

Горяинова Н.В., Рыбальская А.П., Мельник Е.А., Немировская Л.Н., Скачкова Н.К.
Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев, Украина

Goryainova N., Rybalska A., Melnik H., Nemyrovska L., Skachkova N.
Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Спектр возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и профили их антибиотикорезистентности у пациентов с острым лейкозом

Spectrum of the Pathogens of Infectious-Inflammatory Complications and Profiles of Their Antibiotic Resistance in Patients with Acute Leukemia

Резюме

По результатам мониторинга 2002–2020 гг. проанализирован спектр возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) у пациентов с острым миелоидным и острым лимфоидным лейкозом. Изолировано 2039 штаммов микроорганизмов, среди которых 306 культур отнесены к этиологическим факторам ИВО. Представлены профили резистентности основных патогенов родов *Staphylococcus*, *Enterococcus*, семейства *Enterobacteriaceae*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Ключевые слова: пациенты с острым лейкозом, инфекционно-воспалительные осложнения, возбудители, антибиотикорезистентность.

Abstract

According to the monitoring results of 2002–2020, the spectrum of causative agents of infectious-inflammatory complications (IIC) in patients with acute myeloid and acute lymphoid leukemia was analyzed. There were isolated 2039 strains of microorganisms, among which 306 cultures were attributed to the etiological factors of IIC. The profiles of resistance of the main pathogens of the genus *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* family, fungi of the genus *Candida* are presented.

Keywords: patients with acute leukemia, infectious-inflammatory complications, pathogens, antibiotic resistance.

■ ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции – одна из основных причин развития осложнений и смертности у пациентов с опухолями системы крови, частота которых на фоне проведения цитостатической терапии достигает

более 80% [1, 2]. Несмотря на весомые достижения в лечении инфекций благодаря использованию антибиотиков, инфекционно-воспалительные осложнения продолжают оставаться глобальной проблемой. Факторы риска развития инфекции у онкогематологических пациентов связывают с иммунодефицитным состоянием пациентов, обусловленным как действием химиотерапевтических препаратов, так и природой заболевания, продолжительным нахождением пациентов в условиях стационара, инвазивными процедурами [3].

Установлено, что селективное влияние на микроорганизмы вследствие использования антимикробных препаратов приводит к изменению эпидемиологических закономерностей, расширению спектра возбудителей и росту резистентности патогенов. За последние годы в структуре бактериальных инфекций, диагностируемых у онкологических пациентов, пациентов в отделениях интенсивной терапии, многопрофильных стационарах, наблюдается тенденция к увеличению мультирезистентных штаммов [4–6]. Это обуславливает развитие осложнений, этиологическим фактором которых являются микроорганизмы, воздействие на которые ограничено существующими антибактериальными препаратами (АБП). В отличие от природной резистентности, являющейся постоянным видовым признаком микроорганизмов, приобретенная резистентность обусловлена мутациями генов или приобретением новой генетической информации. Среди важнейших проблем, связанных с развитием резистентности, – появление микроорганизмов, способных продуцировать бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), распространение метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, мультирезистентных – *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, продуцирующих карбапенемазы, ванкомицинрезистентных представителей рода *Enterococcus*. Таким образом, устойчивость к АБП, в том числе множественная резистентность возбудителя, является актуальной проблемой современной медицины.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать видовой состав циркулирующих условно-патогенных микроорганизмов и определить основные закономерности формирования антибиотикорезистентности возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с острым лейкозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2002–2020 гг. у 204 пациентов с острым миелоидным (ОМЛ), 15 пациентов с острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ) из биопатов верхних дыхательных путей (ВДП), кишечника, поверхности ран и при посевах крови на стерильность было изолировано и идентифицировано 2039 штаммов микроорганизмов, принадлежащих к различным таксономическим группам. Из 306 микроорганизмов, признанных этиологическими факторами ИВО у пациентов с острым лейкозом (ОЛ), наиболее распространенными возбудителями установлены 272 штамма следующих родов и видов: *Staphylococcus aureus* – 30 культур (9,8%), *S. epidermidis* – 66 (21,6%), *S. saprophyticus* – 10 (3,3%), *Staphylococcus sp.* – 10 (3,3%), *Enterococcus* – 39 (12,7%), *Klebsiella pneumoniae* – 12 (3,9%),

