпенему, гентаміцину та цефепіму – на 2, тоді як до меропенему – на 3 розведення менше. З метою оптимізації антибіотикотерапії доцільно призначити гентаміцин 5–7 мг/кг 1 раз на добу або цефепім 1,0 г кожні 8 год, або іміпенем 1,0 г кожні 6 год, або меропенем 1,0 г кожні 8 год. Розглядаючи це питання з позицій фармакоекономіки, слід зазначити, що одна доба антибіотикотерапії пацієнта може обходитись у 2600 грн або 10 грн при застосуванні відповідно іміпенему чи гентаміцину сульфату.

**Висновки.** Застосування моделі ФК/ФД дозволяє персоналізувати антибіотикотерапію, підвищити її ефективність і безпечність.

**Ключові слова:** антибіотики, фармакокінетика, фармакодинаміка.

УДК 615.281.9:615.015.8: [617-001+617.3]

## Антибіотикорезистентність у сучасній травматології та ортопедії

*О.Б. Лютко*

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

**Актуальність.** Здобутки галузі травматології та ортопедії, як і всієї хірургії, перебувають у стані постійного розвитку: щодня фахівцям доводиться вирішувати питання, що стосуються вимог, які ставляться до команди, яка знаходиться в операційній. Зростання кількості інфекційних ускладнень у сучасній ортопедії, наповненій оперативними втручаннями, пояснює актуальність проблеми антибіотикорезистентності у цій галузі. Застосування антибіотиків у таких випадках є обов'язковим елементом комплексного лікування і зазвичай виконується за існуючими стандартними алгоритмами – відповідними нормативними документами і протоколами.

Досвід створення протоколів антибактеріальної терапії у багатопрофільному стаціонарі підказує клініцистам, що на практиці необхідна оптимізація застосування антибіотиків з урахуванням не тільки міжнародних та національних рекомендацій, але й на основі локальних даних про структуру збудників інфекцій та їх антибіотикорезистентність.

**Метою** роботи було з'ясувати особливості мікрофлори у хворих з інфекційними ускладненнями травматолого-ортопедичного профілю та її антибіотикорезистентність.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати мікробіологічних досліджень у 432 хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу кісток нижньої та верхньої кінцівок, госпіталізованих у клініку кістково-гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМНУ» за 2005 по 2018 роки. Культуральне дослідження клінічного матеріалу виконували відповідно до чинних методичних рекомендацій та згідно з вимогами EUCAST (2017).

**Результати та обговорення.** Результати моніторингу, що проводиться в лабораторії мікробіології понад 20 років, показали, що у кожного 4-го хворого з гематогенним та 3-го з післятравматичним остеомієлітом одночасно чи послідовно виділяються 2–3 і більше мікроорганізмів. У кожного 10-го мікроорганізми з матеріалу виділити не вдається. Постає питання: на який конкретно мікроб орієнтувати антибіотикотерапію, щоб вона була такою відповідною?

Перехід лабораторії мікробіології на технологію та інтерпретацію тестів чутливості за Європейським стандартом дозволив виявити більшу частку метицилінрезистентних, кліндамідинрезистентних стафілококів (у 2 рази), стафілококів зі зниженою чутливістю до ванкоміцину (у 3 рази) та тейкопланіну. Аналіз резистентності грамнегативних бактерій показав, що 80,0% штамів ентеробактерій мали БЛРС, тобто знижену чутливість до трьох цефалоспоринових III покоління. 48,3% виділених штамів *P. aeruginosa* були резистентними до карбапенемів, а 15,5% продукували карбапенемазу, роблячи, таким чином, 63,8% штамів нечутливими до карбапенемів у процесі лікування.

Таким чином, найбільше клінічне значення мав розвиток резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків. До не $\beta$ -лактамних антибіотиків встановлено також різної швидкості клінічно важливу набуту резистентність хромосомної чи плазмідної природи.

**Висновки.** Отримані в процесі роботи результати розкривають складність перебігу інфекційного ускладнення і призначення адекватної антибіотикотерапії з урахуванням імовірності виникнення антибіотикорезистентних штамів та визначають її спрямованість. Отримана інформація, разом з результатами інших мікробіологічних моніторингів, дозволяє запропонувати адміністраціям лікувальних закладів обґрунтовувати критерії формування списків закупівель необхідних антибактеріальних засобів для профілактики виникнення та усунення розвитку інфекційних ускладнень при лікуванні переломів кісток.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, інфекційні ускладнення, травматологія та ортопедія, мікробіологічні дослідження.

УДК 615.015.8+615.33:616.98+619

## Моніторинг внутрішньолікарняних інфекцій для попередження антибіотикорезистентності

**А.А. Мачужак**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

**Актуальність.** Актуальною проблемою охорони здоров'я є розробка шляхів боротьби з антибіотикорезистентністю. Протягом останніх двох десятиріч були модифіковані клінічні підходи до лікування інфекцій, розроблені принципи системи антимікробного контролю для прийняття клінічних рішень й посилення колективних дій щодо рішення відповідних медичних проблем.

**Мета** даної роботи — проаналізувати результати мікробіологічного моніторингу поширеності проблемних (мультирезистентних) збудників внутрішньолікарняних інфекцій та їх чутливості до антибактеріальних препаратів у відділеннях інтенсивної терапії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова».

**Матеріали та методи.** Вивчали результати посівів мазків і змивів мокротиння з трахеостомічної канюлі, а також мазків ран шкіри та м'яких тканин, отриманих протягом 2017 року. Обробку даних проводили із використанням комп'ютерної програми WHONET 5.6, що сприяє створенню й регулярному оновленню мікробіологічного паспорту відділень.

**Результати та обговорення.** На підставі отриманих даних, найбільш частими та проблемними збудниками у ВІТ політрауми є грамнегативні мікроорганізми, з них *Pseudomonas aeruginosa* — 31%, *Acinetobacter baumannii* — 29%, *Klebsiella pneumoniae* — 28%. Вони були найбільш чутливими до: Colistin — 84,2%, Imepenem/Cilastatin — 50%, Cefoperazone/Sulbactam — 37%. Іншою проблемною групою мікроорганізмів є грампозитивні: *Staphylococcus haemolyticus* — 35%, *Enterococcus faecalis* — 22%, *Staphylococcus epidermidis* — 16%, які найбільш чутливі до Linezolid — 100%, Vancomycin — 91,7%. Слід зазначити, що за даними баклабораторії проблемна мікрофлора у хворих у ВІТ політрауми переважно була резистентною або малочутливою до терапії аміноглікозидами, фторхінолонами, цефалоспоринами.

Найбільш поширеними грамнегативними збудниками ВІТ №1 виявились: *Pseudomonas aeruginosa* — 31%, *Acinetobacter baumannii* — 26%, *Klebsiella pneumoniae* — 26%, які чутливі до Colistin — 100%, Ampicillin — 50%, Amoxicillin/Clavulanat — 50%. Серед грампозитивних мікроорганізмів переважали *Enterococcus faecalis* — 28%, *Staphylococcus epidermidis* — 19%, *Staphylococcus haemolyticus* — 17%, які були найбільш чутливими до Doxycycline — 100%, Vancomycin — 90,3%, Linezolid — 87,5%. Мікрофлора у ВІТ №1 резистентна або малочутлива до цефалоспоринів, фторхінолонів.



У ВІТ №2 виявлено найбільше грамнегативних мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae* – 39%, *Acinetobacter baumannii* – 24%, *Pseudomonas aeruginosa* – 21%, які чутливі до Colistin – 100%, Cefoperazone/Sulbactam – 50%. Представники грамполозитивних збудників: *Corynebacterium xerosis* – 19%, *Staphylococcus epidermidis* – 19%, *Staphylococcus haemolyticus* – 19%, вони виявили найбільшу чутливість до Vancomycin – 62,5%, Gatifloxacin – 50%, Erythromycin – 50%. Проблемна мікрофлора хворих ВІТ №2 була резистентною до цефалоспоринів.

Найчастішими проблемними збудниками у ВІТ для хворих з гнійно-септичною патологією були грамнегативні мікроорганізми, з них *Klebsiella pneumoniae* – 34%, *Acinetobacter baumannii* – 25%, *Pseudomonas aeruginosa* – 23%. Найбільш чутливими до них є: Colistin – 100%, Gentamicin – 100%, Ciprofloxacin – 66,7%. Серед грамполозитивних мікроорганізмів переважають *Enterococcus faecalis* – 38%, *Staphylococcus aureus* – 28%, *Staphylococcus haemolyticus* – 13%, які найбільш чутливі до Linezolid – 100%, Ciprofloxacin – 100%. Проблемна мікрофлора у хворих ВІТ для хворих із гнійно-септичною патологією здебільшого була резистентною або малочутливою до терапії цефалоспоринами та інгібіторами бета-лактамаз.

**Висновки.** Необхідна адаптація рекомендацій (протоколів) з лікування інфекцій для кожного окремого відділення, з урахуванням локального мікробіологічного паспорту. Бактеріальний моніторинг є ключовим для попередження зростання стійкості мікроорганізмів до антибіотиків.

**Ключові слова:** внутрішньолікарняні інфекції, антибіотикорезистентність, грамполозитивні мікроорганізми, грамнегативні мікроорганізми, бактеріальний моніторинг.

УДК 579.22:576.52.001

## **Дослідження адгезивних властивостей антибіотикорезистентних штамів *P. aeruginosa*, *S. aureus* і *C. albicans*, виділених з інфікованих хірургічних ран**

**Н.М Семенко<sup>1</sup>, Д.О. Степанський<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

**Актуальність.** Проблема внутрішньолікарняної інфекції у відділеннях хірургічного профілю є нагальною: навіть мініінвазивні втручання створюють

потенційний ризик інфікування операційної рани. Відділення, у яких проводиться лікування пацієнтів гнійно-септичного профілю, — це постійний осередок піогенної інфекції, навіть за умови повного дотримання норм інфекційного контролю.

Госпітальні штами мікроорганізмів володіють резистентністю до антибіотиків та високою патогенністю порівняно з позагоспітальними штамми. Одним із факторів патогенності є адгезія. Резистентні до антибіотиків організми більш здатні до адгезії порівняно з нестійкими штамми. Таким чином, дослідження адгезивних властивостей мікроорганізмів в умовах лабораторії дозволяє максимально об'єктивно оцінити патогенний потенціал кожного конкретного виду чи штаму мікроорганізмів та спрогнозувати особливості епідемічної поведінки збудника в умовах лікарняного відділення.

**Мета:** 1) вивчити спектр збудників ранової інфекції у пацієнтів хірургічного профілю; 2) порівняти показники рівня адгезії виділених госпітальних ізолятів та музейних культур.

**Матеріали та методи.** Для проведення дослідження було здійснено забір матеріалу з інфікованих ран 26 пацієнтів відділення гнійно-септичної реанімації Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені Мечникова. Була проведена ідентифікація виділених збудників до виду шляхом дослідження їх культуральних властивостей.

Визначення рівня адгезії проводилося за методикою Бріліса. У її основі — адгезія досліджуваних мікроорганізмів на відмитих у фосфатному буфері еритроцитах людини.

Обчислення кількісних показників адгезії проводилося шляхом визначення наступних величин:

1. Середній показник адгезії (СПА) — середня кількість мікроорганізмів, що адгезуються на одному еритроциті. Адгезія відсутня — 0–1; низька — 1–2; середня — 2–4; висока — >4.

2. Коефіцієнт участі еритроцитів у адгезії (К) — відсоток еритроцитів, які взяли участь в адгезії.

3. Індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) — середня кількість м/о на одному еритроциті, що взяв участь у адгезії.

Порівняння отриманих результатів проводилося між госпітальними ізолятами і музейними культурами, ізолятами різних збудників, між ізолятами одного виду.

**Результати та обговорення.** Високоадгезивні властивості мали ізоляти *P. aeruginosa*, чутливі до меропенему (ІАМ=6,47) та до цефалексиму (ІАМ=4,23). Музейний штам *P. aeruginosa* володіє середньою адгезивністю (ІАМ=4,23). *S. aureus*, резистентний до оксациліну, мав ІАМ=8,97, ізолят, резистентний до пеніциліну, — ІАМ=4,47. Музейний штам *S. aureus* володів

середньою здатністю до адгезії (ІАМ=2,53). Виділений з інфікованої рани ізолят *C. albicans* мав середню адгезивність (ІАМ=3,05) порівняно з музейним штамом із низькою адгезивністю (ІАМ=1,62).

Завдяки проведеним дослідженням встановлено, що ізоляти *P. aeruginosa* та *S. aureus*, які мали набуту стійкість до антибіотиків, володіли високою здатністю до адгезії, на відміну від музейних штамів, що мали середню або низьку здатність до адгезії.

**Висновки.** Отже, оцінка рівня адгезії є достовірним методом визначення патогенного потенціалу резистентних до антибіотиків мікроорганізмів.

**Ключові слова:** адгезія, антибіотикорезистентність, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*.

## Порівняння впливу фітотерапії та антибіотиків на мікробіом

**А. Гесснер**

Інститут медичної мікробіології та гігієни, Університет Регенсбурга, Німеччина

**Актуальність.** На сьогодні спостерігається стійка тенденція до збільшення поширеності антибіотикорезистентності в усьому світі. Зважаючи на відсутність адекватної розробки принципово нових антибіотиків, людство може залишитися беззахисним проти більшості інфекцій вже найближчими десятиліттями. Значною мірою цьому процесу сприяє нераціональне застосування антибіотиків у медичній практиці.

Крім того, розвиток глобальної резистентності, нераціональне застосування антибіотиків можуть спричинити значні порушення з боку мікробіома людини. Під мікробіомом розуміють сукупність усіх видів бактеріальних мікроорганізмів, число яких у тілі людини приблизно в 10 разів перевищує кількість власних клітин організму. Вивчення мікробіома стало можливим лише в ХХІ столітті завдяки впровадженню методу секвенування генома. Тоді ж стала зрозуміла і колосальна роль цієї збалансованої екосистеми, яка продукує велику кількість метаболітів, у перебігу всіх обмінних процесів в організмі людини і розвитку багатьох захворювань.

У зв'язку з цим існує потреба в розробці стратегії раціонального застосування антибіотиків та альтернативних варіантів лікування в ситуаціях, коли антибіотикотерапія не має безумовних показань.

На сьогодні гострий риносинусит є захворюванням, з приводу якого найчастіше призначаються антибіотики. Водночас доведено, що у більшості

випадків захворювання має вірусну природу, і його треба лікувати засобами симптоматичної і патогенетичної дії. Комплексний рослинний препарат «Синупрет екстракт» є одним із тих препаратів, що найчастіше призначаються в Німеччині та Україні для лікування гострого риносинуситу. Його застосування регламентується національними посібниками для лікування гострого вірусного і поствірусного риносинуситу в Німеччині та Україні. Діючою речовиною є спеціальний патентований екстракт BNO 1016, що містить стандартизовані компоненти п'яти лікарських рослин: кореня тирлича (генціани), квіток первоцвіту з чашечкою, квіток бузини чорної, трави щавлю та вербени.

**Мета:** оцінити методом генетичного секвенування вплив комплексного препарату на основі стандартизованого рослинного екстракту п'яти лікарських рослин – BNO 1016 – та антибіотиків (моксифлоксацин та амоксицилін) на видовий і кількісний склад кишкового мікробіома.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилося на п'яти групах лабораторних тварин по вісім особин у кожній (щури Vistar, усього 40 тварин) протягом семи днів. Група негативного контролю (n=8) отримувала воду і перебувала в умовах, аналогічних умовам чотирьох дослідних груп; група, що отримувала моксифлоксацин (n=8) *per os*; група, що отримувала амоксицилін + клавуланова кислота (n=8); група, що отримувала BNO 1016 у дозі, еквівалентній людській (n=8); група, що отримувала екстракт BNO 1016 у дозі 10 еквівалентних людських доз. Весь цей час вони отримували досліджувані препарати впродовж 7 днів. Забір зразків випорожнень проводився в перший і сьомий день дослідження. Вивчення якісного та кількісного складу кишкового мікробіома проводилося методом генетичного секвенування.

**Результати.** Через сім днів у групах, які отримували досліджувані антибіотики, відзначалися значні зрушення з боку кишкового мікробіома порівняно з контролем у вигляді: різкого звуження видового складу мікроорганізмів, зміни їх співвідношень із ростом деяких мікроорганізмів, раніше представлених у меншій кількості. У групі, що отримувала екстракт BNO 1016 у дозі, еквівалентній людській, істотних (порівняно з контролем) змін з боку видового складу, кількості і співвідношення різних видів мікроорганізмів не спостерігалось. У групі, що одержувала підвищені дози екстракту, відмінності порівняно з контролем також були незначними.

**Висновки.** Застосування спеціального екстракту з п'яти лікарських рослин BNO 1016, на відміну від сучасних антибактеріальних препаратів, є безпечним для мікробіома і може розглядатися як раціональна альтернатива антибіотикам у ситуаціях, коли їх застосування не є безумовно показаним.

**Ключові слова:** мікробіом, BNO 1016 (Синупрет екстракт), антибіотики, антибіотикорезистентність.

## **Взаємообтяження перебігу генералізованого пародонтиту та клапанної патології серця у пацієнтів на тлі антибіотикотерапії**

*І.П. Мазур, М.В. Слободяник*

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

**Актуальність.** Більшість науковців визнають патогенетичний зв'язок між запальними захворюваннями тканин пародонта і загальносоматичною патологією. Основним етіологічним фактором захворювань тканин пародонта є мікроорганізми (пародонтопатогени), які викликають імунозапальну відповідь макроорганізму. Усі мікроорганізми на поверхні зубів об'єднані в спеціалізовану бактеріальну екосистему — біоплівку. Біоплівка забезпечує життєздатність мікроорганізмів і захищає їх від дії імунної системи. Поверхня біоплівки вкрита захисним матриксом — комплексом глікозаміногліканів і протеїнів. Саме цей захисний матрикс не дозволяє антисептичним або антибактеріальним препаратам проникати всередину біоплівки. Тому мікроорганізми в біоплівці більш стійкі до дії антибіотиків, антисептиків й інших активних компонентів. Дані літератури показують, що стійкість пародонтопатогенної мікрофлори до дії антибіотиків підвищилася.

Антибіотики являють собою важливу складову терапії при лікуванні інфекційних захворювань. Через нераціональне використання цих препаратів розвивається антибіотикорезистентність мікроорганізмів до часто використовуваних антибактеріальних засобів. Знання біологічних механізмів, пов'язаних з використанням антибіотиків, запобігання неправильному застосуванню антибіотиків дозволить вирішити ці проблеми.

