

© Колектив авторів, 2008
УДК 616-022.369

**Е. Савов, Г. Михайлова, М. Борисова, К. Бойкова, Т. Стоєва, О. Кйосева,
А. Трифонова**

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОСОБЛИВОСТІТАРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ACINET_kBACTERBAUMANNІДОАНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВУБАГАТОПРОФІЛЬНОМУГОСПІТАЛІ

Військова медична академія (Софія), медичний університет (Варна) (Болгарія)

Acinetobacter spp. на початку 70-х рр. минулого століття асоціювався з опортуністичними інфекціями, які були рідкісними і супроводжувалися перебігом середньої тяжкості. Останні три десятиліття характеризуються зростанням кількості випадків і ступеня тяжкості інфекцій, спричинених ацінетобактерами, особливо *A. baumannii*. Нині задокументовано чимало випадків септичних інфекцій, спричинених *A. baumannii*, а також дуже серйозних ранових інфекцій у пацієнтів військових медичних закладів в Іраку, Кувейті й Афганістані.

Разом з цим, інфекції, спричинені *A. baumannii*, стали дуже важливими через розвиток резистентності їх збудників і навіть полірезистентності до антимікробних лікарських засобів.

Ключові слова: *A. baumannii*, інфекція, множинна антибіотикорезистентність.

A. baumannii – це неферментуюча, грамнегативна, безджгутикова, оксидаз-негативна бацила, природний резервуар якої остаточно досі не визначений. Однак вона виявляється в багатьох середовищах, передусім у закладах охорони здоров'я, і тому становить дуже серйозну загрозу для пацієнтів лікарень протягом останніх десятиліть. *A. baumannii* є етіологічним чинником багатьох серйозних інфекцій, зокрема пневмонії (особливо «вентиляційних» пневмоній), бактеріємії, менінгіту та інфекцій сечостатевої системи [1]. Інфекції, спричинені цим організмом, відмічаються в усьому світі, і їх кількість зростає. *A. baumannii* є також причиною численних внутрішньолікарняних спалахів, демонструючи постійно зростаючий рівень антибіотикорезистентності. Є повідомлення про поліантибіотикорезистентність (ПАР) *A. baumannii* з лікарень Європи, Північної Америки, Аргентини, Бразилії, Китаю, Тайваню, Гонконгу, Японії і Кореї, а також з віддалених областей, таких як Таїті в

південній частині Тихого океану [1, 2]. Ще недавно випадки інфекції, спричиненої ПАР *A. baumannii*, у військового і невійськового персоналу Великобританії та США, що повертався з Іраку й Афганістану, викликали підвищену тривогу [3, 4]. Проблема інфекції, спричиненої *A. baumannii*, є об'єктом дослідження в Болгарії, починаючи з 1975 р., і дані, отримані нами, дуже близькі до літературних [5]. Мета цього дослідження – оцінити епідеміологічні особливості інфекцій, спричинених *A. baumannii*, та визначити резистентність цього збудника до антибіотиків.

Матеріали і методи

Військова Медична Академія (ВМА) – державна лікарня на 800 ліжок. Лікарня є одним з національних центрів для лікування травмованих пацієнтів. Призначення антибіотиків включає всі групи антибіотиків разом з карбапенемами, фторхінолонами, третім і четвертим поколінням цефалоспоринов. Через те, що ВМА є багатопрофільною лікарнею (з декількома відділеннями хірургії, двома реанімаційними), це може бути однією з причин розвитку бактерійної стійкості до антимікробних лікарських засобів у Болгарії, незважаючи на різноманітність, виявлену в різних регіонах у світі, країнах, лікарнях у тій же країні, яка описується в цьому повідомленні. Опірність ізолятів до антимікробних лікарських засобів досліджувалась за допомогою системи *MINI API* (*BioMerieux*), автоматизованої системи *VITEC TWO v. 4.1* (*BioMerieux*) і диск-дифузного методу [6]. Додатково для епідеміологічного дослідження проводилась полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Епідеміологія інфекцій, спричинених *A. baumannii*

Про інфекції, притаманні, цьому організму, повідомляється в усьому світі і кількість їх зростає.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

