

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-17>

УДК 616-082:015.8

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА РОЗШИРЕНА СТІЙКІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ІЗОЛЯТІВ РОДУ *ACINETOBACTER*, ВИДІЛЕНИХ У ЛЬВОВІ В 2021 - 2022 РОКАХ

Мотика О.І., Мажак К.Д., Слесарчук О.М., Топорович О. І., Бончужна М. В.,

Вишнякова Г. В.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб*

імені Л. В. Громашевського НАМН України", м. Київ, Україна

Анотація. Досліджено профілі антибіотикочутливості 45 ізолятів роду Acinetobacter, виділених у Львові у 2021-2022 роках. Всі досліджені ізоляти характеризувались мультирезистентністю; $77,8 \pm 5,8$ % ізолятів мали розширену резистентність до антибіотиків. Всі ізоляти ацинетобактерів були чутливими до колістину та поліміксину В.

Ключові слова: *Acinetobacter, стійкість до антибіотиків, мультирезистентність (MDR), розширена резистентність до антибіотиків (XDR)*

Вступ. Неферментуючі грамнегативні бактерії роду *Acinetobacter*, зокрема *A. baumannii*, відносять до патогенів ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та види *Enterobacter*), які є частими збудниками внутрішньолікарняних інфекцій. Ацинетобактери зазвичай пов'язують з пневмоніями, катетер-асоційованими бактерієміями; також вони можуть спричинювати інфекції сечовивідних шляхів та м'яких тканин [10, 11]. При цьому, представники виду *Acinetobacter*, виділені із зразків клінічного матеріалу, часто характеризуються мультирезистентністю до антибіотиків та навіть панрезистентністю [2, 4, 10, 11]. Така особливість ацинетобактерів забезпечується багатьма взаємодоповнюючими механізмами резистентності - зокрема, наявністю мобільних генетичних елементів [2, 4, 5, 7, 10, 11].

Вважається, що висока смертність пацієнтів від інфекцій, спричинених *A. baumannii*, обумовлена в основному неефективною початковою антибіотикотерапією [8, 10]. Для правильного вибору антибактеріального препарату важливими є дані щодо чутливості популяції ацинетобактерів, які циркулюють в регіоні.

Мета дослідження. Визначити профілі антибіотикочутливості актуальних ізолятів ацинетобактерів, виявити поширеність серед них мультирезистентності та розширеної стійкості.

Матеріали та методи досліджень. В дослідженні використано 45 ізолятів, для яких підтверджено приналежність до роду *Acinetobacter*, виділених з різних зразків клінічного матеріалу (сечі, виділень з хірургічних ран, харкотиння, трахеостоми), що поступив з

медичних закладів м. Львова за період 2021-2022 років. (Штам *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 використано в якості контролю).

Досліджено чутливість виділених ізолятів до цефалоспоринів третьої (цефотаксим, цефтазидим, цефтріаксон, цефоперазон, цефподоксим) та четвертої (цефепім) генерацій, до цефоперазону/сульбактаму, іміпенему, меропенему, азтреонаму, фторхінолонів другої (норфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин) та третьої (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин) генерацій, аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), доксицикліну, тігецикліну, поліміксину В, колістину.

Визначення чутливості ізолятів ацинетобактерів до антибіотиків (за виключенням колістину) здійснювали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона (*Graso*, Польща) згідно рекомендацій Європейського комітету із визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) [3, 9]. Чутливість до колістину визначали методом розведень у поживному бульйоні (*Graso*, Польща). Використовували стандартні паперові диски (*Himedia*, Індія). У випадках, коли в документах EUCAST були відсутні інтерпретаційні критерії для *Acinetobacter spp*, оцінку результатів проводили за інструкцією, що додавалась до стандартних паперових дисків з антибіотиками.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами з використанням Microsoft Office Excel 2007.

Результати та обговорення. Досліджено ізоляти *Acinetobacter spp*, виділені у останні роки, які походили з різних типів зразків клінічного матеріалу (табл. 1).

Таблиця 1.

Походження ізолятів *Acinetobacter spp*, використаних у дослідженні

Тип клінічного матеріалу	Кількість ізолятів <i>Acinetobacter spp</i> , n
Сеча	12
Матеріал з хірургічних ран	18
Харкотиння або матеріал з трахеостоми	15
Всього:	45

Серед 45 використаних ізолятів 17 було протиповано як *A. baumannii*, 2 - як *A. lwoffii*. Решту ацинетобактерів не вдалось віднести до конкретного виду, оскільки вони характеризувались атиповими проявами біохімічних ознак.