**Мета:** вивчити поширеність пародонтопатогенної мікрофлори у пацієнтів з набутими вадами серця за результатами клініко-мікробіологічних досліджень на тлі системної антибіотикотерапії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 32 пацієнти, що мали серцево-судинні захворювання — мітральну та аортальну недостатність — внаслідок клапанної патології серця. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосо-

ва та потребували хірургічного втручання — протезування клапана серця. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, стоматологічне, пародонтологічне обстеження стану порожнини рота. Мікробіологічне дослідження за допомогою методу ПЛР проводили на видалених клапанах серця і в пародонтальних кишнях пацієнтів із набутими вадами серця.

**Результати.** У всіх обстежених, що проходили хірургічне лікування на клапанах серця (100%), діагностовано генералізований пародонтит (ГП) різного ступеня. Серед обстежених 10 (30%) пацієнтів мали загострений перебіг ГП, 22 (70%) — хронічний перебіг ГП. Дані анамнезу пацієнтів свідчать про систематичний прийом системних антибактеріальних препаратів (100% обстежених) з метою профілактики інфекційного ендокардиту. Усі пацієнти приймали цефалоспорини третього покоління перед хірургічним втручанням і після. Курс лікування — два тижні, що зумовило превалювання хронічного перебігу ГП у обстежуваного контингенту.

Результати визначення індексу гігієни порожнини рота продемонстрували, що у пацієнтів із набутими вадами серця відмічається високий рівень індексу, який характеризує гігієнічний стан як незадовільний (індекс Федорова—Володкіної склав  $3,9 \pm 1,01$  бала). Результати визначення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (ПМА) у пацієнтів із клапанною патологією продемонстрували, що низький рівень індивідуальної гігієни порожнини рота визначив високі показники запальних процесів у тканинах пародонта (індекс ПМА —  $34,2 \pm 5,1\%$ ). Індекс кровоточивості сосочків (РВІ) за індексом Муллемана—Саксеру оцінювали після проведення зондування пародонтальних кишень. Результати досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з набутими вадами серця відмічається переважно профузна кровотеча (через 30 с після зондування кров заповнює міжзубний проміжок, покриваючи поверхню зуба та/або ясен). Середнє значення показника кровоточивості за індексом Муллемана—Саксеру склало  $2,93 \pm 0,07$  бала, що пов'язане із системним застосуванням препаратів для зменшення агрегації тромбоцитів (антиагрегантів).

Загальне бактеріальне обсіменіння (ЗБО) стафілококовою та стрептококовою мікрофлорою було виявлено у всіх пацієнтів (100%), як в пародонтальних кишнях, так і на клапанах серця. Достовірно вищим ( $p < 0,001$ ) було обсіменіння пародонтальних кишень (ЗБО  $5,55(5,00-5,78)$  Lg), порівняно із клапанами серця (ЗБО  $3,7(3,3-3,9)$  Lg). Виявлено відсутність кореляційного взаємозв'язку ( $r=0,118$ ,  $p=0,533$ ) між ступенем обсіменіння пародонтальних кишень та клапанів серця.

Результати мікробіологічних досліджень продемонстрували високу поширеність обсіменіння пародонтопатогенною мікрофлорою клапанів серця. Серед пародонтопатогенів виявлено високу поширеність *Porphyromonas gingivalis* (60%). Менш поширеними виявилися *T. denticola* (40,0%), *T. forsythia*

(36,7%), *P. intermedia* (10,0%) та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (10%). У пародонтальних кишнях серед пародонтопатогенів також була виявлена найвища поширеність *P. gingivalis* (86,7%).

**Висновки.** Результати дослідження продемонстрували високу поширеність ГП у пацієнтів із клапанною патологією. Приймання пацієнтами системних антибактеріальних препаратів з метою профілактики інфекційного ендокартиту зумовило збільшення частки хворих із хронічним перебігом ГП (70%). У всіх пацієнтів був зареєстрований низький рівень індивідуальної гігієни, який відповідав показнику незадовільного (індекс гігієни високий та становив  $3,9 \pm 1,01$  бала). Відмічався високий рівень кровоточивості ясен під час зондування ( $2,93 \pm 0,07$  бала), що пов'язане із системним застосування препаратів для зменшення агрегації тромбоцитів (антиагрегантів). З літератури відомо, що пародонтопатогенна мікрофлора нечутлива до даних антибактеріальних препаратів, що потребує подальшого вивчення антибіотикорезистентності у пацієнтів із набутою вадою серця.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, клапанна патологія серця, мітральний стеноз, аортальний стеноз, ПЛР у реальному часі, антибіотики, біофільм, антибіотикорезистентність.

УДК 616.94; 579.61

## **Нове терапевтичне рішення для *Klebsiella*-асоційованих інфекцій: ефект потенціювання прото-антибіотика колістину комбінацією з азитроміцином**

**О.В. Мошинець, Е.Д. Спайрс, А.А. Водяник, О.А. Крикунов**

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

Грамнегативні інфекції та їх зростаюча стійкість до антибіотиків є актуальною світовою проблемою. Інфекції, спричинені *Klebsiella pneumoniae* (KP), займають лідируючі позиції у структурі сепсису з тенденцією до зростання. Останніми роками частка клебсієльозів становить майже 37% від загальної

кількості сепсисів, спричинених грамнегативними збудниками, серед яких стійкість до карбапенемів сягає 50%.

Препаратом вибору при лікуванні карбапенем-резистентних клебсієльозів є колістин, або метансульфонат колістіну (МСК). Ефективність колістіну залишається дуже низькою, а його біодоступність — обмеженою, коли середня концентрація в крові метаболічно активної форми при введенні 9 МО усе ще нижча за бактерицидну. Так, за даними клінічного дослідження Paul et al., (2018), смертність при лікуванні карбапенем-резистентної грамнегативної інфекції колістином склала 43% у перші 28 днів лікування, і тільки 15% пацієнтів повністю одужали. Комбінація колістіну з іншими антибіотиками не підвищує ефективність терапії або підвищує незначно.

Здатність бактерій до формування біоплівки багато в чому визначає характер інфекційного процесу. Найкраще роль біоплівки у процесі захворювання і лікуванні вивчена для *Pseudomonas aeruginosa* (РА). Дослідження хворих на муковісцидоз показало, що ефективним терапевтичним підходом у контролі над інфекцією є комбінація антисиньогнійного антибіотика з антибіотиком класу макролідів — еритроміцином або азитроміцином. Зокрема було показано, що ці антибіотики знижують вірулентність, здатність до відчуття кворуму та утворення біоплівки. КР багато в чому схожа на РА: обидві бактерії належать до *Gammaproteobacteria*; ця бактерія також формує біоплівку; сайт зв'язування з макролідами і механізми резистентності до макролідів у них ідентичні; обидві бактерії кворумні тощо. Таким чином, ми припустили, що терапія макролідами як додаткова до основної може знижувати здатність до формування біоплівки у КР, що може підвищити потенціал «слабкого» МСК.

На початковому етапі роботи було досліджено ефект зниження формування біоплівки штамом КР АТСС10031 під впливом восьми макролідів: еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину, тилозину, мідекаміцину, спіраміцину і джозаміцину. У цьому ряду саме азитроміцин (АЗМ) і джозаміцин виявили найвиразнішу здатність до пригнічення формування біоплівки КР. Оскільки із цих двох антибіотиків тільки АЗМ існує в парентеральній формі, його було відібрано для подальшої роботи. На наступному етапі були досліджені ефекти МСК і АЗМ на планктонній культурі АТСС10031. Виявилось, що МСК не має антибактеріального ефекту в діапазоні до 32 мг/л, в той час як АЗМ проявляв виразний супресивний ефект і знижував щільність культури у 2,5–4,5 разу. Одночасне застосування МСК і АЗМ призвело до прояву антибактеріальних властивостей у МСК, коли  $C_{mic}$  для МСК на тлі 3, 6 і 9 мг/л АЗМ склав 10, 8 і 7 мг/л відповідно. У дослідженні ефектів МСК і АЗМ на формування біоплівки КР10031 з'ясувалося, що МСК має більш виразну дію і здатний пригнічувати ріст біоплівки у концентрації від 10 мг/л, проте АЗМ також показав здатність до приг-



нічення утворення біоплівки у дозах 6 і 9 мг/л. Тобто МСК у концентрації, що відповідає  $C_{max}$ , інгібував біоплівки із тією самою ефективністю, що і АЗМ у концентраціях, що відповідали середній у крові і мінімальній у вогнищі запалення. Комбінування МСК і АЗМ навіть з мінімальною концентрацією АЗМ (3 мг/л) призводило до істотного зниження  $C_{mic}$  МСК. Більше того, АЗМ показав свою ефективність щодо зрілих біоплівок в той час як МСК не чинив ніякого ефекту.

Планктонні і біоплівкові культури сімох госпітальних штамів КР були також протестовані. При дослідженні спектрів чутливості планктонних культур, як і у випадку з АТСС10031, усі сім штамів не проявили чутливості до МСК у діапазоні до 12 мг/л, в той час як щільність планктону під впливом 9–18 мг/л АЗМ знижувалася на 30–50%. Одночасне застосування МСК і АЗМ призвело до зниження щільності планктону у 2–6 разів. На відміну від АТСС10031, МСК мав іще менш виражений антибактеріальний ефект на біоплівки диких штамів. Так, доза в 12 мг/л МСК призводила до зниження біомаси біоплівок на 30–40%, в той час як моноефект АЗМ у концентрації 9 і 18 мг/л для одного штаму становив зниження біомаси біоплівки у три рази, а для інших — на 30–40%. Комбінація МСК і АЗМ, як і раніше, проявила синергізм і призвела до зниження біомаси біоплівки у середньому на 50%.

Таким чином, наші експерименти доводять суттєвий ефект азитроміцину на біоплівки КР. Цей ефект може потенціювати МСК і, таким чином, знижувати його  $C_{mic}$  до терапевтичних концентрацій, що може бути більш ефективною терапевтичною стратегією у майбутньому.

**Ключові слова:** *Klebsiella pneumoniae*, біоплівки, колістин, азитроміцин, терапія.

UDC 615.33-084: 616.24-002-053.34

## Efficiency of Using Antibiotics in Case of Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatals

N. S. Fomin, I. M. Vovk, Z. M. Prokopchuk

Department of Microbiology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** According to the National Nosocomial Infections Surveillance System (USA), ventilator-associated pneumonia (VAP) is the second most common cause of hospital-acquired infection among pediatric intensive care unit (ICU) patients. The presence of endotracheal tube (ETT) for respiratory support of patients is a major factor contributing to the development of infectious complications with further development of VAP. An important factor in pathogenesis of ventilator-associated infections of the lower respiratory tract is the formation of a biofilm on the surface of the endotracheal tube, which acts as a permanent source of microorganism contamination of the alveolar emboly.

**Purpose** of the research was to study biological properties of endotracheal tubes microflora in the department of neonatal anaesthesiology and intensive care, determining the sensitivity of isolated microorganisms to antibiotics.

**Materials and methods.** 18 endotracheal tubes were examined, taken at the end of the first day after the start of respiratory support of children who were exposed to artificial ventilation of lungs in the department of neonatal anesthesiology and reanimation of the Vinnytsya Regional Clinical Hospital. Determination of the nature of microbial contamination of the endotracheal tubes was carried out by seeding the segments over a dense nutrient medium by rolling it across the surface of the nutrient medium. The seeding was performed on meat-peptone agar (MPA), Endo and Saburo agar. Identification of microorganisms was carried out using test systems ENETROTEST-24 and NEFERMtest24, STAFI-test.

**Results and discussion.** Among the contaminants of endotracheal tubes surfaces, gram-negative bacteria, which were isolated in 77% of cases, were most common. Among these microorganisms, the representatives of *Klebsiella* genus, which contaminated 36% of tubes of neonatals, were indisputable leaders. The runnerup was *E. coli* (23% of cases). Out of non-fermentative bacteria, *pseudomonas* and *stenotrophomonas* colonized equal number of endotracheal tubes surfaces. These microorganisms were isolated in 9% of cases. Gram-positive bacteria contaminated endotracheal tubes surface in 18% of cases with *S. haemolyticus* isolated.

All isolated strains were characterized by polyresistance to antibiotics. The highest degree of resistance to antibiotics was demonstrated by *pseudomonas* and *stenotrophomonas*. Thus, these microorganisms were insensitive to carbapenems, rifampicin, cephalosporins of III and IV generations. None of *P.aeruginosa* strains showed sensitivity to protected cephalosporin III generation cefoperazone /

sulbactam. Bacteria of this species also showed absolute resistance to fluoroquinolones. *Stenotrophomonas* in 100% of cases were sensitive to levofloxacin and ciprofloxacin; 25% of isolated strains detected in cefoperazone / sulbactam.

It is important to note high sensitivity of *P. aeruginosa* to polymyxin and amikacin (100%). The efficacy of polymyxin for *stenotrophomonas* was 75%, *S. maltophilia* was resistant to amikacin.

Sensitivity of *K. pneumoniae* strains to carbapenems was 50–58%. Cefoperazone/sulbactam was active against every second *klebsiella* strain. The highest sensitivity of *klebsiella* (67%) was to polymyxin.

*E.cloacae* strains showed 100% sensitivity to imipenem and meropenem, and sensitivity to protected cephalosporins was 83%. Polymyxin was active against 67% of isolates of this species.

In the study of endotracheal tubes surfaces in neonatals, only 2 strains of *S. haemolyticus* were isolated. However, the resistance of the isolated strains to oxacillin, cefoxitin, and protected penicillins allowed the isolation of methicillin-resistant (MRSA) isolates strains, the presence of which in the hospital environment is an unfavorable epidemiological trait.

**Conclusions.** The leading role in the colonization of ETT surfaces in the department of neonatal anesthesiology and intensive care belongs to the gram-negative microflora (77% of cases). *K. pneumoniae* was the most common pathogen, isolated from 36% of neonatal ETTs. The isolated strains of microorganisms from ETTs in the Department of Resuscitation of Newborns are polyresistant to most modern, and widely-used antibacterial agents and reserve formulations.

**Keywords:** microorganisms, endotracheal tubes, antibiotics, sensitivity, resistance.

UDC 615.33/.28:616.9:616.24

## **Perspectives of Antiseptic Use in Battle against Polyantibiotic-Resistant Strains of VAP in Children**

**O. A. Nazarchuk, D. V. Dmytriiev, K. D. Dmytriiev**

Department of Microbiology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** Ventilator-associated pneumonia (VAP) belongs to severe infectious processes in respiratory tract, which significantly worsens the course of main pathology, makes treatment more complicated, and increases mortality rates in critically ill patients.

**Purpose.** To investigate microbiologic and clinical efficacy of quaternary ammonium antiseptic on the basis of decamethoxinum inhalation use in the complex treatment of infectious complications of respiratory organ diseases in critically ill children.

**Materials and methods.** Inhalation of decamethoxinum antiseptic was studied in patients with VAP (n=30) aged 12–18 years. All patients underwent standard intensive care according to the treatment protocols for the main pathology along with respiratory support for at least 48 hours («Hamillton-C2» in adaptive supportive ventilation (ASV) mode with the correction of parameters in dynamics). Patients in both groups received systemic antibiotic therapy according to accepted VAP treatment protocols. Medication Decasan, which contains decamethoxinum antiseptic (0,02 %), was used in the main observation group (n=15) in combination with systemic antibiotic therapy. 5 ml per inhalation 3 t.i.d. for 7 days were administered using nebulizer through the respiratory contour in patients with VAP. Clinical (assessment of the mechanical ventilation parameters dynamics), microbiological (quantitative and qualitative analysis of the microbial spectrum of tracheobronchial secret) investigations, and assessment of the Toll-like receptors (TLR-4) serum level were performed.

**Results and discussion.** Combined inhalatory administration of decamethoxinum with systemic antibiotic therapy after 48–72 hours of mechanical ventilation improved parameters of dynamic compliance in 3, 4 times and decreased lung resistance in 2, 4 times in patients. Microbial spectrum at the onset of VAP in patients was represented by gram-positive (*S. aureus* – 28,6 %, *S. pyogenes* – 10,2 %) and gram-negative (*P. aeruginosa* – 16,3 %; *A. baumannii* – 12,24%; *K. pneumonia* – 10,2 %) microorganisms. Pathogens were isolated in monoculture (20,4%) and microbial associations (79,6%).

Significant decrease of the microorganisms amount in tracheobronchial secret in 3 orders of magnitude ( $\log(2,64 \pm 0,43)$  CFU/ml) was determined after 7 days of Decasan inhalatory use with systemic antibiotic therapy when compared with baseline levels of microbial colonization ( $p < 0,001$ ). Microflora of the respiratory tract was represented mainly by monocultures (61,11%): *S. aureus* (27,78%), *A. baumannii* (11,11%) and *E. cloacae* (5,56%), while in the comparison group microbial number was in 4 orders of magnitude higher than in the patients of the main group ( $p < 0,001$ ), which was also represented by microbial associations (93,33%).

Strong correlation was proven between the decrease of gram-negative pathogens level and decrease of the TLR-4 serum level almost to baseline level ( $r\text{-Pearson} = 0,893$ ) after decamethoxinum use; whereas after the use of antimicrobial therapy alone TLR-4 level remained two times higher than baseline ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Administration of decamethoxinum via nebulizer in combination with systemic antibiotics provides for an effective decrease of the pathogens amount in the respiratory tract, that leads to early (48–72 hours) improvement of lung ventilation and TLR-4 serum level, which significantly improves treatment efficacy in patients with severe VAP.

**Keywords:** ventilator-associated pneumonia, decamethoxinum, mechanical ventilation.

UDC 616.2-022.6-06:616.21-008.87

## **Antibiotics Use in Treatment of Acute Respiratory Infections in Medical Students**

**L. B. Romanyuk<sup>1</sup>, N. Ya. Kravets<sup>1</sup>, T. V. Matviyenko<sup>2</sup>, V. P. Borak<sup>1</sup>,  
N. M. Oliynyk<sup>1</sup>, H. M. Malyarchuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Department of Microbiology,  
Virology and Immunology

<sup>2</sup>KNP «Center of Primary Health Care» No. 11 Ternopil, Ukraine

**Background.** Resistance of bacteria to antibiotics (antimicrobial resistance – AMR) increases each year. Microorganisms acquire new types of resistance, the spectrum of antimicrobial drugs is constantly narrowing. The reason for this is excessive and uncontrolled use of antibiotics in medicine, veterinary medicine and agriculture, as well as their exposure to soil and water. According to Expert Committee on Antimicrobial Resistance (USA) data, around 73 million times or 300,000 tons of antibiotics are used annually worldwide. Antibiotic resistance is also a significant economic problem. According to WHO, in the EU alone, the cost of treating patients with diseases caused by resistant pathogens is estimated at around 1.5 billion euros per year. The US Office of Technology Assessment estimated that AMR management expenditures in the United States amount to 0.1–10 billion US dollars annually.