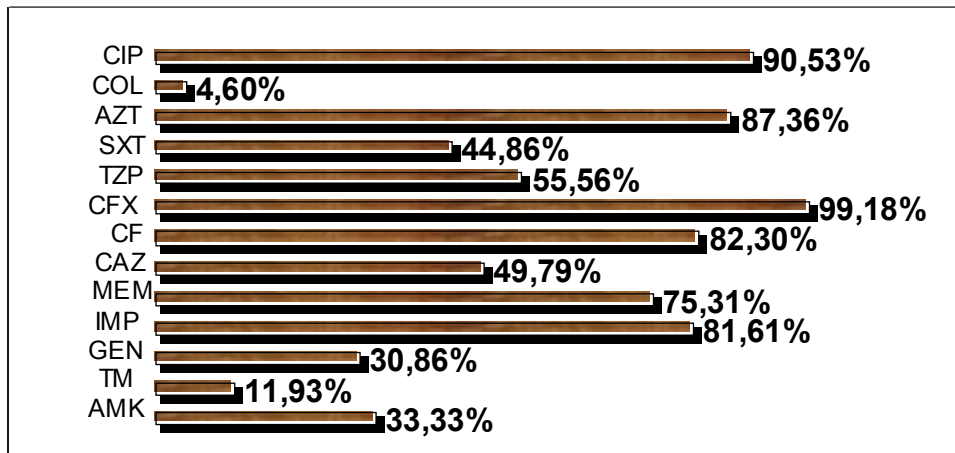
Це є причиною 2-10 % зі всіх грамнегативних інфекцій у США і Європі [1]. Отримані нами дані показують, що 15 % зі штамів, ізольованих у ВМА в 2007 р., належать до групи неферментуючих грамнегативних бактерій і тільки *A. baumannii* займає шосте місце між першими 10 мікроорганізмами, що найчастіше виділяються з частотою 6 %. Численні дослідники намагалися визначити частку *A. baumannii* у пацієнтів лікарень. Проблемою є те, що *A. baumannii* спричинює широкий ряд серйозних інфекцій і є головною причиною пневмонії (особливо «вентиляційної»), ранових інфекцій, бактеріємії, інфекцій сечовивідного каналу, із асоційованою летальністю приблизно 30 % [2]. Наші дані такі: близько 80 % штамів *A. baumannii* виділено з дихальної системи військових і невійськових пацієнтів у ВМА, з ран – 8,5 %, із сечі – 6,0 %, з крові і пунктатів – 5,5 %. Це відповідає джерелам літератури. *Acinetobacter spp.* вже давно був описаний як звичайний інфекційний агент у ранах, отриманих під час воєнних дій. На сучасному етапі солдати в Іраку (2003-2005 рр.) з рановою інфекцією або остеомієлітом, спричиненим *Acinetobacter*, госпіталізувались у Військовий Медичний Центр (*Brooke, San Antonio, Texas*). Дослідження причини цих інфекцій продовжується, але джерело залишається не з'ясованим [8]. Дуже схожа ситуація – дослідження інфекцій *A. baumannii* у військових і не військових пацієнтів у Медичному центрі *Walter Reed (WRAMC)*, який є основним місцем у США, що займається кризовими випадками воєнного конфлікту в Іраку, Кувейті й Афганістані, де 53 % штамів *A. baumannii* виділяються з крові [4, 9]. Також є багато повідомлень, які показують, що постійне лікарняне середовище, контаміноване *A. baumannii*, можливо, відіграє важливу роль в госпітальному розповсюдженні цих мікроорганізмів [10, 11], і, ймовірно, самі солдати були резервуаром для полірезистентних *Acinetobacter*, і що це мікробне обмінення було отримане з довкілля. Проведена нами ПЛР демонструє, що досліджувані штами мають клональний характер і що, ймовірно, епідемічні штами можуть поширюватись між пацієнтами в різних відділеннях лікарні; через розпилювачі кисню, що забезпечують систему штучної вентиляції легень, і самі часто є джерелом збудника.

Резистентність *A. baumannii* до антимікробних препаратів

До 1970-х рр. більшість *A. baumannii* була цілком чутлива до антибіотиків. Із збільшенням