Лише 4 ізоляти *Acinetobacter spp* були присутні в досліджуваних клінічних зразках в монокультури; більшість асоціювалась з іншими патогенами ESKAPE. При цьому, у 12 (26,6 ± 8,0 %) випадків в зразку, крім ацинетобактера, був присутній лише один вид ESKAPE. Більшість зразків містили, крім ацинетобактера, ще два та більше патогенів ESKAPE. Найчастіше ацинетобактер асоціювався з псевдомонасами та клебсиелами (табл. 2).

Таблиця 2.

Асоціація *Acinetobacter spp* з іншими патогенами ESKAPE в досліджених зразках клінічного матеріалу

Патогени ESKAPE	Кількість випадків виявлення патогена у одному зразку з <i>Acinetobacter spp</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
<i>Enterobacter spp</i>	Не виявлено

Присутність інших патогенів ESCAPE підвищує ризик подальшого зростання рівня резистентності *Acinetobacter spp*, оскільки доведена можливість горизонтального переносу генів стійкості між видами [5, 7].

Визначення антибіотикочутливості досліджуваної вибірки ізолятів *Acinetobacter spp* показало практично повну відсутність активності щодо них незахищених цефалоспоринів - чутливість виявлена лише у одного ізоляту.

Близько чверті ізолятів були чутливі до цефоперазону/сульбактаму, карбапенемів, близько третини - до азтреонаму. Невисокою була чутливість ацинетобактерів до фторхінолонів другої генерації, гентаміцину, тобраміцину (чутливими були менше 20 % ізолятів), дещо вищою - до фторхінолонів 3 генерації та амікацину чи нетилміцину.

Єдиним класом антимікробних препаратів до якого ацинетобактери зберегли чутливість, були поліміксини - колістин та поліміксин В. До них виявились чутливими всі досліджені ізоляти (табл.3).

Всі залучені у дослідження ізоляти *Acinetobacter spp* виявляли стійкість до одного чи більше антимікробних препаратів у трьох та більше класах. Тому, згідно прийнятої термінології Європейського центру контролю за захворюваністю (European Centre for Disease

Control, ECDC) та Центру контролю та профілактики захворювань (Centre for Disease Control & Prevention, CDC) США, могли вважатись мультирезистентними [1, 6]. Більшість (77,8±5,8%) ізолятів у вибірці характеризувались розширеною резистентністю до антибіотиків (extensively drug-resistance, XDR). Найчастіше зберігалась чутливість до карбапенемів + поліміксинів.

Таблиця 3.

Чутливість ізолятів *Acinetobacter spp*, до антимікробних препаратів різних рядів

Препарат / Ряд препаратів	Питома вага чутливих ізолятів <i>Acinetobacter spp</i> , %
Цефалоспорины 3 генерації	2,2 + 2,2
Цефепім	2,2 + 2,2
Цефоперазон/сульбактам	24,4 + 6,4
Меропенем	26,7 + 6,6
Іміпенем	26,7 + 6,6
Азтреонам	33,3 + 7,0
Фторхінолони 2 генерації	8,9 + 4,2
Фторхінолони 3 генерації	22,2 + 5,8
Гентаміцин, тобраміцин	8,9 + 4,2
Амікацин, нетилміцин	17,8 + 5,7
Доксициклін	4,4 + 1,3
Тігециклін	31,1 + 6,9
Поліміксин В	100,0
Колістин	100,0

Сприяти вибору ефективного препарату для антибіотикотерапії може якомога швидше визначення чутливості ізоляту *Acinetobacter* в кожному конкретному випадку інфекції, спричиненої даним патогеном. Водночас, постійний моніторинг за частотою різних профілів

резистентності в популяції ацинетобактерів підвищує імовірність більш раннього початку вдалої антибіотикотерапії ще до одержання з лабораторії антибіотикограм.

Висновки та перспективи. Досліджувані ізоляти *Acinetobacter spp* характеризувались мультирезистентністю до застосованих антибіотиків, а також значною поширеністю розширеної стійкості.

Єдиним класом антимікробних препаратів, до яких повністю збереглась чутливість ацинетобактерів, були поліміксини - колістин та поліміксин В.