Acute respiratory infections (ARIs) in family physicians practice are extremely common, therefore the question of antibiotic therapy appointment for such a category of patients is quite common, as the agents of such infections may be viruses and bacteria. Students studying medicine should also be aware of the problem of antibiotic resistance. According to experts from the European Center for Disease Prevention and Control, in 2016 there was no national strategy or plan of action for use of antimicrobial agents in human medicine and veterinary medicine in Ukraine; on prevention and control of antimicrobial resistance; the issue of drugs prescription was poorly regulated; surveillance of pathogens and antimicrobial resistance existed in a very limited scope, and for some infections in healthcare facilities was absent altogether.

**Purpose.** The purpose of our work was to analyze the ARI incidence rate among medical students and to determine the circumstances of antibiotic therapy appointment in this pathology.

**Materials and methods.** For research, such methods as questionnaire and statistical processing of information were used.

**Results and discussion.** There was a questionnaire conducted with 38 people aged 17–22 years old, with female population (63.2%) prevailing and 36.8% of male population. According to the place of residence the distribution was as follows: the urban population was 53.8%, country – 46.2%. By number of ARI episodes per year, our respondents were distributed as follows: once or twice a year – 71.1%

were ill, 3–4 cases were noted by 15.8% of respondents, 5 and more – 13.1%. All patients with ARI received outpatient treatment. In the treatment complex, only 26.3% of people did not receive antibiotics.

For the duration of therapy, we divided the respondents into 3 groups: up to three days – 2.6%, 4–7 days 84.2%, more than 7 days – 13.2%.

Among those who were exposed to antibiotic therapy, only 13.2% were prescribed by a doctor, the rest used antibiotics on their own choice. Side effects of taking antibiotics were present in 21.1% of those surveyed, with intestinal tract disorders and allergic manifestations being the most common.

Our questionnaire included the question of carrying out a bacteriological examination, with the definition of the antibiotic resistance of isolated strains; the results showed that it was carried out only in 5 (13.2%) respondents. The analysis of antibiotics appointed suggests that the range of drugs was extremely wide and included penicillins, macrolides, and cephalosporins.

**Conclusion.** Taking into account the results obtained, it can be concluded that medical students are not often ill with ARI. In treatment, in most cases (86.8%), they do not adhere to indications for antibiotics appointment and use these drugs without prescription by a doctor, which leads to various side effects.

**Key words:** acute respiratory diseases, antibiotic resistance, antimicrobial drugs.

UDC 615.281:616-056

## **Study of Regional Resistance of Uropathogens to Modern Antibiotics**

*S. Sova, V. Kondratiuk*

Bogomolets National Medical University, Department of Propedeutics of Internal Medicine № 2, Kyiv, Ukraine

**Background.** Over the past 20 years, there has been a steady increase in the incidence of urinary tract (UT) diseases. According to the report published on the website of the World Health Organization, in 2016 kidney disease, according to the DALY indicator, entered the top-20 leading causes that form the Global Burden of Disease. Among the variety of causes that may damage UT, one of the most significant and frequent is the infectious factor. The resistance of uropathogenes, differing not only in virulence and pathogenicity, but also in the ability to adapt to the action of modern antibiotics (AB), represents a serious problem for effective treatment of patients.

**Purpose** is to increase the effectiveness of treatment of UT infectious-inflammatory pathology in the conditions of a somatic hospital.

**Materials and methods.** A bacteriological study of the urine of patients with detected pathological changes in the urinary sediment. A total of 993 individuals aged from 15 to 85 years with deferent forms of somatic, neurological and infectious pathology were examined. Bacteriological studies and verification of clinical diagnoses were carried out in accordance with the methodology and criteria of current international guidelines and recommendations. The growth of microflora with the number of colony forming units  $\geq 10^3$  was considered significant. Microorganisms sensitivity to antibiotics was studied by disc-diffusion method (strips) in gradations: sensitive, moderately resistant and resistant.

**Results and discussion.** Urine samples with clinically significant growth of microflora (1 pathogen or more) were 68.8%. It allowed to verify urinary tract disorder of infectious etiology of in 683 patients. 81.6% of the detected infectious pathogens were: *E. coli* (24.2%), *Klebsiella* (21.1%), fungal flora (20.3%), *Enterococcus* (14.5 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (7.0%). Bacterial flora sensitivity to the action of AB, which the European Association of Urology recommends (2016) as the first and second line therapy for acute cystitis and pyelonephritis (nitrofurantoin, fluoroquinolones and cephalosporins) in most cases did not exceed 40–60%. The most effective in suppressing the growth of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were imipenem and meropenem – 88.8%, 92.5% and 93.5%, 92.6%, respectively. The growth of *enterococci* inhibited by ampicillin sulbactam and amoxicillin clavunate – 79.4% and 81.2%, respectively. Voriconazole and nystatin were the most effective (100%) against fungal flora in our study. Resistance to fluconazole, ketoconazole and itraconazol is gradually increasing: the proportion of resistant and moderately resistant colonies to these drugs was 32.4%, 30.1% and 20.6%, respectively.

**Conclusion.** When choosing an antimicrobial agent for the treatment of infectious-inflammatory pathology the data of the current regional microbial sensitivity should be taken into account.

**Key words:** uropathogens, antibiotic, sensitivity, resistance.

UDC 579.222: 591.132

## Infectious Wound Microflora and Use of Antibiotics in Surgical Practice

*K. L. Rudneva, V. V. Potochilova*

Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**Background.** Purulent-septic complications of postoperative wounds remain in the focus of modern surgery. Despite the large amount of preventive measures taken, wound infections play a significant role in the postoperative period. There is

also an increase in the severity of purulent-septic complications with a tendency of mortality increase.

**Purpose.** To study the nature of microbial contamination of postoperative wounds in patients who were transferred from district hospitals to the Kyiv Regional Clinical Hospital, to determine sensitivity of microorganisms to antibacterial and chemotherapeutic drugs in order to choose rational antibiotic therapy.

**Materials and methods.** In 2017, 228 patients with purulent-septic complications were transferred from regional hospitals to the Kyiv Regional Clinical Hospital. One of the primary tasks was to examine purulent content in the first day of the patient's stay in the hospital. The material was taken before the beginning of antibiotic therapy. The cultures of microorganisms were isolated in a total of 303 strains. Materials received for the study: purulent discharge from the postoperative wounds and abscesses.

Qualitative and quantitative determination of microorganisms was carried out by sowing the material on differential diagnostic nutrient media – agar produced by HiMedia (India) in accordance with existing normative and methodological documents. Identification of isolated strains by morphological, cultured, tinctorial and enzymatic properties was done using the microbiological analyzer «Vitek 2 kompakt 15» (France). Determination of the susceptibility of isolated strains to antimicrobial drugs was carried out by Bauer–Kirbi Disc-diffusion method using standard commercial disks with antibiotics produced by HiMedia (India) and Oxoid (USA) in accordance with existing normative and methodological documents. In addition, sensitivity tests were performed by serial dilutions with the definition of MIC (minimum inhibitory concentrations) on the microbiological analyzer «Vitek 2 kompakt 15» (France), and also by epsilometric method (E-tests produced by Oxoid, USA). Sensitivity was determined for the main groups of antimicrobial drugs according to EUCAST. The statistics were processed using «WONET».

**Results and discussion.** The results of the study were interpreted in accordance with CLSI (CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute.) and EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing). The spectrum of microorganisms obtained has the following structure:

According to the research results, *Enterococcus faecium* strains, diagnosed in patients with surgical interventions, make up 28% of all pathogens in examined patients. Of these, 100% were resistant to ciprofloxacin, kanamycin, tobramycin, imipenem and 4% to vancomycin. However, these strains showed 100% sensitivity to linezolid and tigecycline, and to moxifloxacin and teicoplanin – 95% and 96% respectively.

*Pseudomonas aeruginosa* strains isolated during the study amounted to 17%. Sensitivity to imipenem – 11%, meropenem – 15%, colistin – 93%, ceftazidime – 16%, cefepime – 34% of cases. Absolute resistance was recorded for acetotrone, piperacillin, tricarcin and tricarcinol with clavulanic acid.

*Acinetobacter baumannii* strains were found to be much less common – only 4% of all isolated microorganisms. Sensitivity to imipenem was 23%, and to colistin –



100%. Absolute resistance was noted for meropenem, ciprofloxacin and amikacin.

*Enterobacter aerogenes* strains were found in 19% of all samples. 100% resistance was noted to cefazolin, cefotaxime, ceftriaxone, carbenicillin and azithromycin. The sensitivity of this strain to the action of antimicrobial drugs was: meropenem – 66%, imipenem – 100%, colistin – 100%.

Strains of *Staphylococcus aureus* were found in 18% of cases. Of these, 100% sensitivity was to meropenem, imipenem and linezolid. 100% resistance developed to penicillin, ampicillin, amoxicillin and ceftriaxone.

**Conclusions.** During the study, the dominant microflora was detected and the antibiotic susceptibility of the isolated strains was defined. Unjustified use of antibiotics increases the risk of resistant flora and promotes the emergence of new mechanisms of resistance. Antibiotics on the Reserve list are used irrationally and routinely.

Acquisition and loss of resistance to certain antimicrobial drugs is a dynamic process requiring constant monitoring, which allows to adjust guidelines for the use of antibiotics in the clinic.

**Key words:** resistance, antibiotic therapy, purulent wounds, sensitivity.

UDC 615.3:582.28:604

## Antibiotic Potential of *Fomitopsis Betulina* Culture Liquid

V. Yu. Barshteyn<sup>1</sup>, T. O. Kizitska<sup>1</sup>, E. V. Pokas<sup>2</sup>, T. A. Krupodorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Food Biotechnology and Genomics of the National Academy of Sciences of Ukraine,

<sup>2</sup>Institute of Epidemiology and Infectious Diseases  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

**Background.** Basidiomycete *Fomitopsis betulina* (Bull.) B. K. Cui, M. L. Han and Y. C. Dai (previously *Piptoporus betulinus*) – widespread throughout the world brown rot macrofungus. One of its important properties is antibacterial activity, which is particularly relevant nowadays, considering a number of known and the occurrence of new bacteria species including drug-resistant pathogenic bacteria strains causing different diseases. Some research has been done to investigate the antibacterial potential of *F. betulina* using different methods, test bacteria, samples of fungi in fractions or single compounds. There are still many ways to explore this relevant and important problem. The culture liquid of the fungus contains a full complex of biologically active substances, which is impossible in the case of extraction by one or another solvent. It is not excluded that a number of such substances potentiate the action of each other.

**Purpose** of this research was to evaluate the antibacterial potential of *F. betulina* culture liquid against some standard bacteria and clinical isolates.

**Materials and methods.** Mycelial cultures were initially grown in Petri dishes on glucose-peptone-yeast agar culture medium with pH 6.0. Mycelia were grown at static

cultures (without agitation and in the dark) in flasks for 14 days at  $26 \pm 2$  °C. The antibacterial activity of *F. betulina* culture liquid (native, native concentrated, lyophilized, and dried) against bacterial standard strains and clinical isolates was determined by the series of the twofold dilutions method. Initial solutions of the *F. betulina* culture liquid were obtained by measuring a certain amount (in terms of dry matter): native culture liquid (its concentration ranged from 0.146 up to 18.750 mg/ml), concentrated native cultural liquid (with concentration between 0.75 and 96.85 mg/ml), lyophilized, and dried samples of *F. betulina* culture liquid were dissolved in pure Dimethyl sulfoxide (DMSO) in concentration from 2.0 up to 250 mg/ml. The minimum bactericidal concentration (MBC) was defined as the lowest concentration of sample that gave complete absence of growth on the agar surface. Incubation was carried out at 37°C for 24 hours.

The MBC values against standard bacteria *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonasaeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 were determined as an evaluation of the antibacterial activity of the *F. Betulina* samples.

**Results and discussion.** Native culture liquid and lyophilized culture liquid of *F. betulina* showed an exclusively static activity against test bacteria, presenting MBC of 18.75 and 7.8 mg/ml, respectively. Better efficiency of native concentrated *F. betulina* culture liquid compared to its native form was established. The antibacterial activity of the *F. betulina* culture liquid has also been increased due to drying, which was expected. *F. betulina* dried culture liquid demonstrated antibacterial activity against clinical isolates *Acinetobacter baumannii* 50/1496 MBL, *A. baumannii* 88/2995 MBL, *E. Coli* 116/3196 KPC, *Klebsiella pneumonia* 6/509 ESBL, AmpC, KPC, *P. aeruginosa* 99/3066 MBL, *P. aeruginosa* 125/3343 MBL, *S. haemoliticus* 22/824 MRSA, *S. aureus* 134/ 3569 MRCNS at concentration from 7.8 up to 15.6 mg/ml. It was established that pure DMSO (Negative control) possessed some antibacterial activity against test bacteria, but in our experiments with the culture liquid, the presence of DMSO was less, than MBC of pure DMSO. Thus, the inhibition effect of our samples, dissolved in DMSO, on the bacterial growth, can be explained only by the antibacterial activity of the *F. betulina* culture liquid.

Based on the obtained results, all forms of *F. betulina* culture liquid (native, native concentrated, lyophilized, and dried) were found to have antibacterial activity in varying degrees against tested microorganisms: standard bacterial strains and drug-resistant clinical isolates. The MBC levels we obtained were in most cases lower than in a number of known studies, where different extracts (ethanol, ethylacetate, acetone, aqueous) of dozens of fungi were investigated. This study is the first report about antibacterial activity of *F. betulina* against *S. haemoliticus* and *A. baumannii*.

**Conclusions.** The study showed that the antibacterial activity of *F. betulina* culture liquid improved when it was concentrated and dried. The highest antibacterial activity was established in dried *F. betulina* culture liquid and might be perspective antibacterial substance in the pharmaceutical industries.

**Keywords:** antibacterial activity, *Fomitopsis betulina*, culture liquid, standard bacteria, multidrug-resistant clinical isolates

UDC 577.18:621.3.028:616.9:616-001.17-036.65

## **Overview of *bla*VIM-Determined Resistance to Carbapenems of the Leading Pathogens of Infectious Complications: Alternative Possibilities of Overcoming Them**

**O. A. Nazarchuk, V. I. Nahaichuk, M. O. Faustova**

Department of Microbiology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** According to WHO, the polyantibiotic resistance of the leading gram-negative pathogens of infectious complications like *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and representatives of *Enterobacteriaceae* family is recognized as the most difficult problem of modern medicine.

**Purpose.** To determine *bla*VIM resistance of the leading gram-negative pathogens of infectious complications and the possibility to renew their sensitivity to carbapenems with availability of decamethoxin (DCM) antiseptic.

**Materials and methods.** The etiological structure of infectious complications in patients with critical states (n = 725) was investigated. A total of 933 isolates of infectious complications pathogens were obtained and identified from patients with severe burns (n = 435) and patients with surgical status in intensive care units of different medical institutions (n = 290) during 2011–2017. The sensitivity of clinical microorganisms strains to antibiotics was investigated by standard microbiological methods (Decree № 167 of the Ministry of Health of Ukraine, Guidelines of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST Expert rules)). An in-depth molecular genetic determination of carbapenem-resistant genes (*bla*VIM) in polyantibiotic resistant isolates of gram-negative bacteria was carried out by real-time PCR in BioRad IQ5 in accordance with the methodological recommendations of the set for DNA determination (01784-RV-C, LLC NPF «Liteh»). In addition, the sensitivity to meropenem, imipenem and decamethoxin (Ukraine, No. UA / 12180/01/01 from March 29, 2017, Decree No. 341) was quantitatively examined by double serial dilutions method, assessed at a minimum inhibitory concentration (MIC, µg / ml); the influence of sub bacteriostatic (SC, 1/4 of MIC) concentration of DCM on the sensitivity of microorganisms to carbapenems was determined. The data obtained was processed statistically.

**Results and discussion.** The research has established the prevailing gram-negative microorganisms (*Acinetobacter spp.* – 36.5%, *P.aeruginosa* – 32.3%, *Enterobacter spp.* – 14.4%, *Proteus spp.* – 7.8%, *E.coli* – 3.9%; *K. pneumonia* – 3.5%, etc.) in the structure

of infectious complications pathogens in patients with critical conditions. The majority of isolates of *A. baumannii* (67.2%), *P. aeruginosa* (72.4%), *P. mirabilis* (20.5%) demonstrated phenotypic polyantibiotic resistance, to carbapenems (up to 63.4%; 33, 4% and 5.88% respectively) including. The molecular genetic determinants of *bla*VIM resistance to carbapenems have been established among clinical strains of *P. aeruginosa* (5.8%), *P. mirabilis* (4.3%), *A. baumannii* (2.2%). It was found that poly-antibiotic-resistant microorganisms that caused infectious complications retained sensitivity to DCM antiseptic. Thus, the bactericidal effect of the antiseptic against *A. baumannii* ( $36.4 \pm 1.1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), *P. aeruginosa* ( $106.1 \pm 5.6 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), *P. mirabilis* ( $81.3 \pm 5.9 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) were determined. The established values of MIC of meropenem and imipenem are: to *A. baumannii* ( $105.03 \pm 14.54$  and  $123.3 \pm 33.3 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively), *P. aeruginosa* ( $90.47 \pm 10.65$  and  $197.3 \pm 3, 5, 9 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively), *P. mirabilis* ( $126.8 \pm 41.8$  and  $131.3 \pm 43.4 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively). In the presence of sub bacteriostatic concentrations of DCM *in vitro* studies have shown the renovation / increase of sensitivity of *A. baumannii* clinical isolates to meropenem (in 3.46 times), *P. aeruginosa* to meropenem (in 6.50 times).

**Conclusions.** Polyantibiotic resistant gram-negative microorganisms (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), as prevailing infectious complications pathogens in patients with burns and critical conditions, have *bla*VIM-determined resistance to carbapenems, but retain sensitivity to DCM antiseptic.

DCM in SC promotes effective increase of sensitivity to meropenem, imipenem of *bla*VIM-positive carbapenem-resistant strains of gram-negative bacteria, which opens the prospects of further in-depth study of the mechanisms of restoration of sensitivity of antibiotic-resistant bacteria with the help of decamethoxin

**Key words:** antibiotics, antiseptics, *bla*VIM genes, infectious complications, carbapenems, burns, PCR, resistance

UDK 616-036.2:615.33.015.8:303.621.3-055.52(477-25+477.54)

## Level of Parental Awareness about the Problem of Antibiotic Resistance: a Survey among Urban Residents in Ukraine

N. Yu. Zhaldak<sup>1</sup>, A. V. Berezhna<sup>2</sup>, H. V. Lugova<sup>3</sup>,  
T. O. Chumachenko<sup>2</sup>, O. M. Ivanko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>National Defence University of Malaysia

**Background.** Over the past decades, global spread of antibiotic-resistant bacterial pathogens has posed enormous problems in fighting infectious diseases. Overuse of antibiotics by population and underestimation of the problem by doctors and pharma-

cists are the main drivers for the spread of microorganisms resistance. In outpatient clinics, antibiotics are often prescribed for viral infections, primarily acute respiratory viral infections (ARVI). The use of antibiotics by children with ARVI fluctuates from 14% to 80% in different countries. In Ukraine the possibility to purchase antibiotics without prescription along with availability of a large number of pharmacies in large cities contribute to growing access to antibiotics. Therefore, the level of awareness about the use of antibiotics among the population of large cities is important.