Enterobacter aerogenes – 2 (0,7%), Escherichia coli – 3 (1,0%), Proteus vulgaris – 1 (0,3%), Pseudomonas aeruginosa – 6 (2,0%), Candida sp. – 93 (30,4%). Среди других возбудителей 34 культуры (11,0%) были представлены следующими родами и видами: Streptococcus, Micrococcus, Corynebacterium и Branhamella catarrhalis.

Микробиологические исследования биотопов пациентов базировались на определении количественного и видового состава микроорганизмов, которые колонизируют слизистые оболочки носовой полости, зева и содержимого кишечника. Идентификацию изолированных микроорганизмов проводили согласно определителю Берджи и системе Kurtzman et Fell на основе полученных данных о морфолого-культуральных, физиолого-биохимических характеристиках микробных культур с использованием питательных сред: хлорамфеникольного агара Сабуро, 5% кровяного агара Columbia, Д-коккосельного агара (D-coccosel agar), сердечно-мозгового бульона (BioMerieux, Франция) [7, 8]. Для видовой идентификации микроорганизмов также использованы: среда Блаурокка, Олькеницкого, Симмонса, Гиса с лактозой и маннитом, висмут-сульфитный агар, среда Кларка. Чувствительность этиологических агентов к 60 антибиотикам и 6 антимикотикам определяли с помощью диско-диффузионного метода на агаре Мюллера – Хинтона (HiMedia Laboratories Pvt. Limited) и агаре Сабуро (ООО «Фармактив», Украина) (табл. 1) [9]. Статистическую обработку представленных результатов проводили с использованием пакета Microsoft Excel 2013.

Таблица 1
Антибиотические препараты, используемые в исследованиях

Table 1
Antibiotic drugs used in research

Антибактериальные препараты (АБП)		
Пенициллины 1. Бензилпенициллин 2. Оксациллин 3. Ампициллин 4. Ампиокс 5. Карбенициллин 6. Азлоциллин 7. Амоксициллин 8. Пиперациллин 9. Ампициллин-сульбактам 10. Амоксиклав	Аминогликозиды 11. Стрептомицин 12. Неомицин 13. Канамицин 14. Гентамицин 15. Амикацин 16. Нетилмицин 17. Сизомицин 18. Тобрамицин Тетрациклины 19. Тетрациклин 20. Доксциклин	Цефалоспорины 21. Цефазолин 22. Цефалексин 23. Цефалотин 24. Цефуроксим 25. Цефамандол 26. Цефаклор 27. Цефотаксим 28. Цефоперазон 29. Цефтазидим 30. Цефтибутен
Цефалоспорины 31. Цефоперазон-сульбактам 32. Цефтриаксон-сульбактам 33. Цефиксим 34. Цефподоксим 35. Цефтриаксон 36. Цефтазидим-клавулановая кислота 37. Цефтизоксим 38. Цефепим 39. Патентокс	Макролиды 40. Эритромицин 41. Рокситромицин 42. Азитромицин 43. Кларитромицин Фторхинолоны 44. Пефлоксацин 45. Офлоксацин 46. Ципрофлоксацин 47. Норфлоксацин 48. Ломефлоксацин 49. Левофлоксацин 50. Моксифлоксацин	Линкозамиды 51. Линкомицин 52. Клиндамицин Карбапенемы 53. Имипенем 54. Меропенем 55. Эртапенем Отдельные антибиотики 56. Левомецетин 57. Ристомин 58. Фузидин 59. Ванкомицин 60. Рифампицин