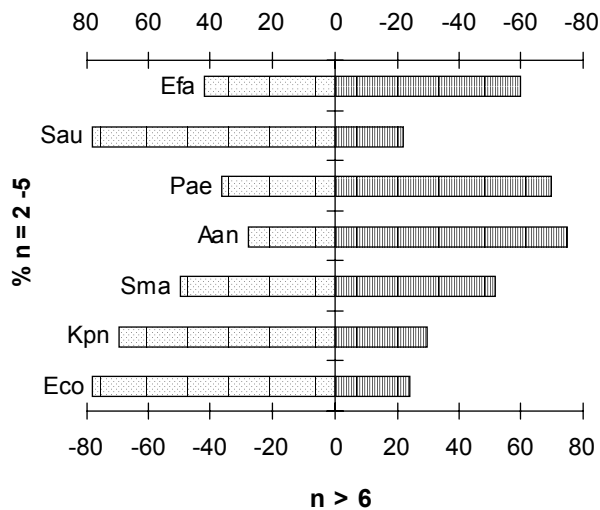
використання антибіотиків широкого спектру дії і технологічними удосконаленнями складних інвазивних процедур, умови стали більш сприятливими для цього усюдисущого інфекційного агента, який набув множинних механізмів резистентності та інфікував вразливу частину населення. Дійсно, *A. baumannii* підвищує рівень резистентності до антибіотиків завдяки зменшенню мембранної проникності та інтенсифікації систем витоку [1]. Є багато повідомлень [2], у т.ч. й наші дані, які показують, що *A. baumannii* стали стійкими до багатьох класів антибіотиків за минулі роки. Результати нашого дослідження 2007 р. показали дуже високий рівень резистентності та полірезистентності до бета-лактамінів, фторхінолонів, аміноглікозидів і карбапенемів (мал. 1, 2). Схожі дані про значно вищу резистентність до ципрофлоксацину, цефтазидиму, цефепіму, амікацину, тобраміцину, іміпенему і меропенему отримані у Військовому Медичному Центрі *Walter Reed* протягом 2004 р. [4]. Важливим є повідомлення про резистентність до карбапенемів, тому що антибіотики цієї групи є препаратами вибору для лікування тяжких інфекцій, спричинених *A. baumannii*. Згідно з нашими результатами [12], ОХА 23 і ОХА 58, бета-лактамази, що виявляються в штамів *A. baumannii*, виділених в різних лікарнях Болгарії, є, ймовірно, однією з головних причин резистентності до карбапенемів, що виявляється в цих штамів. Ці плазмідно-кодовані ферменти були виявлені також у Великобританії, Бразилії, Сінгапурі, Іспанії, Кореї, Франції [13, 14]. Одне недавнє повідомлення [1] описувало виявлення такого штаму *A. baumannii*, який інфікував багатьох пацієнтів в одній лікарні і містив значно більше інтегронів у своєму геномі, ніж штами, які інфікували тільки одного пацієнта. Наявність інтегронів у цих штамів свідчить, що більш резистентні до антибіотиків ізоляти (мають більше інтегронів) характерні для госпітальної інфекції, ніж такі, що не містять інтегронів. Це свідчить про те, що набуття поліантибіотикорезистентних детермінант у геномі *Acinetobacter* забезпечує виживання такого резистентного до медичних препаратів штаму під селективним тиском багатьох різних класів антибіотиків. Зазначена частота ПАР *A. baumannii* в госпітальних інфекціях у всьому світі пояснює важливість дослідження більшості механізмів антибіотикорезистентності, якими цей організм володіє.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Антибіотикорезистентність *A. baumannii* (2007 р.).

Примітки: CIP – ципрофлоксацин, COL – колістин, AZT – азтреонам, SXT – триметоприм-сульфаметоксазол, TZP – тазобактам, CFX – цефотаксим, CF – цефепім, MEM – меропенем, IMP – іміпенем, GEN – гентаміцин, TM – тобраміцин, AMK – амікацин.



Мал. 2. Частота полірезистентності *E. coli* (*Eco*), *K. pneumoniae* (*Kpn*), *S. marcescens* (*Sma*), *A. baumannii* (*Aan*), *E. faecalis* (*Efa*).

Терапевтичні підходи до інфекцій, спричинених полірезистентними *A. baumannii*

Попри виявлену небезпечну здатність *A. baumannii* до поліантибіотикорезистентності, передбачається поява і розповсюдження інших механізмів резистентності до будь-якого існуючого засобу. Тому використання антибіотиків повинно бути суворо регламентованим. Спостереження *in vitro* і на тваринних моделях хоча важливе, але не завжди може застосовуватись у клінічній практиці [2]. Декілька антибіотиків стали доступними для лікування інфекцій, спричинених ПАР *A. baumannii*. Карбапенеми залишаються найбільш

активними серед антибіотиків широкого спектру проти *A. baumannii*. Серед антибіотиків, які розглядаються як засоби проти ПАР *A. baumannii*, слід виділити тайгциклін (нещодавно зареєстрований гліциклін) [2]. Тайгциклін показав чудову активність *in vitro* проти *A. baumannii* [15]. Доріпенем – новий карбапенем, який також обіцяє бути активним проти *A. baumannii*. У початкових дослідженнях *in vitro* доріпенем не був ефективним проти *A. baumannii*, що продукують bla oxa-23 або bla-IMP4 чи MBLs [16]. Комбінована антибіотикотерапія – найбільш виправдана стратегія в лікуванні ПАР *A. baumannii*. Цей підхід застосовується, щоб

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

досягти синергії, особливо проти ПАР штамів. Згідно з нашими даними, комбінація сульбактаму з аміноглікозидами (амікацин) демонструвала синергію проти ПАР *A. baumannii* [17]. При карбапенем-резистентних *A. baumannii* потрібно застосувати комбінацію колістину і рифампіну [2]. Нові фторхінолони і деякі тетрацикліни (міноциклін і доксициклін) можуть бути альтернативними лікарськими засобами проти резистентних *A. baumannii* [2, 18].