**Purpose** of this study was to determine the level of awareness about the problem of antibiotic resistance among parents living in large cities.

**Materials and methods.** Cross-sectional study was conducted in April-May 2018 in two large cities in Ukraine, Kyiv and Kharkiv, by using validated questionnaire. The questionnaire was designed to assess awareness level, attitude and practices with regard to the use of antibiotics and contained 48 questions. Parents of schoolchildren who had given informed consent were selected for this study.

**Results and discussion.** Data were collected from 170 people aged 30 to 57 years. The proportion of female participants was 82.8%, male – 17.2%. The vast majority of respondents (78.5%) had higher education. According to the data obtained, most of the parents (79.8%) receive information about the use of antibiotics from a doctor, 39.9% from the Internet, 21.5% from relatives and friends.

More than a third of parents (37.5%) believe that children with ARVI symptoms get better faster when antibiotics are given and their use can prevent complications. A total of 75.3% believe that antibiotics should be given to all children with high fever. The majority of respondents (64.9%) stated that they would reuse any antibiotics leftover whenever their child has similar symptoms of an ARVI.

Almost half (47.4%) of the respondents would ask the doctor to prescribe an antibiotic if the child often suffers from ARVI, and only a small fraction (8.3%) believes that most ARVI resolve without antibiotic administration because they are self-limiting.

Despite the fact that only a small percentage (5.8%) of the parents considers themselves being aware of the prudent use of antibiotics, the majority (79.6%) would be dissatisfied if the doctor does not prescribe antibiotics for ARVI. Most of respondents (73.7%) regularly ask their doctor whether or not the prescription of antibiotics is necessary, but only 7.2% of people consider the possible antibiotic adverse reactions when using them.

**Conclusion.** The survey allowed to assess the level of awareness, attitude and practices with regard to the use of antibiotics among parents of schoolchildren in Kyiv and Kharkiv. The findings indicate that there is a lack of awareness and low level of practices of prudent use of antibiotics. Health-educational campaigns organized among population would optimize efforts in preventing the development of antibiotic resistance of pathogenic microorganisms.

**Key words:** pathogens of bacterial infections, cross-sectional study, survey, antibiotics.

UDC 615.33.001.42:616.98:615.076: 616-093: 616-002.4: 616.31-022

# Stafilococcus Strains Sensitivity to Antibiotics in Patients with Purulent-Inflammatory Processes of the Maxillofacial Region

P. V. Belyaev

Department of Surgery with a course of dentistry of  
postgraduate education faculty  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** According to many researchers, the nature of pathogens and their sensitivity to antimicrobial agents is an important factor that influences the course of purulent-inflammatory processes and the results of their treatment.

**Purpose.** To determine staphylococcus strains sensitivity to antibiotics isolated during purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region.

**Materials and methods.** The analysis of the results of bacteriological studies in 311 patients operated on for odontogenic abscess and phlegmon of the maxillofacial region was carried out. The sensitivity of the isolated strains of microorganisms to the main groups of antibiotics (penicillins, macrolides, cephalosporins, fluorquinolones, aminoglycosides, lincosamides and levomycetin) was determined by diffusion in agar; which was followed by statistical analysis of the data obtained.

**Results and discussion.** The analysis of pathogens that caused purulent inflammation showed that *S. aureus* was isolated in 148 cases (47.6%), *S. epidermidis* – 64 (20.8%), *E. coli* – 21 (6.8%), *Ps. aeruginosae* in 6 (1.8%), *Enterococcus sp.* – 6 (1.8%), *Pr. vulgaris* in 3 (0.8%), anaerobic microorganisms in 62 (19.9%). Given that the main cause of purulent inflammatory diseases of the maxillofacial region was *S. aureus*, we determined its sensitivity to the main groups of antibiotics.

The analysis of *S. aureus* sensitivity to the antibiotics of the penicillin group showed that sensitivity to ampicillin was observed only in 15 (10.1%) of the strains, and 133 strains (89.9%) had no sensitivity to this antibiotic. While 98 (66.5%) of the strains were sensitive to amoxicillin, and 35 (23.5%) were non-sensitive. Within macrolide group of antibiotics: azithromycin was highly active against *staphylococcus* with 93 (62.5%) strains sensitive, and clarithromycin was somewhat less active, with only 70 (47.4%) strains sensitive, and just 21 (14.3%) strains of *staphylococcus* were sensitive to erythromycin. The number of non-sensitive strains was highest to erythromycin – 76 (51.4%) and clarithromycin – 78 (52.6%) strains. Lack of sensitivity to azithromycin was registered – in 40 (26.9%) cases. Determination of sensitivity to cephalosporins showed that 33 (22.0%) of the strains were not sensitive to cephalexin, and sensitivity was registered in 115 (78.0%) strains. Resistance was determined in 44 (29.4%) strains to cefotaxime, and 104 (70.6%) strains were sensitive. 109 (73.7%) strains were sensitive to ceftriaxone, and 39 (26.3%) were resistant.

As for cefoperazone, 126 (85.5%) strains were sensitive, and in 22 (14.5%) strains there was a lack of sensitivity. High activity was in 110 (74.3%) cases to cefepime, and lack of sensitivity was determined in 38 (25.7%) strains. Highly active against strains of staphylococcus were antibiotics of the group of fluoroquinolones. To ofloxacin 109 (73.6%) strains were sensitive, to norfloxacin – 98 (65.9%), to levofloxacin – 120 (81.1%). Resistant to ofloxacin were 39 (26.4%) strains, to norfloxacin – 50 (34.1%), and to levofloxacin lack of sensitivity was detected only in 28 (18.6%) cases. The strains of staphylococcus had low sensitivity to antibiotics of the aminoglycoside group. Resistance to gentamycin was determined in 129 (87.0%), and to amikacin in 127 (85.8%) strains. Sensitive to gentamycin were only 19 (13.0%) and to amikacin – 21 (14.2%) strains. Sensitivity tests to antibiotics of the lincosamides group showed that 104 (70.2%) strains of staphylococcus were resistant to lincomycin, and 44 (29.8%) were sensitive. Clindamycin was more active. Resistant to this antibiotic were 58 (39.2%) strains and sensitive were 90 (60.8%) strains.

Determination of sensitivity to levomycetin allowed to establish that only 63 (42.6%) strains were sensitive to this antibiotic, and 85 (57.4%) had no sensitivity. Summarizing the data obtained, we can conclude that strains of staphylococcus, which were isolated in patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region, had a considerably high resistance to antibiotics. This may be caused by unsystematic use of antibiotics, which patients prescribe themselves independently before consulting a doctor during occurrence of various purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region. Therefore, inflammatory processes have severe course against the background of a decrease in the protective forces of the body due to severe intoxication.

**Conclusions.** Isolated strains of *S. aureus* have high resistance to the major groups of the most frequently used antibiotics, which requires the development of new approaches to antimicrobial therapy in the complex treatment of purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region.

**Key words:** pathogens of purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region, staphylococcus, antibiotic sensitivity

UDC 616.24-002:616.831-005-06

# **Efficacy of Clarithromycin in a Complex Pharmacotherapy of Hospital-Acquired Pneumonia on the Background of Severe Traumatic Brain Injury**

*O. Yakovleva<sup>1</sup>, A. Ilchenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine  
<sup>2</sup>Municipal Institution «Regional Clinical Hospital named after A. F. Gerbachevsky», Zhytomyr Regional Council, Ukraine

**Background.** Since the middle of the twentieth century, hospital-acquired infections have been a serious public health problem. Hospital-acquired pneumonia (HAP) is the second most frequent infectious complication of severe traumatic brain injury (TBI).

**Purpose** of this study was to evaluate efficacy and safety of prescribing clarithromycin in complex pharmacotherapy of HAP on the background of TBI, taking into account its pleiotropic properties: indirect antibacterial and non-antibacterial (anti-inflammatory, and its impact on the cytokine cascade).

**Materials and methods.** A prospective, randomized, open-label study was conducted based on the Municipal Institution «Regional Clinical Hospital named after A. F. Gerbachevsky», Zhytomyr Regional Council during 2013–2016. 195 patients were examined: 60 patients with TBI without HAP – control group of patients, and 135 patients with HAP – main group. 2 patients (3.3%) in the control group and 27 patients (20.0%) in the main group died during the observation period. As a result, 166 patients completed the full course of treatment: 58 patients in the control group and 108 patients in the main group. The study group consisted of patients with TBI who were prescribed clarithromycin in treatment (72), the comparison group consisted of patients with HAP who underwent standard pharmacotherapy (63), and the control group included patients with TBI without pneumonia (60). Patients of the study group underwent complex pharmacotherapy with the use clarithromycin 500 mg twice a day by infusion for 10 days.

**Results and discussion.** Inclusion of clarithromycin to standard antibacterial therapy from the 10th day of observation resulted in increased number of patients in a clear consciousness by 22.2% and the average score on the Glasgow coma scale ( $13.6 \pm 1.9$  points vs.  $12.8 \pm 2.2$  v group of comparison). This demonstrated indirect positive impact of clarithromycin on the neurological status of the patients. On the 10th day of treatment in the study group there was: decrease in the need for artificial lungs ventilation (4.0 times,  $p < 0.05$ ), decrease of purulent sputum (1.9 times,



$p < 0.05$ ), crepitations in the lungs (6.8 times,  $p < 0.05$ ), a significant decrease in laboratory signs of inflammation (leukocytosis by 28.5%, 43.5% young leukocytes by 43.5%) and leukocyte index intoxication (by 33.3%,  $p < 0.05$ ) vs patients in the comparison group.

Additional pharmacotherapy with clarithromycin helped to accelerate radiological dynamics. On the 10<sup>th</sup> day – the resolution of the focal pneumonic locus increased significantly more than by 25.6% among patients of the study group, and in 12.9% of them no infiltrative changes were recorded. On the 3rd day of combined therapy on the CPIS scale, the average score was 10% less. On the 10th day it was 1.6 times less ( $p < 0.05$ ) compared to the traditional treatment.

The level of PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <240 mmHg as a sign of respiratory failure persisted for 10 days in 35.5% of patients in the study group and in 71.7% in the comparison group ( $p < 0.05$ ).

A significant increase in cytokines concentration before the beginning of the therapy was recorded in patients with TBI and even larger increase on the background of HAP: tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was 6.8 times higher; interleukin (IL) – 6 in 47.6; IL-8 – 35.4 times; IL-10 8.4 times ( $p < 0.05$ ) in the comparison group. In the study group, the following cytokines increase were observed: 7.4 – in 53.0, in 33.2, and in 7.9 times, respectively ( $p < 0.05$ ).

This represents significance of strains for cytokine imbalance, in particular IL-6 and 8, in response to pneumonia development. After 10 days of pharmacotherapy, the concentration of TNF- $\alpha$ , in the study group, decreased by 44.8%, IL-6 by 9 times and IL-8 by 8.9 times ( $p < 0.05$ ) as compared to baseline, reaching the level of patients with TBI without any HAP complications. Additional pharmacotherapy with clarithromycin significantly reduced the duration of inpatient treatment by 17.8%, the average duration of mechanical ventilation (up to  $7.7 \pm 4.5$  days compared with  $11.8 \pm 7.3$  days, respectively, 4.1 days less), and reduced mortality (by 13%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Complex pharmacotherapy of HAP on the background of TBI, implemented with additional appointment of clarithromycin, allowed to effectively eliminate not only the clinical symptoms of the disease, but also had positive impact on the cytokine balance of patients due to pleiotropic effects of clarithromycin. The results obtained allowed to increase the effectiveness of treatment of HAP among patients with TBI, reducing the duration of the bed-days and lethality.

**Key words:** hospital pneumonia, traumatic brain injury, cytokines

UDC 615.33: 616.9: 616-001.45

# Antibiotic Resistance Genes in Gram-Positive Bacteria Causing Infectious Complications of Combat Wounds

V. P. Kovalchuk, V. M. Kondratiuk, O. P. Kondratiuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine,  
Military Medical Clinical Center of the Central Region, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** Gram-positive microorganisms accounted for 25 % among the causative agents of infectious complications of battle wounds sustained in the east of Ukraine in 2014–2016. The data regarding the phenotype of resistance and the antibiotic resistance genes in the causative microorganisms are essential for elaborating the guidelines for rational use of antibiotics in process of treating such infectious complications of combat wounds.

**Purpose** of the study was to determine the antibiotic resistant phenotype and the antibiotic resistance genes in Gram-positive cocci causing infectious complications of combat wounds.

**Materials and methods.** Three strains of *E. faecalis* and two strains of *S. haemolyticus* and *S. aureus*, which caused the infectious complications of the wounds, were sent to the Multi-Drug Resistance Repository of the Walter Reed Army Institute of Research, USA, where the resistant phenotype to antibiotics was automatically determined by the values of the minimal bactericidal concentration in accordance with the guidelines of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Susceptibility to the following list of antibiotics was determined: Q – Amoxicillin / Clavulanic acid; W – Ampicillin/Sulbactam; E – Ampicillin; R – Ceftriaxone; T – Ciprofloxacin; Y – Clindamycin; U – Daptomycin; I – Erythromycin; O – Gentamicin; P – Levofloxacin; A – Linezolid; S – Minocycline; D – Oxacillin; F – Penicillin; G – Rifampicin; H – Tetracycline; J – Trimethoprim-sulfamethoxazole; V – Vancomycin. Additionally for *Staphylococci spp* we determined the susceptibility to K – Cefazolin; L – Cefoxitin. Whole genome sequencing was carried out by the 'new generation' method on the Applied Biosystems / Life Technologies (SOLiD System) platform. The comparison of the isolated nucleotide sequences was performed using the GenBank® database. The genes that best-matched the detected nucleotide sequences and the resistance phenotype corresponding to a specific gene have been established as follows: *aac* (6') – *aph* (2'') – Aminoglycosides: *gentamycin*, *kanamycin*, *tobramycin*; *ant* (6) *Ia* – Aminoglycosides: streptomycin; *aph* (3') *III* – Aminoglycosides: amikacin, kanamycin; *blaZ* –  $\beta$ -lactams: penicillins; *mecA* –  $\beta$ -lactams: oxacillin and methicillin; *erm* (C) – Macrolides;

*lnu* (A) – Macrolides; *mph* (C) – Macrolides; *msr* (A) – Macrolides; *cat* (*pC221*) – Phenicol; *tet* (K) – Tetracyclines; *norA* – Fluoroquinolones.

**Results and discussion.** According to the results of the study, the antibiotic resistance varied widely. All *E. faecalis* strains were sensitive to vancomycin. The phenotype of *E. faecalis* strains was as follow: 059 – R T Y I O P A S D H J; 068 – R Y I A S D G H J; 281 – R Y D H J. Resistance genes identified in these strains were in high confidence with phenotypes. A total of 8 different antibiotic resistant genes were identified in three isolates: *E. faecalis* strain 59: *aac* (6') – *aph* (2''); *ant* (6) – *Ia*; *aph* (3') – III; *erm* (B) *lsa* (A); *tet* (M); *E. faecalis* strain 68: *erm* (B) *lsa* (A); *tet* (M) *dfrG*; *E. faecalis* strain 281: *lsa* (A) *tet* (O).

According to the antibiotics susceptibility tests, *S. aureus* strain 072 was methicillin-resistant and showed resistance to other 14 antibiotics, including fluoroquinolones and macrolides. Its resistance profile was: Q E R T Y U I P S D F G H K L. Six genes responsible for antibiotic resistance were identified in the genome: *aac* (6') – *aph* (2''); *blaZ*; *mecA*; *erm* (C) *cat* (*pC221*). The second *S. aureus* strain 142 was defined as methicillin sensitive, and demonstrated resistance only to ciprofloxacin, penicillin and tetracycline. Only three genes encoding for resistance mechanisms were found in the genome of this strain, namely: *blaZ*; *norA*; *tet* (K).

Both isolates of *S. haemolyticus* contained the gene *mecA*, and therefore were classified as methicillin-resistant. In total, 11 genes of resistance to four different groups of antibiotics were found in their genome: *S. haemolyticus* strain 135: – *aac* (6') – *aph* (2''); *ant* (6) *Ia*; *aph* (3') – III; *blaZ*; *mecA*; *mph* (C) *msr* (A); *S. haemolyticus* strain 147: – *aac* (6') – *aph* (2''); *ant* (6) *Ia*; *blaZ*; *mecA*; *erm* (C) *mph* (C) *msr* (A); *cat* (*pC221*) *tet* (K). Their resistance profiles were as follows: *S. haemolyticus* strain 135: E R Y U I O D F K L; *S. haemolyticus* strain 135: W E R Y U I O D F H K L.

Among seven Gram-positive cocci strains tested, six were classified as multi-drug resistant. Resistance to macrolides and beta-lactams was encoded in several genes. All the antibiotic resistant genes were expressed.

**Conclusions.** The data regarding genetic determinants is fundamental for interpretation of antibiotics susceptibility tests and prediction of the antibiotic therapy effectiveness.

**Key words:** infectious complications, combat wounds, antibiotic resistance, gram-positive bacteria.

UDC 616.24-002-053.2-022.369-07-085.33.015.8

# Etiological Structure and Antibiotic Resistance of Nosocomial Pneumonia Pathogens in Children in ICUs

V. V. Danilova, A. N. Kolisnyk, A. S. Starodub

Department of Pediatric Surgery and Pediatric Anesthesiology  
Kharkiv National Medical University, Ukraine

**Background.** Antibiotic therapy policy can influence not only the frequency of infectious complications, but also the main results of treatment in the most difficult-to-treat contingent of patients in intensive care units (ICU). Bacterial infections are the most common complication in patients of intensive care units.

In recent years, practical possibilities of antimicrobial therapy have expanded significantly with the advent of new, highly effective antibacterial agents. On the other hand, infection is a complex, dynamic process caused by interaction of microorganisms and a macroorganism, which explains the lack of universal guidelines for the treatment of postoperative complications in patients in intensive care units (ICU). The incidence of infectious complications increases significantly along with an increase in length of stay of patients in intensive care units.

Currently, clinicians have a large number of different antibacterial agents at hand, so the most important task is to choose the right medication correctly.