Дані щодо профілів резистентності ізолятів, виділених з клінічного матеріалу на території Львова, надають важливу інформацію для вибору антибіотикотерапії пацієнтів у перші, найбільш важливі дні після поступлення в медичний заклад.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Basak S., Singh P., Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *J Pathog.* 2016;2016:4065603. doi: 10.1155/2016/4065603.
2. De Oliveira D. M. P., Forde B. M., Kidd T. J., Harris P. N. A., Schembri M. A., Beatson S. A., Paterson D. L., Walker M. J. 2020. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev* 33:e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
3. EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 10.0, 2022 <http://www.eucast.org>
4. Lupo A., Haenni M., Madec J.Y. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter spp* and *Pseudomonas spp*. *Microbiol Spectr.* 2018 Jun;6(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0007-2017.
5. Maeusli M., Lee B., Miller S., Reyna Z., Lu P., Yan J., Ulhaq A., Skandalis N., Spellberg B., Luna B. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance from *Acinetobacter baylyi* to *Escherichia coli* on lettuce and subsequent antibiotic resistance transmission to the gut microbiome. *mSphere.* 2020 May 27;5(3):e00329-20. DOI: 10.1128/mSphere.00329-20.
6. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R. B. Et al Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, no. 3, pp. 268–281, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03
7. Naiemi N. A., Duim B., Savelkoul P. H., Spanjaard L., de Jonge E., Bart A., Vandenbroucke-Grauls C. M., de Jong M. D. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol.* 2005. Sep;43(9):4862-4864. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4862-4864.2005.
8. Shi J., Sun T., Cui Y., Wang C., Wang F., Zhou Y., Miao H., Shan Y., Zhang Y. Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with

high mortality: a retrospective study in the pediatric intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2020 Aug 12;20(1):597. DOI:10.1186/s12879-020-05321-y.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12, 2022. <http://www.eucast.org>

10. Wong D., Nielsen T. B., Bonomo R. A., Pantapalangkoor P., Luna B., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* Infections: a century of challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):409-447. doi: 10.1128/CMR.00058-16.

11. Zarrilli R., Visca P., Bonnin R. A., Dé E. Editorial: drug resistance, global epidemiology and virulence of *Acinetobacter*. *Front Microbiol.* 2023 Feb 21;14:1151462. DOI:10.3389/fmicb.2023.1151462. PMID: 36896428; PMCID: PMC9989

REFERENCES

1. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *J Pathog.* 2016;2016:4065603. doi: 10.1155/2016/4065603.

2. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. 2020. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev* 33:e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>

3. EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 10.0, 2022 <http://www.eucast.org>

4. Lupo A, Haenni M, Madec JY. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol Spectr.* 2018 Jun;6(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0007-2017.

5. Maeusli M, Lee B, Miller S, Reyna Z, Lu P, Yan J, Ulhaq A, Skandalis N, Spellberg B, Luna B. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance from *Acinetobacter baylyi* to *Escherichia coli* on Lettuce and Subsequent Antibiotic Resistance Transmission to the Gut Microbiome. *mSphere.* 2020 May 27;5(3):e00329-20. DOI: 10.1128/mSphere.00329-20.

6. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R. B. Et al Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, no. 3, pp. 268–281, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03

7. Naiemi NA, Duim B, Savelkoul PH, Spanjaard L, de Jonge E, Bart A, Vandembroucke-Grauls CM, de Jong MD. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol.* 2005. Sep;43(9):4862-4864. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4862-4864.2005.

8. Shi J, Sun T, Cui Y, Wang C, Wang F, Zhou Y, Miao H, Shan Y, Zhang Y. Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with

high mortality: a retrospective study in the pediatric intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2020 Aug 12;20(1):597. DOI:10.1186/s12879-020-05321-y.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12, 2022. <http://www.eucast.org>

10. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan; 30(1): 409-447. doi: 10.1128/CMR.00058-16.

11. Zarrilli R, Visca P, Bonnin RA, Dé E. Editorial: Drug resistance, global epidemiology and virulence of *Acinetobacter*. *Front Microbiol.* 2023 Feb 21;14:1151462. DOI:10.3389/fmicb.2023.1151462.

MULTI DRUG-RESISTANT AND EXTENSIVELY DRUG RESISTANT ACINETOBACTER SPECIES ISOLATED IN LVIV DURING 2021-2022

Motyka O. I, Mazhak K. D., Slesarchuk O.M, Toporovych O.I., Bonchuzhna M.V.,
Vishnyakova G. V.

Abstract. The antibiotic susceptibility profile of 45 *Acinetobacter* spp isolated in Lviv during 2021-2022 was studied. All of the tested isolates were multi drug-resistance (MDR), $77,8 \pm 5,8$ % isolates have extensively drug-resistance (XDR). All *Acinetobacter* isolates were sensitive to colistin and polymixin B.

Key words: *Acinetobacter* spp, resistance to antimicrobials, multi drug-resistance (MDR), extensively drug-resistance (XDR)

Мотика Олена Ігорівна <https://orcid.org/0000-0003-4837-9606>, +380679286054;
difteriandi@gmail.com

Мажак Квітослава Деонізівна <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Слесарчук Ольга Миколаївна <https://orcid.org/0000-0002-0702-6989>

Топорович Оксана Іванівна

Бончужна Марія Володимирівна

Вишнякова Ганна Володимирівна <https://orcid.org/0000-0003-4995-8052>

Надійшла до редакції / Received: 27.11.2022