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антибиотикорезистентности *Staphylococcus epidermidis* у пациентов с ОЛ позволили установить, что изолированные штаммы проявляли устойчивость к АБП следующих классификационных групп: пенициллины (25,0–100%), фторхинолоны (16,7–100%), аминогликозиды (0–67,9%), макролиды (21,4–87,5%), линкозамиды (0–71,4%). На протяжении периода исследования наблюдалась тенденция к росту резистентности культур к тетрациклинам (21,4–85,7%) (табл. 2). Анализ чувствительности *Staphylococcus epidermidis* – факторов ИВО у пациентов с ОЛ показал, что изолированные штаммы проявляли чувствительность в диапазоне от 30,0 до 100% к пиперациллину, фузидину и рифампицину.

Известно, что в списке ВОЗ микроорганизмы *S. aureus* с высоким уровнем резистентности к метициллину, умеренной чувствительностью или устойчивостью к ванкомицину находятся в категории приоритетности [10]. По результатам проведенных исследований установлено, что золотистые стафилококки – возбудители ИВО у пациентов с ОМЛ, в течение последних двух десятилетий проявляли устойчивость к отдельным АБП следующих классификационных групп: аминогликозиды (от 0 до 75,0%), линкозамиды (0–54,5%). На протяжении периода наблюдений был зарегистрирован рост резистентности штаммов *S. aureus* к оксациллину (40,0–63,6%) и ванкомицину (0–27,3%) (табл. 3). Рекомендуемыми препаратами выбора были: карбенициллин, азлоциллин, пиперациллин (группа пенициллинов), неомицин, сизомицин и тобрамицин (группа аминогликозидов), карбапенемы и рифампицин.

Таблица 2

Характеристика антибиотикорезистентности штаммов *Staphylococcus epidermidis* у пациентов с ОМЛ (n=59 штаммов) и ОЛЛ (n=7 штаммов)

Table 2
Characteristics of antibiotic resistance of *Staphylococcus epidermidis* strains in patients with AML (n=59 strains) and ALL (n=7 strains)

АБП, классификационные группы	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Пенициллины	25,0–100	0–28,6	0–83,3
Аминогликозиды	0–67,9	0–25,0	12,5–100
Тетрациклины	21,4–85,7	0–30,7	12,5–64,3
Макролиды	21,4–87,5	0–30,7	12,5–66,7
Цефалоспорины	0–100	0–62,5	0–100
Фторхинолоны	16,7–100	0–39,3	0–77,7
Линкозамиды	0–71,4	0–14,3	17,9–100
Карбапенемы	0–100	0–33,3	0–80,0
Отдельные антибиотики			
Ристомицин	25,0	50,0	25,0
Фузидин	0	14,3–20	80,0–100
Ванкомицин	0–33,3	0–6,9	66,7–100
Рифампицин	0–15,4	0–12,5	75,0–100
Левомецетин	33,3–71,4	0–57,1	0–66,7

Таблица 3
Характеристика антибиотикорезистентности штаммов *Staphylococcus aureus* у пациентов с ОМЛ (n=26 штаммов) и ОЛЛ (n=4 штамма)

АБП, классификационные группы	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Пенициллины	0–100	0–40,0	0–100
Аминогликозиды	0–75,0	0–33,3	25,0–100
Тетрациклины	0–36,4	9,1–50,0	37,5–75,0
Макролиды	0–100	0–72,7	0–100
Цефалоспорины	0–100	0–50,0	0–100
Фторхинолоны	0–66,7	0–50,0	27,3–100
Линкозамиды	0–54,5	9–100	0–71,4
Карбапенемы	0	0	100
Отдельные антибиотики			
Ристомидин	100	0	0
Фузидин	0–18,2	0–25,0	72,4–100
Ванкомицин	0–27,3	0–9,0	63,6–100
Рифампицин	0–8,3	0	91,7–100
Левомецетин	18,2–54,5	9,1–25,0	27,3–63,6

За исследуемый период у пациентов с ОМЛ было выявлено 20 штаммов этиологически значимых *S. saprophyticus* и *Staphylococcus* sp. Анализ их резистентности к антибактериальным препаратам показал рост устойчивости к АБП следующих групп: пенициллины и фторхинолоны (50,0–100%), аминогликозиды, макролиды и линкозамиды (от 0 до 100%) (табл. 4).