**Purpose** is to analyze etiological structure and level of antibiotic resistance of nosocomial pneumonia (NP) pathogens in children of early age in ICU of Regional Children's Clinical Hospital №1 in Kharkiv.

**Materials and methods.** Strains of microorganisms (MO) isolated from endotracheal aspirate in 89 children (with infants under 3 years of age) were studied. Identification of pathogens was carried out by generally accepted microbiological methods. The sensitivity was determined by diffusion test method on Mueller-Hinton medium. MRSA was determined in a screening test with «Cefoxitin». In all studies, the inclusion criterion was the onset of pneumonia in patients who developed it 48 to 72 hours after hospital admission (and which did not exist and was not in the incubation phase until admission).

**Results and discussion.** Gr- microorganisms were isolated in 84%, Gr + in 12%, fungi of various species in 4%. Of the Gr- bacteria, *P. aeruginosa* – 55%,

*Acinetobacter baumannii* 28% and *K. pneumonia* 9% prevailed. Among Gr +: *S. aureus* 79%, the proportion of MRSA – 41%, *Streptococcus pneumonia* – 21%. A third of all Gyro-MIs demonstrated multiple antibiotic resistance or were pan-resistant. The resistance of *P. Aeruginosa* to carbapenems was 76%, to cephalosporins of III–VI generations – 62%, ciprofloxacin – 58%, cefoperazone / sulbactam – 47%, amikacin – 46 %, piperacillin / tazobactam – 32%. 79 (32%) strains had multiple resistance (MR). 69 (28%) were pan-resistant (PR).

*Acinetobacter baumannii* was resistant to carbapenems in 60%, cephalosporins III–VI generations – 98%, carbapenems – 87%, cefoperazone / sulbactam – 72%, amikacin – 78%, piperacillin / tazobactam – 52%. 57 strains had multiple resistance (45%). Pan-resistant – 69 strains (55%).

*K. pneumonia* resistant to carbapenems – 10%, cephalosporins III–VI – 91%, carbapenems – 70%, cefoperazone / sulbactam – 47%, amikacin – 76%, piperacillin / tazobactam – 48%, tigacicil – 20%. 39 strains had multiple resistance (95%). No pan-resistant strains were detected.

*P. Mirabilis* was resistant to carbapenems – 2%, cephalosporins III–VI – 29%, carbapenems – 10%, cefoperazone / sulbactam – 6%, amikacin – 23%, piperacillin / tazobactam – 1%, tigacicil – 13%. Six strains showed multiple resistance (47%). No pan-resistant strains were detected. *Enterobacter spp.* was resistant to cephalosporins III–VI – 61%, DF and doxycycline – 37%, amikacin – 50%, piperacillin / tazobactam and tigacicil – 10% and carbapenems – 0%. Multiple resistance in 3 strains (60%). All Gr + microorganisms had high sensitivity to vancomycin and linezolid.

**Conclusions:** Gram-negative microorganisms predominated in the structure of NP causative agents. High level of resistance of in-hospital strains indicates the need for optimization of protocols for empirical and etiotropic antibiotic therapy, as well as for regular monitoring of antibiotic sensitivity. The results obtained on the etiology of NP in the given ICU are quite general. To determine suspected causative agents, the data of microbiological monitoring, as well as the knowledge of the prevailing microflora and its sensitivity in each intensive care unit, were of decisive importance. Correct and timely selected antibiotic therapy can significantly increase the effectiveness of treatment, reduce expenditures and mortality in the given contingent of patients.

**Key words:** ICU, nosocomial pneumonia, antibiotic resistance.

UDC 616.2 022.7 085.281.9 53.2

## **Acute Bronchitis with Bronchial Obstructive Syndrome and Respiratory Viral Infections: Rational Antibiotic Therapy in Pediatric Practice**

**L. Voznyuk, A. Zhamba, O. Klekot**

Clinical pharmacy and clinical pharmacology department  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Background.** Acute respiratory pathology is a group of upper and lower respiratory tract infectious diseases, which tends to grow annually. However, the pharmacotherapy of acute respiratory infections (ARI) is not always successful.

**Purpose:** to study the problem of rational antibacterial (AB) drugs usage in pediatrics for ARI treatment, to analyze the appropriateness of doctors prescriptions in accordance to the treatment guidelines and orders of the Ministry of Health of Ukraine.

**Materials and methods.** By random sampling, 200 outpatient children patient record from 1 to 16 years old were selected and processed in primary general practice centers of Vinnytsya from 2013 to 2018. The cases of ARI with bronchial obstructive syndrome (BOS) were separated into one group (n = 118). Acute viral infections (AVI) were in the other group – 74 cases. Average age of children in the first group was  $4.6 \pm 1.2$  years (64% of girls), Average age in the second group with viral pathology was  $10,3 \pm 1,3$  years (52,4% of boys). Allergic history was present in 72% of children.

**Results and discussion.** Average duration of disease in children with BOS before visiting the doctor was  $2.8 \pm 1.1$  days. The following factors allowed prescription of empirical antibiotic therapy in 82% of children: leukocytosis (43.9%), intoxication symptoms (30.5%), active chronic infection (19.5%), and persistent fever (18.2%). In 48% of children the initial antibacterial medicine was amoxicillin + clavulanic acid, in 18% – cefuroxime axetil, in 34% – azithromycin.

In the group of VI AB therapy was used in 51.8% of children. AB were used in patients with fever lasting for more than 3 days (46.8%), prolongation of the disease (12.3%), with severe symptoms of intoxication (7.2%), in children under 3 years of age (4.6%). In case of disease complications AB were prescribed for 62.1% of patients. Some children had concomitant pathology (34.2%). Drugs as cefuroxime axetil and cefpodoxime were used in 48.7% of patient, amoxicillin + clavulanic acid – 22.5%, azithromycin, erythromycin – in 14.8% of children.

**Conclusions.** In outpatient practice, insufficient attention is paid to potential allergy in children in case of beta-lactam antibiotics use. Prescription of AB in this group can further provoke and maintain the phenomena of bronchial obstruction in children. The preference should be given to more secure initial drugs for therapy – macrolides. Rational antibiotic therapy (with limitation of the third generation cephalosporins use) is the most important means of preventing resistance of pathogens to antibiotics and their global spread.

**Key words:** antibacterial drugs, respiratory infections, pediatrics.

UDC [616-022.363:579.861.2]-085.33(477)

## Antimicrobial Activity of Antibacterial Drugs against Strains of *Staphylococcus Aureus* Isolated from Surgical Patients

A. Salmanov<sup>1</sup>, V. V. Potochilova<sup>2</sup>, K. L. Rudneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**Background.** According to the published data, the resistance of microorganisms to antibacterial drugs is rapidly growing in the world, which negatively affects the control over many diseases, in particular, nosocomial purulent-inflammatory infections. One of the leading etiological factors of these infections is *Staphylococcus aureus*. Recently the resistance of *Staphylococcus aureus* strains to antibacterial drugs which are used in clinical practice has been increasing. Of particular importance is the resistance of *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics used in the surgical departments of multidisciplinary hospitals. Greater attention is required to occurrence and spread of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA). This would reduce number of drugs that can be used in the treatment of infections caused by staphylococci, which take the leading place among the pathogens of postoperative purulent-inflammatory infections in surgery. Thus, efforts should be directed as soon as possible to prevent further spread (MRSA).

**Purpose.** To investigate the sensitivity to antibacterial preparations of *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients in surgical departments of the Kyiv Regional Clinical Hospital.

**Materials and methods** 574 clinical *Staphylococcus aureus* strains, identified from January 2015 to December 2017 in patients of surgical departments of the Kyiv Regional Clinical Hospital, were studied. The data was analyzed using the WHONET program. Identification of the isolated cultures was carried out on the automated microbiological analyzer Vitek 2 Compact (bioMerieux, France). To determine *Staphylococcus aureus* sensitivity to antibacterial drugs serial dilution method to determine MIC, Bauer-Kirby disco-diffusion method, epsilonometric method were used.

The results of the antibioticogram were evaluated according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

**Results and discussion.** The isolated *Staphylococcus aureus* strains showed 100% sensitivity to piperacillin / tazobactam. Effective were studies of the antimicrobial activity of nitrofurantoin, cefoxitin, linezolid, trimethoprim, tigecycline, and trimethoprim / sulfamethoxazole in *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* strains showed high level of resistance to ampicillin (85.0%), ceftazidime (80.0%), penicillin (75.0%), cefixime (73.0%) and azithromycin (69.5%). The share of van-

comycin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (VRSA) was 21.1%. The overall prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains in the hospital was 28.7%.

**Conclusions.** Antibiotic resistance of isolated *Staphylococcus aureus* strains in patients in surgical departments of the Kyiv Regional Clinical Hospital is an important therapeutic and epidemiological problem. Considering the significant differences and changes in the level of resistance of *Staphylococcus aureus* strains in the hospital, it is necessary to continuously monitor the sensitivity of the microorganism to antibiotics in each surgical department and to develop and update the hospital form on the basis of local data. The policy of antibiotic use in surgical hospitals should be determined depending on local data on microorganisms resistance. It is necessary to establish a system of epidemiological surveillance of microbial resistance at local and regional levels.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, surgery, antibiotics, antibiotic resistance, MRSA, VRSA.

UDC 615.2819

## **Agents of Opportunistic Infections Associated with General Periodontitis, and Their Sensitivity to Phytopreparations, Essential Oils and Disinfectants**

**M. Kryvtsova<sup>1</sup>, Yu. Kostenko<sup>1</sup>, I. Salamon<sup>2</sup>, J. Koscova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Biological Faculty, Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, 1Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup>Department of Ecology, Faculty of Humanities and Natural Sciences, University of Presov, Presov, Slovakia

<sup>3</sup>Department of Microbiology and Immunology, University of Veterinary Medicine, Kosice, Slovakia

**Background.** The continuously growing trend for formation and circulation of antibiotic-resistant strains of opportunistic pathogenic microorganisms calls forth the relevance of studies in search of alternative means with antimicrobial properties. It is representatives of facultative microbiota of the oral cavity that take up dominating positions in the structure of inflammatory periodontium. Under such conditions, constant monitoring of circulating polyresistant strains of opportunistic pathogenic bacteria and elaboration of new approaches to antibacterial therapy acquires a specific significance.

**Purpose** of this paper is to study the antimicrobial activity of commercial phytopreparations, essential oils and disinfectants against antibiotic-



resistant clinical isolates from the patients oral cavities associated with general periodontitis.

**Materials and methods.** The isolates that caused periodontium inflammatory processes were isolated on the basis of the Dental Polyclinic, Uzhhorod National University; the antimicrobial activity of phytopreparations, essential oils and disinfectants was studied at the Microbiological Laboratory of the Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University; the antibiotic-forming properties of essential oils were analyzed at the Department of Microbiology and Immunology, University of Veterinary Medicine, Kosice.

Antibiotic sensitivity of bacteria and microscopic fungi was identified by the disc diffusion method according to (Decree No. 167 of the Ministry of Public Health of Ukraine of 05/04/2007; EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). The sensitivity of microorganisms to plant-based materials and disinfectants was determined by standard disk diffusion test and agar diffusion test (with disc/well diameter of 6 mm) (Rios, Recio 2005; Balouirietal., 2016).

As test culture, the following bacteria and yeast from the American Type Culture Collection were used: *Candida albicans* ATCC 885–653; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615; and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. We also used clinical strains of bacteria and yeasts (*S. aureus*, *K. rhinoscleromatis*, *H. alvei*, *E. coli*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *C. albicans*, *C. Glabrata* isolated from the oral cavities of patients suffering from inflammatory periodontium. We chose the clinical strains with multiple resistance to antibiotics.

The following domestically produced commercial phytopreparations were used in the study: Sangvirin (DKP Pharmaceutical Factory LLC, Zhytomyr), *Tinctura Salviae* («Vishpha», Lviv), *Tinctura Eucalypti* (Fitofarm JSC, Bakhmut), Chlorophyllipt (Arterium, Halychpharm JSC, Lviv), *Tinctura Menthae* (Viola Pharmaceutical Factory, Zaporizhia.), and mouth rinser *Mint* (Herbaria, Hungary). Essential oils of the following plants were used: *Juniperus communis*, *Coriandrum sativum* L., *Pinus silvestris* L., *Abies alba* L., *Pimpinella anisum* L., *Salvia officinalis* L., *Hyssopus officinalis* L., *Matricaria chamomille* L., *Menta piperita* L., *Thymus vulgaris* L., *Rosmarinus officinalis* (produced by *Calendula*, Nova Lubovna, Slovakia). The following disinfectants were used: Decasanum (Yuria-Pharm LTD, Kyiv, Ukraine), Dioxidine (Farmak JSC, Kyiv, Ukraine) Chlorhexidine (Monfarm JSC, Monastyrshche, Ukraine), Metronidazole (Yuria-PharmKyiv, LTD., Ukraine).

The antibiofilm forming activity of *Thymus vulgaris* essential oil was studied on 96-well plates, with the use of a Synergy HT (Biotek, USA) spectrophotometer.

**Results and discussion.** Our study proved the broad-spectrum antimicrobial activity of *Thymusvulgaris* against Gram-positive and Gram-negative bacteria and

microscopic fungi of *Candida* genus. Thyme essential oil had high antimicrobial effect on *S. aureus* and *C. albicans*. *Hyssopus officinalis* L. and *Mentapiperita* L. essential oils manifested moderate antimicrobial activity. *Hyssopus officinalis* L. essential oil was seen to inhibit the growth of *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, and *C. albicans*. *Rossmarinus officinalis* L. essential oil had moderate level of antimicrobial activity against microscopic fungi of *Candida* genus and *E. faecalis*. Essential oil from *Coriandrum sativum* L. was active against *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* *S. pyogenes*, but did not show antimycotic activity. *Salvia officinalis* L. essential oil showed low inhibiting effect against *Candida* genus fungi and coli bacilli. *Abies alba* L. displayed high antimycotic effect against *C. albicans*. No antibacterial activity of essential oils on *Ps. aeruginosa* was observed.

A high antibiofilm forming activity of *Thymus vulgaris* essential oil upon the biofilm forming strains of *S. aureus* was established.

Among the commercial preparations, it was Sangviritrin that showed the most expressive antimicrobial activity (its antibacterial effect was registered on the clinical isolates of *S. aureus*). It is worth noting that Sangviritrin showed antimicrobial effect against an extra antibiotic-resistant isolate of *K. rhinoscleromatis* that was resistant to all the phytopreparations and disinfectants used in the test.

A high antimicrobial activity of Decasanum against multi-antibiotic resistant strains, at most against gram-positive bacteria, was established. Metranidazole showed no antimicrobial activity upon the isolates used in the test.

**Conclusions.** Thereby, our research has proved an expressive antimicrobial activity of essential oils of *Thymusvulgaris* and *Hyssopus officinalis*, of the phytopreparation Sangviritrin, and of the disinfectant Decasanum against typical and clinical isolates from the oral cavities of patients with signs of inflammatory process. This fact holds much promise for further research aimed at the development of means and methods of facultative microbiota correction of human oral cavity with the use of plant-based preparations and disinfectants.

**Keywords:** antimicrobial activity, antibiotic resistant isolates, phytopreparations, essential oils, disinfectants.

UDC 416.97-002.7: 618.3-06-084: 615.356

## Therapeutic Treatment of Inflammatory Diseases of Urogenital Organs

*S. K. Dzhoraeva, G. I. Mavrov*

State institution «Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Background.** Sexually Transmitted Infections (STIs) are a national problem in Ukraine. According to the Ministry of Health, about 400,000 new cases are registered each year. Pelvic inflammatory disease (PID) in women and accessory glands inflammation (AGI) in men are menacing complications of STIs. One of their peculiarities is formation of microbial associations, resulting in synergy of causative agents pathogenic action and their resistance to therapy.

**Purpose.** To propose an effective scheme of antibacterial therapy for PID and AGI in patients with STI.

**Materials and methods.** In 65 patients with STI, a study was conducted to assess resistance of the detected pathogenic bacteria to antibacterial drugs by disk diffusion method. A comparative prospective study of gemifloxacin and moxifloxacin efficacy in 214 women with PID was also performed. Efficacy was determined by the positive dynamics of the clinical picture and laboratory indicators.

**Results and discussion.** A high sensitivity of pathogens to the group of fluoroquinolones was established. The lowest percentage (7.1%) of resistant strains was found in gemifloxacin, which is lower ( $P < 0.001$ ) than in levofloxacin (23.3%) and ciprofloxacin (37.5%). The main group consisted of 110 patients who received gemifloxacin 320 mg once a day for 14 days. The comparison group consisted of 104 women taking moxifloxacin 400 mg once a day for 14 days. For gemifloxacin, it was  $97.0 \pm 1.6\%$ , and for moxifloxacin, respectively –  $89.7 \pm 2.9\%$ .

**Conclusion.** A somewhat greater efficacy of gemifloxacin was shown as compared to moxifloxacin ( $P < 0.05$ ) in the treatment of PID and AGI.

**Key words:** Sexually Transmitted Infections (STIs), pelvic inflammatory diseases (PID), accessory glands inflammation (AGI), gemifloxacin, moxifloxacin.

UDC 616.2-022.6-002.1-053.4-085.33-035

## **Antibiotics in Case of Acute Respiratory Viral Infections in Children: an Analysis of the Problem**

**T. Frolova, O. Atamanova, O. Kononenko, N. Stenkova**

Department of Propedeutic Pediatrics, Kharkiv National Medical University, Ukraine

**Background.** As of today relevance of using antibacterial drugs is in the focus of attention of practicing physicians. At present, there is a tendency to unreasonably prescribe antibiotics (AB), especially in outpatient pediatric practice. Despite the WHO efforts to distribute information on potentially dangerous aspects of antibiotic therapy, the practice of excessive prescribing of AB is continuing in outpatient treatment. It is caused both by impossibility of round-the-clock observation of the patient and by difficulty in diagnosing a particular pathology, and sometimes by insistence of the parents. This is especially true in children in cases of acute respiratory infections, which in most cases are viral and do not require the prescription of AB. Excessive unreasonable prescription of AB leads to the development of bacteria resistance, resulting in antibiotic resistance formation, increasing the cost of treatment, prolonged course of the disease and prolonged stay of patients in the hospital.

**Purpose** of the study is to research the frequency of AB prescription by primary care physicians to children with acute respiratory viral infections.