Висновки

1. В останні роки відзначається зростання частоти і тяжкості інфекцій, спричинених *A. baumannii*.
2. За теперішніх умов *A. baumannii* виробили резистентність до більшості використовуваних антибіотиків.

Література

1. Gootz T., Marra A. Acinetobacter baumannii: An emerging multidrug-resistant threat // Expert review of anti-infective therapy. – 2008. – 07/02.
2. Perez F., Hujer A., Hujer K. et al. Global challenge of multidrug-resistant acinetobacter baumannii // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – V. 51. – P. 3471-3484.
3. Turton J., Kaufmann M., Gill M. et al. Comparison of Acinetobacter baumannii isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict // J. Clin. Microbiol. – 2006. – V. 44. – P. 2630-2634.
4. Hujer K., Hujer A., Hulten E. et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter sp. Isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50. – P. 4114-4123.
5. Savov E., Michaylova G., Borisova M. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: A major concern in the hospital setting // Trakia J. Sci. – 2008. – N 6. – P. 10-13.
6. Bauer A., Kirby W., Cherris J., Turch M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method // Am. J. Pathol. – 1966. – P. 493-496.
7. Grundmann H., Towner K., Dijkshoorn L. et al. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of Acinetobacter spp. // J. Clin. Microbiol. – 1997. – V. 35. – P. 3071-3077.
8. Davis K., Moran K., McAllister C., Gray P. Multidrug-resistant acinetobacter extremity infections in soldiers // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11. – P. 1218-1224.
9. Jones A., Morgan D., Walsh A. et al. Importation of multidrug-resistant Acinetobacter spp. infections with casualties from Iraq // Lancet Infect. Dis. – 2006. – V. 6. – P. 227-230.
10. Allen K., Green T. Hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter anitratus: an airborne of spread // J. Hosp. Infect. – 1987. – V. 9. – P. 110-119.
11. Crombach W., Dijkshoorn L., van Noort-Klaassen M. et al. Control of an epidemic spread of multi-resistant Acinetobacter calcoaceticus in a hospital // Infect. Care Med. – 1989. – V. 15. – P. 166-170.

12. Stoeva T., Higgins P., Savov E., Seifert H. OXA-23 and OXA-58 β -lactamase producing Acinetobacter baumannii clinical isolates from Bulgarian hospitals // 18th Eur. Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Barcelona, Spain, 19-22 April, 2008.

13. Brown S., Amyes S. OXA β -lactamases in Acinetobacter: the story so far // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – V. 57. – P. 1-3.

14. Coelho J., Woodford N., Afzal-Shah M., Livermore D. Occurrence of OX-58-like carbapenemases in Acinetobacter spp. collected over 10 years in three continents // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50. – P. 756-758.

15. Hawley J., Murray C., Griffith M. et al. Susceptibility of Acinetobacter strains isolated from deployed US military personnel // Ibid. – 2007. – V. 51. – P. 376-378.

16. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp with characterized β -lactamases // Ibid. – 2004. – V. 48. – P. 1313-1319.

17. Savov E., Chankova D., Vatcheva R., Dinev N. In vitro investigation of the susceptibility of Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimen to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – V. 20. – P. 390-392.

18. Wood G., Hanes S., Boucher B. et al. Tetracyclines for treating multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia // Intensive Care Med. – 2003. – V. 29. – P. 2072-2076.

EPIKEMIKLKGY ANK RESISTANCE K F ACINETR BACTER BAUMANNII TR ANTIMICRBIAL KRUGSIN MULTIPR K FILE H K SPITAL

E. Savov, G. Mihaylova, M. Borisova, K. Bojkova, T. Stoeva, E. Kioseva, A. Trifonova

SUMMARY. *Acinetobacter spp.* have been associated at the beginning of 70 with opportunistic infections that were rare and modest severity. The last three decades have seen an increase in both the incidence and seriousness of Acinetobacters, especially of *A. baumannii* infections. There is an indication of an increase also in the number of reported *A. baumannii* bloodstream infections and very seriously wound infection in patients at military medical facilities in Iraq, Kuwait and Afganistan. Together with this fact, *A. baumannii* infections became very important because of concomitant development of resistance and multiresistance of the strains to antimicrobial drugs with high rates. This paper reflects the problem *A. baumannii* infections of the literature' background and own data, their clonal spread significance and multidrug (pandrug') resistance threat worldwide.

Key words: *A. baumannii*, infection, multidrug resistance.