Таблица 4
Характеристика антибиотикорезистентности штаммов *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus* sp. у пациентов с ОМЛ (n=20 штаммов)

АБП, классификационные группы	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Пенициллины	50,0–100	0–50,0	0–50,0
Аминогликозиды	0–100	0–80,0	0–100
Тетрациклины	20,0–60,0	0–20,0	40,0–80,0
Макролиды	0–100	0–33,3	0–25,0
Цефалоспорины	0–100	0–60,0	0–75,0
Фторхинолоны	50,0–100	0–50,0	0–25,0
Линкозамиды	0–100	0–33,3	0–66,7
Карбапенемы	0–50,0	0–50,0	50,0–100
Отдельные антибиотики			
Ристомидин	50,0–100	0	50,0
Фузидин	20,0–33,3	0–20,0	60,0–66,7
Ванкомицин	0–83,3	0–20,0	16,7–80,0
Рифампицин	16,7–40,0	0	60,0–100
Левомецетин	0–100	0–50,0	16,7–50,0

При исследовании возбудителей ИВО энтерококковой этиологии (37 штаммов) у пациентов с ОМЛ резистентность к группе пенициллинов колебалась на уровне 0–100% (табл. 5). При этом наибольшее количество резистентных изолятов было определено по отношению к бензилпенициллину и ампициллину. Устойчивость *Enterococcus* sp. колебалась в пределах от 40,0 до 100% к ципрофлоксацину, норфлоксацину и левофлоксацину (группа фторхинолонов).

По отношению к ванкомицину было выявлено 50,0–59,4% резистентных штаммов. Среди исследованных штаммов 40,0–50,0% были чувствительны к азлоциллину, сизомицину и пиперациллину.

Ретроспективно была проанализирована антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий – возбудителей ИВО у пациентов с ОМЛ (n=21), ОЛЛ (n=3). Семейство Enterobacteriaceae представлено следующими видами: *Pseudomonas aeruginosa* (12), *Klebsiella pneumoniae* (10), *Enterobacter aerogenes* (6), *Escherichia coli* (4), *Proteus vulgaris* (1) (табл. 6).

В течение двадцатилетнего периода наблюдения грамотрицательные патогены, изолированные от пациентов с ОЛ, были стабильно резистентными ко всем препаратам классификационных групп: пенициллинов (100%), тетрациклинов (80,0–88,9%), линкозамидов (100%), фторхинолонов (28,6–100%). Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* проявляли 100% резистентность к ампициллин-сульбактаму. Культуры *Klebsiella pneumoniae* были резистентными в диапазоне 28,6–50,0% к цефтазидиму, цефотаксиму и цефтриаксону. По отношению к цефподоксиму штаммы синегнойной палочки проявляли 100% резистентность. Препаратами выбора для *Klebsiella pneumoniae* были карбапенемы (100%).

Таблица 5
Характеристика антибиотикорезистентности штаммов *Enterococcus* sp. у пациентов с ОМЛ (n=37 штаммов)

Table 5
Characteristics of antibiotic resistance of strains of *Enterococcus* sp. in AML patients (n=37 strains)