**Materials and methods.** 112 outpatient records of children aged 3 to 6 years that attend preschool institutions and, as a rule, suffering from 8–12 acute respiratory viral infections (ARVI) per year, were analyzed. The diagnosis of ARVI was established on the basis of characteristic clinical symptoms. 35 children (31.2%) had complaints of ear pain on the background of ARVI; 27 children (24.1%) were diagnosed with acute bronchitis. In 2 children (1.8%) the ARVI occurred on the background of congenital heart disease; 18 children (16%) had a hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system in anamnesis. Antibiotic therapy was prescribed to all children with ear pains, in 20 (17.8%) cases of acute bronchitis, in all cases of ARVI in children with heart disease and in 7 (6.2%) children with a CNS lesion in anamnesis. At the same time, 58 children (51.8%) were prescribed antibiotics on the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> day of fever.

**Results and discussion.** The results of the analysis showed that in case of uncomplicated ARVI the antibiotic therapy was quite frequent (up to half of all cases). In this event, ear pain, not confirmed by other methods of the study, in particular, by the otoscopy, shall not be regarded as an indication for the antimicrobial drugs prescription. Also antibacterial therapy of bronchitis, which in 90% of cases

is of a viral nature, is not necessary without additional methods of study, without examining the child in dynamics. Compensated heart disease and CNS lesions in anamnesis should not be regarded as indications for prescribing antimicrobial therapy in the usual course of ARVI. Thus, the prescription of antibiotics in ARVI should be based on the principles of evidence-based therapy in accordance with modern protocols for managing such patients.

**Conclusion.** For a comprehensive solution of the problem of antibiotic resistance the following components are necessary: healthcare educative activities among the population on the correct use of antibiotics, promotion of vaccination, raising the level of proficiency of medical workers, prohibiting the use of antibiotics for prophylaxis and over-the-counter sales of antibiotics in pharmacy network as well as advertizing of antibiotics in mass media.

**Key words:** children, antibiotic resistance, acute viral respiratory infection, antibiotic therapy.

UDC 577.181

## **Distribution of Multidrug-Resistant Bacteria in Surface Water**

*M. V. Bilkei, M. V. Kryvtsova, PhD*

Faculty of biology, Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology,  
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

**Background.** Drinking water is one of the most important natural resources necessary for sustainable development of mankind (Lonergan, 2018). The conducted studies prove the emergence of a new factor of environmental pollution of natural waters – pharmacological drugs, primarily antibiotics (Baquero, 2008). Of course, the concentration of antibiotic substances in natural waters is scant, but the possible consequences of prolonged use of drugs can not be left out of sight (Huang et al., 2011). The only major sources of circulation of antibiotics are food and water (Kummerer, 2009; Phillips et al., 2004; Teuber, 1999). However, the presence of antibiotics in food products of animal origin is more likely to be controlled, while their presence in water is often not verified at all. This is because the mechanism of antibiotics penetration in potable water is not someone's direct crime, but a normal phenomenon that passes through the food chain (Ji et al., 2010). Antibiotics with human waste fall into sewage, the purification of which can not ensure the complete removal of antibiotic substances, so they get into surface water, which replenishes the resources of drinking water to the consumer (Xi et al., 2009).

**Purpose.** Therefore, the purpose of this study was to determine the antibiotic susceptibility to the strains of the **Enterobacteriaceae** family isolated from the sur-

face waters of the transboundary river Uzh in areas with different levels of anthropogenic pressure and to conduct a comparative analysis of antibiotic resistance of isolated microorganisms from the reservoir and from the clinical material (faeces, urine) from the Uzhgorod district and Uzhgorod.

**Materials and methods.** The bacteriological analysis of the clinic material was performed on the basis of the Uzhgorod City Sanitary Epidemiologic Station. The results were accumulated as patients were admitted during summer and autumn of 2017. For the purpose of microbiological analysis, the water samples were taken into sterile vials corked with cotton stoppers covered with paper caps. The water samples were analysed two hours after they were taken. The quantitative and qualitative composition of the microflora was identified using the filtration method by plating into Endo agar (produced by HiMedia). The isolated strains of microorganisms were identified by standard biochemical procedures using Enterotest 24 and Enterotest 16 (Lachema, Czech Republic). Antibiotic resistance of the *Enterobacteriaceae* isolates was determined by Kirby Bauer disk (Farmakty, HiMedia) diffusion method. The bacteriological analysis of the water and determination of its antibiotic susceptibility was conducted on the basis of the Microbiological Laboratory of the Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology of Uzhgorod National University.

The most commonly encountered microorganisms of natural river water were tested for antibiotic susceptibility.

**Results and discussion.** As a result of the research, it was found that most antibiotic resistant strains were isolated on the territory where the Perechyn wood-chemical industrial complex is located, which, due to waste water, accumulates high concentrations of heavy metals and organic substances in the reservoir (Bilkei, 2017). For example, isolated *E. coli* strains exhibited resistance to 76.7% of the antibiotics of  $\beta$ -lactam group, 63.7% to quinolones, 84.5% to tetracyclines and 67.5% to aminoglycosides; strains of *Klebsiella pneumoniae* were resistant to 49.7%  $\beta$ -lactams, 45.2% – quinolones and 70.4% – tetracyclines; *Edwardsiella tarda* exhibited resistance to 50.7%  $\beta$ -lactams, 42.5% – quinolones and 61.0% – tetracyclines.

These results may indicate the impact of both municipal and industrial pollution on increasing number of antibiotic-resistant forms. High degree of polyresistance was also characteristic for microorganisms isolated from agrarian territory, which contains a significant amount of pollutants from adjacent villages and regional center. Among the most commonly reported were *Citrobacter freundii* strains that exhibited resistance to 77.9% of  $\beta$ -lactams, 51.1% – quinolones, 68.3% – aminoglycosides and 87.2% – tetracyclines; *Proteus vulgaris* strains were resistant to 67.7%  $\beta$ -lactams, 41.4% – quinolones, 79% – aminoglycosides, and 54.4% – tetracyclines. In addition, at this site *Salmonella enteritidis* strains were isolated which were

resistant to: 71.4%  $\beta$ -lactams, 53.0% – quinolones, 68.1% – aminoglycosil, 88,6% – tetracyclines.

In comparison with the clinical strains, microorganisms of natural origin showed significant resistance to the antibiotics studied. However, all isolated strains of microorganisms were resistant to the same spectrum of antibiotics, namely, the first and second generation tetracycline (tetracycline, doxycycline) and semisynthetic aminopenicillins (ampicillin, amoxicillin).

**Conclusion.** The results of the study indicate a continuous exchange of genes of resistance between environment and human organism, which increases the risk of multidrug resistant microorganisms development, which, in turn, endangers human health.

**Keywords:** water, antibiotic resistance, human health.

UDC 616.24.002.5-085/2/.3-036.8

## **Analysis of Recent WHO Treatment Guidelines for Multiresistant and Rifampicin-Resistant Tuberculosis**

**S. L. Matvyeyeva, O. S. Shevchenko, O. O. Obykhvist, E. V. Bezega,  
K. A. Zub, K. V. Shyrovkov, M. O. Trofymenko,  
K. O. Tretiakova, D. I. Voronova**

Kharkiv National Medical University, Ukraine

**Background.** The rate of drug-resistant tuberculosis (TB) spread in the world surpassed the gloomy forecasts. In the world, there are 480,000 new cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), with both isoniazid- and rifampicin-resistant tuberculosis annually, in addition to 100,000 new cases of rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) requiring MDR-TB treatment. The MDR-TB in Ukraine is 47% among new cases of tuberculosis, and the percentage of TB with extensive drug resistance (XDR-TB) is 27%; i.e., every second patient is resistant to isoniazid and rifampicin, and one in three is resistant to isoniazid and rifampicin, as well as to most of the active second line drugs. Successful treatment of MDR-TB in worldwide – 52.0%; in Ukraine – 46%.

**Purpose.** To review recent WHO guidelines for key changes in MDR-TB and RR-TB treatment.

**Materials and methods.** A database containing more than 12,000 data sets of patients from 50 trials of longer MDR-TB chemotherapy regimens was used, new data on the use of shortened chemotherapy regimen from 26 countries in Africa and Asia, and the use of new anti-tuberculosis bedaquiline drug with bactericidal and

sterilizing effects around the world. The combined results of Phase III of the randomized, controlled trial study of delamanid of Otsuka company, evaluation in accelerated review in January 2018, were finalized in a randomized, controlled trial of the STREAM Stage-I 9-month shortened MDR-TB chemotherapy regimen.

**Results and discussion.** Recommended treatment principles – before starting MDR TB treatment, all patients should undergo counseling for informed and collective decision making; informative materials intended for patients should reflect all the latest changes; social support in order to ensure patient adherence to treatment; active monitoring and management of anti-TB drugs.

Main changes in the list of drugs is their regrouping in three categories, based on the latest data of their effectiveness and safety ratio – Group A: first-line drugs (levofloxacin / moxifloxacin, bedaquiline, linezolid); Group B: drugs included in the regimen in the second line (clofazimine, cycloserine / terizidon); Group C: drugs added as a result of impossibility of A and B group drugs use (ethambutol, delamanid, pyrazinamide, linezolid, imepenem-tsilastatin, meropenem, amikacin (streptomycin), ethionamide / prothionamide, p-aminosalicylic acid). The regimen consists of top-down sequential incorporation of drugs from three groups – from A to C. The choice is also determined by: the preference of oral medications to injectable ones; the results of testing medical sensitivity, tolerance of the drug, and drug interaction. The results of the STREAM study demonstrated a similar rate of successful treatment for patients with shortened and longer regimens of MDR-TB chemotherapy in accordance with previous WHO guidelines. In surveillance studies, shortened regimens of MDR-TB chemotherapy, similar to the STREAM study, showed comparable results with longer regimens, with the probability of successful treatment outcome at a lower risk of interruption. However, shortened regimens of chemotherapy were associated with a higher risk of failure of treatment and development of relapse as compared with longer regimens. There is insufficient data on the efficacy of shortened regimens (for example, when substituting the injectable drug with bedaquiline and linezolid or substituting moxifloxacin with levofloxacin). When using the shortened chemotherapy regimen, MDR-TB should: substitute kanamycin with amikacin; to strengthen monitoring and control of safety for changing regimen for a new longer one when the first signs of lack of response, manifestations of ototoxicity or the development of drug intolerance appear. The decision to start treatment for patients with MDR-TB with shortened treatment should be taken in the absence of resistance of the pathogen to the drug or suspicion of ineffectiveness of the drug; receiving second-line drugs included in the chemotherapy regimen for more than 1 month in the past; intolerance to any of the drugs or risk of toxicity; pregnancy; disseminated TB, tuberculous meningitis or TB of the central nervous system; any form of extrapulmonary tuberculosis in HIV-infected patients.



**Conclusions.** Implementation of the WHO strategy by 2025 should lead to treatment coverage of all registered over the year > 90%; the success of treatment > 90%; patients diagnosed with rapid test systems > 90%; patients who received regimens of chemotherapy with the inclusion of new drugs > 90%.

**Key words:** multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis; chemotherapy regimens; anti-TB drugs

UDC 616.24 - 002.5-08

## **Analysis of Mycobacteria Resistance in Patients Infected with Pulmonary Tuberculosis in Transcarpathian Region in 2015-2018**

**A. A. Rammal, V. P. Markovich, H. M. Koval**

Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with course of Infectious Diseases  
Uzhhorod National University, Medical faculty, Uzhhorod, Ukraine

**Background.** The issue of combating tuberculosis in Ukraine is one of the priority areas of State policy in sphere of healthcare and social development and the subject of international obligations. The emergence of new forms of disease, rapid proliferation of the disease pathogens with multiple medical resistance, and significant contingency in places of detention has reached the scale of emergency in some areas in Europe. There has been a considerable growth of the disease observed in Transcarpathia for the past five years; and the issue of multiresistance is the basic for its treatment.

**Purpose.** The purpose of this study is to carry out the analysis of resistance spectrum of *Mycobacterium tuberculosis* in patients, infected with pulmonary tuberculosis and bacteriocarriers.

**Materials and methods.** The biomaterial has been studied with the help of molecular-genetic method along with the Gene Expert system MTB/RIF to identify DNA of mycobacterium tuberculosis in the material and its resistance to Rifampicin (rpoB gene mutation) and bacteriological cultures on Millbrook broth and Levenshtein-Yensen agar by using automatic analyzer BACTEC MGIT 960 with a test of micobacteria tuberculosis resistance to anti-tuberculosis medications of the I and II types.

**Results and discussion.** Since 2015 there were 1084 cases of pulmonary tuberculosis of the 1–3 categories registered in the region, among which 716 cases are new, 92 relapses and 276 retreated cases (failures, and treatment after interruption).

While examining the biomaterial of the patients with molecular-genetic and bacteriological methods, the bacteriological secretion was registered in 74.7%

among new cases, 91.3% of tuberculosis relapses, and 85.5% of retreated cases (optimal level according to WHO – 70%).

The test for drug resistance covered 86.9% of bacteriocarriers among new cases, 94.9% of bacteriocarriers with TB relapses, and 81.3% of other retreated cases.

According to the study conducted, total primary resistance of *Mycobacterium tuberculosis* among the bacteriocarriers with new cases of pulmonary tuberculosis was 40.5%, the secondary resistance in previously treated (relapses and others) reached 68.7%. In *Mycobacterium tuberculosis* resistance spectrum, the patients with pulmonary tuberculosis were distributed in the following way: mono-resistance: new cases – 10.4%, previously treated – 4.3%; polyresistance (PR-TB): new cases – 9.7%, previously treated – 4.8%; rifampicin resistant TB (RR-TB): new cases – 4.5%, previously treated – 12.6%; multiresistance (MDR-TB): new cases – 15.5%, previously treated – 51.3%.

In the process of testing *Mycobacterium tuberculosis* for resistance to anti-tuberculosis medications of the second line, in cases of determined multiresistance and resistance to rifampicin there were 33 patients registered with the extensive resistance, in particular, 1.8% among new cases, 10.9% among previously treated.

**Conclusions.** The main task of today's phthiology is intensifying the effectiveness of treatment for multiresistant pulmonary tuberculosis, which has clinical and epidemiological relevance, as it reduces the reservoir and prevents spread of the infection. To achieve this goal it is necessary to find and develop new methods of treatment and regimens of chemotherapy, which allows to prevent the development of clinical micobacteria resistance in the process of therapy.

**Key words:** tuberculosis, multiresistance, molecular-genetic investigation.

UDC 614.446.33

## Modern Aspects of Microbiological Monitoring

*I. Andriieva, N. Andriiev, T. Uralbayeva, A. Vlasov*

SE Dnipropetrovsk Medical Academy of MOH of Ukraine, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology

**Background.** Antibiotic resistance is among the top five problem issues which international medical community pays special attention to. One of the measures aimed at improving the system of antibiotic resistance surveillance is the introduction of microbiological monitoring in healthcare institutions which is an essential part of infection control that allows to observe circulation of pathogens connected with medical care provision, changes in their structure and trends of developing antimicrobial drug resistance.

**Purpose** is to introduce microbiological monitoring and investigation of antibiotic resistance of circulating microorganisms in Rudniev Mother and Child Specialized Clinical Medical Center of Dnipropetrovsk.

**Materials and methods.** Collection and analysis of data on pathogens and their antibiotic resistance was performed using WHONET software, developed and provided by the WHO. The research was performed during 2011–2017 with the establishment of electronic database of microflora structure, which circulated in the center, and the nature of its sensitivity/resistance to antimicrobial drugs. In general, the database includes information about 9,654 strains of microorganisms. For data analysis MATLAB environment software was used.

**Results and discussion.** The research made it possible to obtain data on the microflora prevailing in hospital (hospital departments, in a homogeneous group of patients) and the number of identified associations. It has been found that identified strains belonged to a wide spectrum of microorganisms. The analysis of the identified clinically relevant microorganisms revealed that *K. pneumonia* (2%–44%), *E. coli* (1%–20%), *S. aureus* (1%–18%), *Candida spp.* (0%–16%), *S. epidermidis* (1%–16%), *E. cloacae* (2%–12%), *P. aeruginosae* (1%–11%), *S. haemolyticus* (1%–7%), *Acinetobacter spp.* (2%–7%), *E. aerogenes* (1%–5%) were most often identified in biological material. The identification of other microorganisms was irregular and its frequency ranged from 0% to 10%. Then, the specially developed software in the MATLAB environment was used to identify the OP transmission; resulting in, using the two-dimensional analysis, control and frequency detection of specific microorganisms from the biological material. Sensitivity study showed that the strains of bacteria were resistant, on average, to 66.7% of antibiotics. In particular, resistance to ampicillin, ceftriaxone, ceftazidime and gentamycin remained high and reached 100%. After making an administrative decision to ban the use of these drugs, the tendency of appearing sensitivity of the circulating microorganisms strains to antibiotics was observed in the dynamics.

The priority directions for further implementation and development of infectious control should include the following aspects:

- The development of rational strategies and tactics of antibiotics use based on microbiological studies should be the basis for policy of antibiotics prescription and, hereafter, development of form and drug system software.
- The relevant task is to create a unified system of monitoring antibiotic resistance of microorganisms isolated in hospitals through rapid exchange of epidemiologically important information between hospitals and laboratories.

**Conclusions.** Use microbiological monitoring by means of computer program WHONET made it possible to introduce additional administrative control measures in the work of institutions:

- the ability to prescribe antibiotics not only after determining susceptibility to the drug of microorganisms isolated from biological material from a particular patient, but also on the basis of monitoring and analysis of previous results of bacteriological research and determination of antibiotic resistance;
- compliance with the protocols that allow to quickly detect, isolate and provide treatment for patients infected with antibiotic-resistant strains of bacteria, which, in turn, will help to prevent spread of infections in hospitals;
- implementation of a system that allows to monitor antibiotics use (choice of drug, dosage, route of administration, frequency of administration, number of courses), evaluate the results, and, based thereon, to generate appropriate guidelines, and concentrate resources for this purpose;
- completion of infectious control in cases of infections caused by multiresistant strains of bacteria and implementation of infection control principles;
- the approach to control the OPs, circulating among neonates in the dynamics of their hospital stay, provides an opportunity of monitoring microorganisms transmission routes and constitutes grounds for operational development of barriers and relevant disease control efforts in each particular situation. The development of reasonable measures is an efficient method for the prevention of purulent-septic diseases.

**Keywords:** antibiotic resistance, microbial monitoring, WHONET.

UDC 616-002.3-089-053.2-035.17

## **Drug Resistance of Purulent-Inflammatory Diseases Pathogens in Children and Ways to Overcome it**

***V. B. Davidenko, M. M. Mishina, N. V. Roi, Yu. V. Pashchenko***

Department of Pediatric Surgery and Pediatric Anesthesiology,  
Department of Microbiology, Virology and Immunology. Prof. D. P. Grinyova  
Kharkiv National Medical University

**Background.** Modern pathogenic microorganisms have pronounced drug resistance to antimicrobial drugs. This significantly reduces the effectiveness of treatment of purulent-inflammatory diseases in children. The stability of microorganisms is due to biofilm formation and various factors of aggression. Hence, scientific research is necessary to eliminate microbial resistance and increase effectiveness of antimicrobial therapy.

**Purpose.** The aim of the study was to investigate in the experiment daily biorythms of pathogenic microbes relative to their correlation with the introduction of antimicrobial medicines.

**Materials and methods.** Such microorganisms as *St. aureus* and *E. coli* were taken in children with destructive pneumonia for the study of their daily biorhythms. The daily dynamics of such aggression factors as biofilm formation, DNA-activity of cultures, lecithinase activity, proteolytic and plasma-coagulase activity, hyaluronidase activity, daily dynamics of teichoic acids were investigated.

**Results and discussion.** The relationship between prescribing antimicrobial agents and the level of variability in drug resistance throughout the day was established by experimental clinical studies. The periods of increase and decrease in drug resistance levels were recorded.

The obtained results of scientific research allowed to propose a new concept of antimicrobial therapy (patent of Ukraine for invention No. 116487, March 26, 2013). According to this concept, it is necessary to change the time of administration of antimicrobial drugs so that their highest concentration coincides with the minimum production of aggression factors and the maximum sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents.

**Conclusions:**

1. Pathogenic microbes show their resistance to antimicrobial drugs by production of biofilms and other factors of aggression.

2. Daily biorhythms of the production of aggression factors with periods of high and low levels of aggression in microbes were established.

3. The received results became a basis of recommendations concerning change of time of antimicrobial drugs administration during a day with the purpose of effective overcoming of drug resistance of microorganisms causing purulent inflammatory diseases in children.

**Keywords:** pathogenic microbes, drug resistance, daily biorhythms.

UDC 616.617-022.6/7:616.015.8:615.33]-085

## **Overcoming Antibiotic-Resistance of Nosocomial Microflora in Urological Department**

**Y. V. Sarychev, A. L. Pustovoyt, R. B. Savchenko**

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

**Background.** Antibiotic resistance in urological hospitals remains an unresolved problem.

**Purpose** was to evaluate the dynamics of a local microbial landscape to provide a rational mode of empirical antibiotic therapy for complicated urinary tract infections (cUTI).

**Materials and methods.** The sample consisted of 370 patients. A comparative analysis of the microflora isolated from urine and urinary drainages was performed. In 237 patients (64.1%), cUTIs were associated with urolithiasis, in 47 (12.7%) – with infravesical obstruction, in 39 (10.5) – with abnormalities of the genitourinary system, in 32 (8.6%) – with diabetes, and in 15 (4.1%) – with pregnancy.

**Results and discussion.** In patients within group I (2014–2015) in the microbial landscape *E. coli* (35%), *Kl. pneumonia* (18%) and *Proteus spp.* (13%) were predominant, followed by *Enterococcus fecalis* and *Ps. aeruginosa*. During the next 2 years in patients of group II (2016–2017) an increase of *Enterococcus fecalis* (32%) and a decrease in the role of *E. coli* (15%) in the pathogenesis of the complicated UTIs was observed. The relative rate of *Kl. pneumonia* has not changed much (17%).

**Conclusions.** Preference for empirical therapy is given to protected cephalosporins, aminoglycosides, fosfomycin and nitrofurantoin. Cephalosporins of the III generation and fluoroquinolones are not recommended for starting therapy due to catastrophic growth of resistance.

**Key words:** nosocomial infections, antibiotic resistance, empiric therapy.

UDC 615.33.015

## **Application of Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Model for Antibiotic Administration Regimen Calculation**

**<sup>1</sup>M. V. Khaytovych, <sup>2</sup>L. O. Roshchenko, <sup>2</sup>A. A. Frantsishko,  
<sup>1</sup>V. O. Polovinka, <sup>1</sup>I. O. Afanasyeva**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>National Military Medical Clinical Center «The Main Military Clinical Hospital»

**Background.** Irrational antibiotic therapy can be the cause of ineffective treatment, antibiotic resistance development and side effects, increased costs of treatment, etc. Moreover, if in the primary health care line the choice of antibiotics is mostly empirical, in case of a hospital-acquired infection – one has to take into account sensitivity of the pathogenic microflora. The «golden standard» for assessing the activity of an antibiotic in a patient is to determine its minimum inhibitory concentration (MIC), that is, its concentration in a nutrient medium with no signs of reproduction of the isolated pathogenic strain.

Like other drugs, antibiotics are characterized by pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters. When applying the PK / PD model antibac-

terial drugs are divided into three groups. In doing so, the following parameters of the antibiotic PK are used: the area under the pharmacokinetic curve (AUC), indicating the amount of medicinal substance in blood; the value of maximum concentration in blood ( $C_{max}$ ); half-life ( $T_{1/2}$ ). The first group includes aminoglycosides, daptomycin, metronidazole, and ketolides. They exhibit a concentration-dependent bactericidal action and are characterized by a long-term post-antibiotic effect (PAE), since after antibiotic exposure, the rate of microorganisms growth is slowed down, and they become more sensitive to the antibacterial activity of phagocytes. Thus, when gentamycin is used, achieving the ratio of  $C_{max}/MIC$  8:1 against gram-negative microorganisms this can produce a positive result, so it should be administered at a dose of 5–7 mg/kg every 24 hours, while avoiding toxicity, as it decreases the duration of antibiotic presence in the blood.

The second group includes beta-lactam antibiotics, which are characterized by time-dependent bactericidal action and minimal (except for carbapenems) PAE. The more frequent administration lengthens the time (optimally – 40–50% of the duration of the dosing interval) when the concentration of antibiotic in the blood remains higher than the MIC. Therefore, it is advisable to reduce the intervals in the drug administration by leaving the usual daily dose or prescribing long-term  $T_{1/2}$  drugs (for example, in ceftriaxone it is on average 7 hours).

The third group includes azithromycin, clindamycin, tetracycline, tigecycline, linezolid, vancomycin and fluoroquinolones. To achieve clinical results, it is important to ensure that the ratio of  $AUC/MIC$  per day remains in the range of 25–30 for gram-positive and 100–125 for gram-negative microorganisms.

To determine whether the flora is sensitive to antibiotics in a particular patient, MIC values obtained from the microbiological study of the patient are matched to the limit values of the MIC developed by the EUCAST (breakpoints). If the MIC in the patient is less than the breakpoint of the MIC, the microorganism is susceptible to this antibiotic.

In case if it is necessary to make a choice (taking into account relevant clinical protocols) between two or more antibiotics to which the microorganism is susceptible, the advantage is given to those where the significance of the MIC in the patient differs from the breakpoint of the MIC for a greater number of dilutions.

Lets consider a clinical case. A patient of 28 years old, with sepsis and wound injury, *Ps. aeruginosa* culture has been isolated in the wound. It is sensitive to ciprofloxacin and meropenem with MIC of 0.25 mg / L, imipenem and gentamicin with MIC of 1 mg / L, cefepime with MIC of 2 mg / L, amikacin and ceftazidime with MIC of 4 mg / L. According to international breakpoints, sensitivity to ciprofloxacin is maintained at MIC <0.5 mg/l, to meropenem – at MIC <2.00 mg/l, to imipenem and gentamicin at MIC <4 mg/l, cefepime, amikacin and ceftazidime – at MIC <8 mg/l. Consequently, sensitivity to ciprofloxacin, amikacin

and ceftazidime in the patient is only 1 dilution less than breakpoint MIC, to imipenem, gentamicin and cefepime – at 2, while to meropenem – to 3 dilutions less. In order to optimize antibiotic therapy, it is advisable to prescribe gentamicin 5–7 mg/kg 1 time per day or cefepime 1.0 every 8 hours, or imipenem 1.0 every 6 hours or meropenem 1.0 every 8 hours. Considering this issue from the point of view of pharmacoeconomics, it should be noted that 1 day of antibiotic therapy of a patient could cover 2,600 UAH or 10 UAH in the case of usage of imipenem or gentamicin sulfate, respectively.

**Conclusions.** Therefore, the use of the PK / PD model allows personalizing antibiotic therapy, increasing its efficacy and safety.

**Key words:** antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

UDC 615.281.9:615.015.8:.[617-001+617.3]

## **Antibiotic Resistance in Modern Traumatology and Orthopaedy**

***O. B. Liutko***

SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

**Background.** The achievements of the field of traumatology and orthopedics, as well as surgery in general, are in a state of constant development: every day, specialists have to deal with issues related to the surgical needs and requirements of the team being in the operating theatre. The increase in the number of infectious complications in modern orthopedics, full of surgical interventions, explains the relevance of the problem of antibiotic resistance in this area. The use of antibiotics in such cases is an obligatory element of complex treatment and is usually performed according to existing standard algorithms, relevant regulatory documents and protocols.

The experience of establishing protocols of antibiotic therapy in a multi-profile hospital tells clinicians that in practice it is necessary to optimize the use of antibiotics, taking into account not only international and national guidelines, but also based on local data of the structure of infections pathogens and their antibiotic resistance.

**The purpose** of the work was to find out the peculiarities of microflora in patients with infectious complications of the traumatic-orthopedic profile and its antibiotic resistance.

**Materials and methods:** The results of microbiological study in 432 patients with infectious complications after osteosynthesis of lower and upper limbs bones,



hospitalized in the clinic of bone and purulent surgery at the ITO NAMNU, in 2005–2018, are analyzed. The culture study of the clinical material was performed in accordance with the current methodological guidelines and according to the guidelines of EUCAST (2017).

**Results and discussion.** As can be seen from the monitoring carried out in the laboratory of microbiology for more than 20 years, each 4th patient with hematogenous, and 3rd – after traumatic osteomyelitis, 2–3 or more microorganisms are simultaneously or consistently isolated. In each of the 10th – the microorganisms from the material cannot be isolated. The question arises: what kind of microbial to target with antibiotic therapy, so that it is still appropriate?

The transition of the laboratory of microbiology to technology and the interpretation of sensitivity tests according to the European standard allowed to reveal a greater proportion of methicillin-resistant, clindamycin-resistant *staphylococci* (2-fold), *staphylococci* with a reduced sensitivity to vancomycin (3 times) and teicoplanin. Regarding the resistance of gram-negative bacteria, according to our data, 80.0% of *enterobacterium* strains had BRRS, i.e., decreased sensitivity to three cephalosporins of the third generation. 48.3% of isolated *P.aeruginosa* strains were resistant to carbapenems, and 15.5% produced carbapenemase, thus making 63.8% of strains insensitive to carbapenems during treatment.

Thus, the development of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics has the greatest clinical significance. A different rate of clinically important acquired resistance to beta-lactam antibiotics of chromosomal or plasmid nature has also been established.

**Conclusions.** The results obtained during the study reveal the complexity of the course of infectious complications and the appointment of adequate antibiotic therapy, taking into account the probability of antibiotic resistant strains occurrence, and the need to determine its orientation. The data obtained, together with the results of other directed microbiological monitoring, allows administrations of medical establishments to justify the criteria for the formation of lists of «procurement» of necessary antibacterial agents for the prevention of the emergence and elimination of the development of infectious complications in bone fractures treatment.

**Key words:** Antibiotic resistance, infectious complications, traumatology and orthopaedy, microbiological researches.

# The Hidden Danger of Women's Urinary Tract: Superbug *Escherichia Coli*

**S. Ozdemir<sup>1</sup>, A. Ozbek<sup>2</sup>, I. Hakki Ciftci<sup>2</sup>, F. Koksal Cakirlar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Istanbul University- Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty,  
Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Sakarya University, Sakarya Medical Faculty,  
Department of Medical Microbiology, Sakarya, Turkey

**Background.** Urinary tract infections (UTIs) are more common in women worldwide and *Escherichia coli* isolates are responsible for the majority of UTIs. The ability of *E. coli* isolates to develop antibiotic resistance makes treatment difficult. Resistance to fluoroquinolones in *E. coli* isolates result from DNA target mutations, overexpression of efflux pumps, and the more recently plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) mechanisms have emerged, especially among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producers and the horizontal transfer of PMQR genes play an important role in spreading resistance. These bacteria deserve the superbug label. Antimicrobial options are limited in treatment because of their multiple drug resistance.

**Purpose.** The aim of this study was to investigate the susceptibility to quinolones, carbapenems and fosfomycin, and the presence of PMQR genes which consisted of *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* and *aac(6')-Ib-cr* amongst ESBL-producing *E. coli* isolates from urine samples collected from Turkish women.

**Materials and methods.** Between March 2014 and January 2017, a total of 300 *E. coli* isolates were isolated from urine samples of Turkish women with community-acquired UTI diagnosed in Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty Hospital. The identification and antimicrobial susceptibility was determined by using «The BD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system (BD diagnostic)». The isolates that were resistant or moderately susceptible to the tested antibiotics were confirmed by the E-test (bioMerieux, France) method. The ESBL production was examined by E-test ESBL strips (AB Biodisk, Solna, Sweden). The Carbapenemase activity was investigated by Rapidec Carba NP test (bioMerieux). Quinolone-resistant isolates were screened for the presence of PMQR genes by the polymerase chain reaction (PCR). The conjugation experiments were performed to detect whether the PMQR-positive plasmid was horizontally transferable.

**Results and discussion.** ESBL production was detected in 36% of all isolates. The antimicrobial resistance rates were significantly higher in ESBL-producing *E. coli* (ESBL-EC) isolates than in non-ESBL-EC isolates ( $p < 0.05$ ). ESBL production was significantly more frequent among ciprofloxacin-resistant *E. coli* (CREC)

isolates ( $p < 0.05$ ). The *aac(6')-Ib-cr* gene was found in 40% of CREC isolates, of which 50% were ESBL producers. None of the isolates harbored *qnrA*, *qnrB*, and *qnrS* genes. Eight isolates were resistant to carbapenems. The resistance to fosfomicin, tigecycline and colistin was not detected in any of the isolates.

*E. coli* is actually a part of normal flora in the intestinal tract of a healthy person and it has many beneficial functions. However, *E. coli* can easily earn resistance. Many reports showed that the prevalence of multidrug-resistant *E. coli* isolates is increasing worldwide, because of the dissemination of mobile genetic elements. Nowadays, these bacteria have become a hidden danger in women's urinary tract due to treatment difficulties.

**Conclusions.** Our data points out that urinary isolates of *E. coli* in Turkish women have superbug potential. Therefore, the implementation of antimicrobial resistance prevention and control strategies is necessary to reduce morbidity, mortality and health care costs, and to ensure careful antibiotic use in women with UTIs caused by this superbug bacterium.

**Key words:** Plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes, *aac(6')-Ib-cr*, ESBL-producing *E. coli*, woman patients with UTIs, Fosfomicin

## Identification, Antibiotic Susceptibility and Slime Production Ability of Non-Diphtheriae *Corynebacterium* Species Isolated from Blood Cultures of Hospitalized Patients with Bacteremia in Istanbul, Turkey

**S. Ozdemir, F. Koksal Cakirlar**

Istanbul University- Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty,  
Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

**Background.** Non-diphtheria *Corynebacterium* species have emerged as important pathogens after decades of confusion with their microbiological classification and clinical significance. Although the isolation of these organisms represents contamination by skin flora, in recent reports it has been reported that it causes diseases in humans, especially in immunocompromised patients.

**Purpose.** We report the identification, antibiotic susceptibility and slime production of non-diphtheria-*Corynebacterium* species isolated from blood cultures of hospitalized patients with bacteremia in Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa medical faculty hospital in Istanbul, Turkey.

**Material and methods.** A total of 126 non-diphtheria *Corynebacterium* species were isolated from blood samples of hospitalized patients with bacteremia in inten-

sive care units and in other departments of our hospital. Blood cultures were analyzed with the Bactec-9120 system. The identification and antimicrobial susceptibility of isolates were determined by Phoenix automated system. The identification results were confirmed by MALDI-TOF MS. Antibiotic susceptibilities were evaluated according to EUCAST. The slime production was analyzed with Congo Red-agar method.

**Results and discussion.** Among non-diphtheria *Corynebacterium* species, *Corynebacterium striatum* (23%) was the most prevalent species followed by *C. matruchotii* (21%), *C. afermentans* (14%), *C. jeikeium* (12%), *C. amycolatum* (9,5%), *C. kutscheri* (5%), *C. xerosis*, *C. singulare*, *C. aquaticum*, *C. propinquum* and *C. minutissimum* (1.5%), *C. pseudotuberculosis* and *C. aurimucosum* (1%), and *Corynebacterium sp* (6%). Resistance rates of non-diphtheria *Corynebacterium* species to the antibacterial agents, respectively, were as follows: penicillin 77%, clindamycin 70%, ciprofloxacin 61%, rifampicin 49%, tetracycline 41% and gentamicin 40%. None of the isolates were resistant to vancomycin and linezolid. Slime production of non-diphtheria *Corynebacterium* species was determined as 21%.

**Conclusions.** These results suggest that non-diphtheria *Corynebacterium* species isolated from patients with bacteremia in our hospital have multiple drug-resistances, and tend to form slime.

**Key words:** Non-diphtheria *Corynebacterium* species, Antibiotic susceptibility, Slime production, Blood culture, Bacteremia

UDC 615.015.8+615.33:616.98+619

## Monitoring of Intrahospital Infections to Prevent Antibiotic Resistance

**A. A. Machuzhak**

Department of Anesthesiology and Intensive Care  
State University «Dnipropetrovsk Medical Academy  
of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

**Background.** A pressing issue for modern health-care system is the development of ways to combat antibiotic resistance. Over the past few decades, clinical approaches to the treatment of infections have been modified and principles of antimicrobial control system have been developed to enable clinical decision-making, as well as to strengthen collective actions to address relevant medical problems.

**The purpose** of this work is to analyze the results of microbiological monitoring regarding the prevalence of multidrug-resistant pathogens of intra-hospital infections and their sensitivity to antibacterial drugs in intensive care units (ICUs) of Mechnikov Dnipropetrovsk regional clinical hospital.

**Materials and methods.** We studied the results of inoculation of sputum smears and lavages from a tracheostomy cannula, as well as smears of skin and soft tissues wounds, obtained during 2017. Data processing was performed using the WHO-HET 5.6 computer program, which facilitates the creation and regular update of microbiological passport of departments.

**Results and discussion.** Based on the data acquired, the most frequent and problem-causing agents in ICU of poly-trauma were gram-negative microorganisms, of which *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in 31% of cases, *Acinetobacter baumannii* – 29%, *Klebsiella pneumonia* – 28%. They were most susceptible to: Colistin – 84.2%, Imepenem / Cilastatin – 50%, Cefoperazone / Sulbactam – 37%. Another problematic group of microorganisms was gram-positive: *Staphylococcus haemolyticus* – 35%, *Enterococcus faecalis* – 22%, *Staphylococcus epidermidis* – 16%, which were most sensitive to Linezolid – 100%, Vancomycin – 91.7%. It should also be noted that, according to the bacteriological laboratory, problematic microflora in ICU of poly-trauma patients was resistant or less sensitive to aminoglycosides, fluoroquinolones and cephalosporins in most cases.