АБП, классификационные группы	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Пенициллины	0–100	0–33,3	0–100
Аминогликозиды	50,0–100	0–20,0	0–50,0
Тетрациклины	50,0–68,8	0–28,1	12,5–50,0
Макролиды	33,3–100	0–33,3	0–33,3
Цефалоспорины	0–100	0–100	0–36,4
Фторхинолоны	40,0–100	0–33,3	0–40,0
Линкозамиды	66,7–89,7	0–25,0	0–33,3
Карбапенемы	0–92,3	0–50,0	7,7–50,0
Отдельные антибиотики			
Ристомин	66,7–70,0	0–13,3	16,7–33,3
Фузидин	27,3–50,0	27,3–50,0	0–45,5
Ванкомицин	50,0–59,4	0–15,6	25,0–50,0
Рифампицин	40,0–44,8	13,8–20,0	40,0–41,4
Левомецетин	0–100	0–50,0	16,7–50,0

Таблица 6
Характеристика антибиотикорезистентности штаммов грациликотных микроорганизмов у пациентов с ОМЛ (n=21 штамм) и ОЛЛ (n=3 штамма)

Table 6
Characteristics of antibiotic resistance of strains of gracilicut microorganisms in patients with AML (n=21 strains) and ALL (n=3 strains)

АБП, классификационные группы	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Пенициллины	100	0	16,7–100
Аминогликозиды	33,3–88,9	10,0–33,3	10,0–100
Тетрациклины	80,0–88,9	11,1–20,0	0
Макролиды	71,4–100	14,3	14,3
Цефалоспорины	28,6–100	14,3–33,3	10,0–100
Фторхинолоны	28,6–100	10,0–28,6	25,0–60,0
Линкозамиды	100	0	0
Карбапенемы	22,2	22,2	55,6–100
Отдельные антибиотики			
Ристомидин	100	0	0
Фузидин	100	0	0
Ванкомицин	90,0	0	10,0
Рифампицин	90,0	0	10,0
Левомецетин	75,0	10,0	15,0

Для других представителей семейства Enterobacteriaceae чувствительность корригировала согласно индивидуально определенным антибиотикограммам.

Кроме бактериальных культур, из биотопов пациентов с ОЛ было изолировано 93 штамма дрожжеподобных грибов рода Candida (табл. 7). Культуры Candida sp., выделенные от пациентов с ОЛЛ, проявляли устойчивость к итраконазолу, флуконазолу и кетоконазолу на уровне от 33,3 до 100%. У пациентов с ОМЛ изоляты дрожжеподобных грибов характеризовались резистентностью к итраконазолу, кетоконазолу, амфотерицину В и флуконазолу в диапазоне от 28,6 до 100%.

Таблица 7
Характеристика резистентности штаммов Candida sp. к антимикотическим препаратам у пациентов с ОМЛ (n=70 штаммов) и ОЛЛ (n=23 штамма)

Table 7
Characteristics of the resistance of Candida sp. to antimycotic drugs in patients with AML (n=70 strains) and ALL (n=23 strains)

Антимикотические препараты	Количество штаммов, % (min – max)		
	устойчивые	промежуточные	чувствительные
Амфотерицин В	28,6–90,0	0–16,7	10,0–71,4
Клотримазол	10,0–100	0–4,5	0–90,0
Итраконазол	0–100	0–66,7	0–33,3
Флуконазол	42,9–100	0–50,0	0–14,3
Кетоконазол	33,3–100	0–16,7	0–50,0
Нистатин	0–37,5	0–9,1	59,1–100,0

■ ВЫВОДЫ

1. За период 2002–2020 гг. у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ из биотопов верхних дыхательных путей, кишечника, поверхности ран и при посевах крови на стерильность было изолировано и идентифицировано 2039 штаммов микроорганизмов, среди которых 306 культур определены как этиологические факторы ИВО, в том числе:
 - Фирмикуты: *Staphylococcus aureus* (30), *S. epidermidis* (66), *S. saprophyticus* (10), *Staphylococcus sp.* (10), *Enterococcus* (39);
 - Грациликуты: *Klebsiella pneumoniae* (12), *Enterobacter aerogenes* (2), *Escherichia coli* (3), *Proteus vulgaris* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (6);
 - дрожжеподобные грибы рода *Candida* (93 штамма).
2. Учитывая постоянные изменения и существенные отличия уровней резистентности выделенных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с острым лейкозом, определение индивидуальной чувствительности патогенов и мониторинг антибиотикорезистентности в стационарах будут способствовать рациональному назначению антибиотических препаратов.