The most common Gram-negative pathogens of ICU №1 were: *Pseudomonas aeruginosa* – 31%, *Acinetobacter baumannii* – 26%, *Klebsiella pneumonia* – 26%, which were sensitive to Colistin – 100%, Ampicillin – 50%, Amoxicic-lin / Clavunalat – 50%. Among gram-positive microorganisms the following prevailed: *Enterococcus faecalis* – 28%, *Staphylococcus epidermidis* – 19%, *Staphylococcus haemolyticus* – 17%. They were most susceptible to: Doxycycline – 100%, Vancomycin – 90.3%, Linezolid – 87.5%. Microflora in ICU №1 was resistant or insignificantly sensitive to cephalosporins, fluoroquinolones.

The majority of microorganisms detected in ICU №2 were gram-negative: *Klebsiella pneumonia* – 39%, *Acinetobacter baumannii* – 24%, *Pseudomonas aeruginosa* – 21%, which were susceptible to: Colistin-100%, Cefoperazone / Sulbactam-50%. Representatives of gram-positive pathogens included: *Corynebacterium xerosis* – 19%, *Staphylococcus epidermidis* – 19%, *Staphylococcus haemolyticus* – 19%, which showed the highest susceptibility to Vancomycin – 62.5%, Gatifloxacin – 50%, Erythromycin – 50%. The problematic microflora in ICU №2 patients was resistant to cephalosporins.

Gram-negative microorganisms were the most commonly diagnosed pathogens in ICU for patients with purulent-septic pathology: *Klebsiella pneumonia* – 34%, *Acinetobacter baumannii* – 25%, *Pseudomonas aeruginosa* – 23%. They were most susceptible to: Colistin – 100%, Gentamicin – 100%, Ciprofloxacin – 66.7%. Among gram-positive microorganisms the following were prevalent: *Enterococcus faecalis* – 38%, *Staphylococcus aureus* – 28%, *Staphylococcus haemolyticus* – 13%, which were most sensitive to Linezolid – 100% and Ciprofloxacin – 100%. The

microflora in patients of ICU for purulent-septic pathology in most cases was resistant or insignificantly sensitive to cephalosporin therapy and beta-lactamase inhibitors.

**Conclusions.** It is necessary for each individual department to adapt recommendations (guidelines) on treatment of infections, taking into account local microbiological passport. Bacterial monitoring is crucial to prevent the increased resistance of microorganisms to antibiotics.

**Key words:** intrahospital infections, antibiotic resistance, gram-positive microorganisms, gram-negative microorganisms, bacterial monitoring

UDC 579.22: 576.52. 001

## **Investigation of the Adhesive Properties of Resistant Strains *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* and *C. Albicans* from Infected Surgical Wounds**

***N. M. Semenko*<sup>1</sup>, *D. O. Stepanskiy*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>State institution «Dnipro medical academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

**Background.** The problem of hospital infection in surgical departments is very important: even non-invasive interventions create a potential risk of infection in operational wound. Departments where the treatment of patients with purulent-septic profile is carried out is a permanent place of pyogenic infection, even if full compliance with the norms of infection control is reached.

Hospital strains of microorganisms have resistance to antibiotics and high pathogenicity as compared to non-hospital strains. One of the factors of pathogenicity is adhesion. Antibiotic-resistant organisms possess a greater adhesion ability than common strains. Thus, the study of the adhesive properties of microorganisms in the laboratory provides an opportunity to objectively assess the pathogenic potential of each particular species or strain of microorganisms and predict the peculiarities of the epidemic behavior of the pathogen in the conditions of the hospital department.

**Purpose** is two-fold: 1. to study the spectrum of wound infection pathogens in patients of surgical profile; 2. to compare the indices of the level of adhesion of hospital isolates and reference cultures.

**Materials and methods.** The materials for the study were taken from infected wounds of 26 patients from the department of purulent-septic resuscitation of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Identification of isolated pathogens was done by studying their culture properties.

Determination of adhesion was carried out according to the Brilis method. It is based on adhesion of the studied microorganisms to human red blood cells that were washed in phosphate buffer.

Calculation of the quantitative indices of adhesion was carried out by determining the following values:

1. Average index of adhesion (AIA) is the average number of microorganisms adhering to one erythrocyte. Adhesion is absent – 0–1; low – 1–2; average: 2–4; high > 4

2. Coefficient of participation of erythrocytes in adhesion (C) – the percentage of red blood cells that participated in adhesion.

3. Index of Adhesion of Microorganisms (IAM) is the average amount of m/o to one erythrocyte that participated in adhesion.

Comparison of the results was carried out between the hospital isolates by reference cultures; isolates of different pathogens between isolates of the same species.

**Results and discussion.** High-adherence properties had isolates *P. aeruginosa*, sensitive to meropenem (IAM = 6.47) and cefalexime (IAM = 4.23). The reference strain *P. aeruginosa* has an average adhesion (IAM = 4.23). *S. aureus*, resistant to oxacillin, had IAM = 8.97, isolate, resistant to penicillin – IAM = 4.47. The reference strain *S. aureus* possessed an average adhesion ability (IAM = 2.53). Isolated from the infected wound, *C. albicans* had average adhesion (IAM = 3.05) compared with a reference strain of low adhesion (IAM = 1.62).

Through our research, we have established that the isolates of *P. aeruginosa* and *S. aureus*, which had acquired resistance to antibiotics, had high adhesion potential, in contrast to reference strains that had an average or low adhesion capability.

**Conclusions.** Thus, the assessment of the adhesion level is a reliable method for determining the pathogenic potential of antibiotic-resistant microorganisms.

**Key words:** adhesion, resistance to antibiotics, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*.

## Phytotherapy vs Antibiotics in Relation to the Effects on the Microbiome

*A.Gessner*

Institute for Medical Microbiology and Hygiene — University of Regensburg, Germany

**Background.** Currently, a persistent trend towards an increase in the prevalence of antibiotic resistance is observed worldwide. Given the lack of adequate development of fundamentally new antibiotics, humanity may remain defenseless against

most infections in the coming decades. To a large extent, the irrational use of antibiotics in medical practice contributes to this process.

In addition, the development of global resistance and the irrational use of antibiotics may lead to significant disorders of the human microbiome. This term implies a combination of all types of bacterial microorganisms, the number of which in the human body is approximately 10-fold higher than the number of the body's own cells. The study of the microbiome became possible only in the 21<sup>st</sup> century thanks to the introduction of the genome sequencing method. At the same time, the enormous role of this balanced ecosystem producing a large number of metabolites in the course of all metabolic processes in the human body and the development of many diseases became clear.

In this regard, there is a high need to develop a strategy for the rational use of antibiotics and alternative treatment options in situations where antibiotic therapy is not definitely indicated.

Currently, acute rhinosinusitis is a disease when antibiotics are most commonly prescribed. At the same time, it has been proven that in most cases, the disease is of a viral nature and should be treated with drugs with symptomatic and pathogenic action. One of the most commonly prescribed drugs for the treatment of acute rhinosinusitis in Germany and Ukraine is the complex herbal preparation Sinupret extract. Its use is regulated by the national guidelines of Germany and Ukraine for the treatment of acute viral and post-viral rhinosinusitis. The active ingredient is a special patented BNO 1016 extract containing standardized components of five medicinal plants: gentian root, primrose flowers with calyx, black elderberry flowers, sorrel and vervain.

**Purpose:** To evaluate the effect of a complex preparation BNO 1016 based on a standardized plant extract of five medicinal plants and antibiotics (moxifloxacin and amoxicillin) on the species and quantity of the intestinal microbiome using genetic sequencing method.

**Materials and methods:** For the study, 5 groups of 8 laboratory animals (Vistar rats, total – 40 animals) were observed for 7 days. The negative control group (n = 8) received water and was under conditions similar to those of the four experimental groups; the group treated with moxifloxacin (n = 8) per os.; the group treated with amoxicillin + clavulanic acid (n = 8); the group treated with BNO 1016 at a dose equivalent to a human one (n = 8); the group receiving the extract BNO 1016 at a dose of 10 equivalent human doses. All this time they received the study drugs for 7 days. Sampling of feces was carried out on the Day 1 and Day 7 of the study. The study of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiome was carried out by genetic sequencing method.

**Results of research and discussion:** After 7 days, the groups receiving the studied antibiotics showed significant changes in the intestinal microbiome compared



to the control in the form of: a sharp reduction in species diversity of microorganisms; a change in their ratios with the growth of some microorganisms previously represented in a smaller amount. In the group receiving the BNO 1016 extract at a dose equivalent to a human one, no significant (compared to the control) changes in species diversity and the number and ratio of different types of microorganisms were observed. In the group receiving higher dosages of the extract, the differences were also insignificant compared to the control.

**Conclusions:** The use of a special extract BNO 1016 of five medicinal plants, unlike modern antibacterial drugs, is safe for the microbiome and may be considered as a rational alternative to antibiotics in situations where their use is not necessarily indicated.

**Key words:** microbiome; BNO 1016 (Sinupret extract); antibiotics; antibiotic resistance.

## **The interrelation between the course of the generalized periodontitis and the valve heart pathology in patients undergoing antibiotic therapy**

*I. P. Mazur,  
M. V. Slobodyanyk*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

**Background.** Most scientists recognize the existence of the pathogenetic relationship between inflammatory diseases of periodontal tissues and the general somatic pathology. The main etiological factor of the diseases of periodontal tissues is microorganisms (parodontium-pathogens) that cause the immune-mediated inflammatory response of the macro-organism. All microorganisms on the surface of the teeth are combined into a specific bacterial ecosystem called biofilm. The biofilm ensures the vitality of microorganisms and protects them from the action of the immune system. The surface of the biofilm is covered with a protective matrix, viz. a complex of glycosaminoglycans and proteins. It is this protective matrix that does not allow antiseptic or antibacterial drugs to penetrate into

the biofilm. Microorganisms in the biofilm are therefore more resistant to the action of antibiotics, antiseptics and other active components. The specialist literature data show that the resistance of the parodontium-pathogenic micro-flora to the action of antibiotics has increased.

Antibiotics are an important component of auxiliary therapy in the treatment of infectious diseases. Due to the inefficient application of those drugs, the antibiotic resistance of microorganisms to the frequently used antibacterial agents keeps developing. The knowledge of biological mechanisms associated with the use of antibiotics and preventing the misuse of antibiotics will help solve those problems.

**Purpose** of the current research is to investigate the spread of the parodontium-pathogenic micro-flora in patients with acquired heart defects based on clinical and microbiological studies of patients undergoing systemic antibiotic therapy.

**Material and methods.** The study involved 32 patients with cardiovascular disease, viz. mitral and aortic insufficiency due to the valvular heart defects. The patients were undergoing an inpatient treatment at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, and needed surgical intervention, viz. a heart valve replacement. All patients underwent a general clinical, dental and periodontal examination of the oral cavity. The microbiological study using the PCR method was performed on the removed heart valves and in periodontal pockets of the patients with the acquired heart defects.

**Results of research** showed that all the patients examined (100%), who had undergone surgical treatment of the heart valves, were diagnosed with the generalized periodontitis of varying degrees of severity. Among the examined patients with the generalized periodontitis (GP), 10 (30%) had an acute course of the GP, while 22 (70%) had a chronic course of the GP. The patients' case history data testify to the systematic taking by them of systemic antibacterial drugs (100% of those examined) for the prevention of infectious endocarditis. All the patients were taking the cephalosporins of the third generation prior to surgery and thereafter. The treatment lasted two weeks, which predetermined the prevalence of chronic course of the generalized periodontitis in the sample contingent.

The results of studying of the oral hygiene index showed that the patients with the acquired heart defects were characterized by a high level of that index, which was indicative of their hygiene status as unsatisfactory (the Fyodorov-Volodkina's index score was  $3.9 \pm 1.01$ ). The determination of the papillary marginal alveolar index (PMA) results in patients with valvular pathology demonstrated that the low level of individual oral hygiene predetermined high rates of inflammatory processes in periodontal tissues (the PMA index score was  $34.2 \pm 5.1\%$ ). The Muhlemann-Saxer Papillary Bleeding Index (PBI) was assessed after probing periodontal pockets. The research findings have shown that patients with acquired heart defects are mostly characterized by profuse bleeding (in 30 seconds after probing the blood fills the

interdental space covering the surface of the tooth and/or gingivae). The average score of the Muhlemann-Saxer Papillary Bleeding Index was  $2.93 \pm 0.07$ , which is due to the systemic use of drugs to reduce platelet aggregation (antiplatelet agents).

The overall bacterial contamination (OBC), namely through the staphylococcal and streptococcal micro-flora, was detected in all the patients (100%), both in their periodontal pockets and on the heart valves. Positively higher was the bacterial contamination of the periodontal pockets (OBC 5.55 (5.00-5.78) Lg) ( $p < 0.001$ ) compared with that of the heart valves (OBC 3.7 (3.3-3.9) Lg). No correlation ratio ( $r = 0.118$ ,  $p = 0.533$ ) was revealed between the degree of bacterial contamination of the periodontal pockets and that of the heart valves.

The findings of the microbiological research have shown a high degree of bacterial contamination of the heart valves by the parodontium-pathogenic micro-flora. *Porphyromonas gingivalis* was revealed to have high prevalence, with 60%, among the parodontium-pathogens. *T. denticola* (40.0%), *T. Forsythia* (36.7%), *P. Intermedia* (10.0%) and *Aggregatibacter actinomycetemcomitan* (10%) were revealed as less prevalent. The highest prevalence rate among parodontium-pathogens in gingival pockets was found with *P. gingivalis* (86.7%).

**Conclusions** As can be seen from the above, the findings of the research conducted have shown a high prevalence rate of the generalized periodontitis in patients with the valvular pathology. Taking by the patients of systemic antibacterial drugs with the purpose of preventing infectious endocarditis led to an increased percentage of the patients with the chronic course of the generalized periodontitis (70%). All patients were revealed to have a low level of individual hygiene that was rated as «unsatisfactory» (the high hygiene index score was  $3.9 \pm 1.01$ ). A high level of gingival bleeding during probing was marked (the score was  $2.93 \pm 0.07$ ), which is related to the systemic use of drugs to reduce platelet aggregation (antiplatelet agents). It is known from the specialist literature that the parodontium-pathogenic micro-flora is not susceptible to the antibacterial drugs in question, which requires further study of the antibiotic resistance in patients with the acquired valvular heart disease.

**Keywords:** generalized periodontitis, valve pathology of the heart, mitral stenosis, aortic stenosis, real-time PCR, antibiotics, biofilm, antibiotic resistance

UDC 616.94; 579.61

## **New therapeutic solution for *Klebsiella*-associated infection: a colistin — azithromycin potentiation effect**

**O.V. Moshynets, A.J. Spiers, A.A. Vodianyuk, O.A. Krykunov**

Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine

**Background.** Gram-negative infections and their growing antibacterial resistance are becoming a significant global problem. *Klebsiella pneumoniae* (KP) — associated infections are the leading cause of sepsis and are becoming more common with a tendency to further growth. The proportion of *Klebsiella*-associated infections in relation to all gram-negative infections has been rising from 0–4% up to 2004, to 9% in 2011, and 38% in 2015 with the carbapenem resistance occurring in every second KP hospital isolate.

Colistin, or colistin methanesulfonate (MSC), is an antibiotic of choice in the treatment of carbapenem-resistant KP infection. However, the efficacy of colistin remains very low due to its limited bioavailability and low bactericidal activity. The mortality rate for carbapenem-resistant Gram-negative infections treated with colistin was 43% in the first 28 days of treatment, and only 15% of patients were recognised as fully recovered according to the randomised controlled superiority trial published by Paul et al. (2018). Combinations of colistin and other antibiotics do not increase the efficacy of the therapy or only result in a slight improvement.

Biofilm-formation is a key strategy used by pathogens during infection, and has been extensively studied using *Pseudomonas aeruginosa* (PA). In PA infections of cystic fibrosis sufferers, a combination of a specific anti-PA antibiotic with a macrolide antibiotic such as erythromycin or azithromycin has been found to be an effective therapeutic approach. In particular, these two antibiotics reduce virulence, quorum sensing and biofilm formation. As KP shares many characteristics with PA, i.e. both are Gammaproteobacteria, quorum sensing and biofilm-forming, and have similar macrolide sensitivity profiles, we were interested to determine whether the addition of a macrolide in combination with a 'weak' MSC might result in an improved anti-biofilm therapy for KP infections.

**Materials and methods.** We first assessed the anti-biofilm effect of eight macrolides including azithromycin, clarithromycin, erythromycin, josamycin, midecamycin, roxithromycin, spiramycin and tylosin. Of these, azithromycin (AZM) and josamycin exhibited high levels of KP biofilm-suppression. We selected AZM

for further testing as this can be applied intravenously. We then investigated the effects of MSC and AZM on the planktonic growth of a model KP, ATCC 10031. MSC exhibited no antibacterial effect up to 32 mg/l, while AZM had a pronounced suppressive effect reducing culture densities by 2.5 – 4.5 times. The combination of MSC and AZM showed a significant synergism with the critical effective concentration of MSC ( $C_{mic}$ ) decreasing from 10, 8 and 7 mg/l with AZM at 3, 6 and 9 mg/l, respectively. In corresponding biofilm assays, the optimal MSC  $C_{mic}$  was 10 mg/l, however, AZM showed an ability to inhibit biofilm development at 6 and 9 mg/l, and at these concentrations the effectiveness of MSC was improved. Even 3 mg/l AZM a significant decrease in MSC  $C_{mic}$  was observed. In additional assays where the combination of antibiotics were applied to mature biofilms, AZM was found to reduce further development, whereas MSC had no independent or synergistic effect.

We have also broadened our testing of AZM and CSM combination therapy using seven hospital KP isolates. Like ATCC 10031, planktonic cultures were not sensitive to MSC up to 12 mg/l, while cell densities were reduced by 30–50 % with 9–18 mg/l AZM. The combination of AZM and MSC led to a reduction of cell densities by 2–6 times. However, MSC was found to be less effective against the biofilms produced by these hospital isolates, though 12 mg/l MSC, 9 and 18 mg/l AZM could reduce biofilms by 30–40%. The combination of MSC and AZM, as before, showed a synergism and led to decreases in biofilm formation of approximately 50%.

**Conclusions.** Our experiments demonstrate that azithromycin has a significant impact on KP biofilm development. This effect can potentiate MSC which reduces its  $C_{mic}$  to therapeutically achievable concentrations and suggesting that this combination antibiotic therapy may be a more successful strategy in fighting KP infections in the future.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*, biofilms, colistin, azithromycin, therapy.