Вклад авторов / Authors' contribution

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Горяинова; сбор материала, обработка и написание текста статьи – А.П. Рыбальская, Е.А. Мельник, Л.Н. Немировская, Н.К. Скачкова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bagirova N.S. (2015) Taksonomicheskaya struktura i rezistentnost k antibiotikam vozбудiteley infektsiy krovotoka u onkogematologicheskikh bolnykh [Taxonomic structure and antibiotic resistance of the pathogens of blood stream infections in oncohematological patients]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, no 8(2), pp.191–200. (in Russian)
2. Kramarov S.O., Yevtushenko V.V. (2019) Karbapenemy v klinichniy praktitsi [Karbapenems in clinical practice]. *Aktualna infektsiologiya*, vol. 7, no 2, pp. 12–16. (in Ukrainian)
3. Borysova I.S. (2018) Faktory, shcho obumovlyuiut tiazhkist pnevmonii u khvorykh z porushenniamy imunitetu na foni onkogematologicheskikh zakhvoriuvaniy [Factors that determine the severity of pneumonia in patients with immune disorders on the background of oncohematological diseases]. *Aktualni problemy suchasnoi meditsyny*, vol. 18, pp. 18–24. (in Ukrainian)
4. Salamanov A.G. (2017) Antibiotikorezistentnost nozokomialnikh shtammov *Acinetobacter* spp. v khirurgicheskikh statsionarakh Ukrainy: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya (2009–2015 gg.) [Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in surgical hospitals of Ukraine: results of a multicenter study (2009–2015)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal antibiotiki i probiotiki*, no 1(1), pp. 70–82. (in Ukrainian)
5. Nazarchuk O.A. (2018) Kharakterystyka etiologichnoi struktury ta henotypovo determinovanoi henotypovoi rezystentnosti do karbapenemiv providnykh zbudnykiv infektsiinykh uskladnen u khvorykh iz kretychnymy stanamy [Characteristics of etiological structure and genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of the leading pathogens of infectious complications in patients with critical conditions]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*, vol. 20, no 3 (108), pp. 344–348. (in Ukrainian)
6. Balko O.B., Balko O.I., Andriushkina R.P., Avdieieva L.V. (2018) Chutlyvist do antybiotykyv i lokalizatsiya vydielennia mnozhynno-rezystentnykh shtamiv *Pseudomonas aeruginosa* [Antibiotic sensitivity and localization of isolation of multiple-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, Jun-Sept, no 2–3 (4), pp. 34–38. (in Ukrainian)
7. Zavarzina G.A. (1997) *Opredelitel bakteriy Berdzhii* [Determinant of Bergey's bacteria]. Pod red. Dzh. Khoulta. N. Kriga. P. Snita i dr. per. s angl. M.: Mir, 800 p. (in Russian)
8. Kurtzman C.P., Fell J.W. (1998) The yeasts. A taxonomic study. Elsevier Amsterdam et. 1055 p.
9. Pro zatverdzhennia metodichnykh vkazivok "Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ" [Approval of guidelines "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs"]. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05. 04. 2007 r. K., 2007. 113 p. (in Ukrainian)
10. Spisok VOZ prioritetnykh vozбудiteley zabolivaniy dlya NIOKR v oblasti sozdaniya novykh antibiotikov 27 fevralya 2017 g. [WHO list of priority pathogens for scientific work in the field of creation of the new antibiotics, February 27, 2017] Vypusk novostey ZhENEVA. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

Подана/Submitted: 03.03.2021

Принята/Accepted: 12.05.2021

Контакты/Contacts: igtmicrob@ukr.net