

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ НА ТЕРАПЕВТИЧНО ПРОБЛЕМНИ ИЗОЛАТИ
ACINETOBACTER BAUMANNII ОТ БЪЛГАРСКИ УНИВЕРСИТЕТСКИ БОЛНИЦИ –
ХРОНОЛОГИЧНИ ТЕНДЕНЦИИ ЗА ПЕРИОДА 2004-2022 Г.****Т. Стратева¹, А. Стратев^{2,3}, А. Колевски⁴, Т. Стоева^{5,6}**¹Катедра по медицинска микробиология „Чл.-кор. проф. д-р Иван Митов, дмн“,
Медицински факултет, Медицински университет – София²Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София³Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицински факултет, Медицински университет – София⁴Централна лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Александровска“ – София⁵Катедра „Микробиология и вирусология“, Медицински факултет, Медицински университет – Варна⁶Лаборатория по клинична микробиология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна**ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF THERAPEUTICALLY PROBLEMATIC
ACINETOBACTER BAUMANNII ISOLATES FROM BULGARIAN UNIVERSITY
HOSPITALS – CHRONOLOGICAL TRENDS FOR THE PERIOD 2004-2022****T. Strateva¹, A. Stratev^{2,3}, A. Kolevski⁴, T. Stoeva^{5,6}**¹Department of Medical Microbiology “Corr. Mem. Prof. Ivan Mitov, MD, DMSc”,
Faculty of Medicine, Medical University of Sofia²Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care, UMHAT “Sv. Ivan Rilski”, Sofia³Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia⁴Central Laboratory of Microbiology, UMHAT “Alexandrovska”, Sofia⁵Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna⁶Clinical Microbiology Laboratory, UMHAT “Sv. Marina” – Varna**Резюме:**

Целта на настоящото проучване е определяне на антимикробната резистентност (AMP) на терапевтично проблемни нозокомиални изолати *Acinetobacter baumannii* от пет университетски болници в България (2004-2022 г.) и анализ на наблюдаваните хронологични тенденции. Изследвани са общо 417 неповтарящи се изолати *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност (MDR-AB), идентифицирани с автоматизирани системи. Методологията включва определяне на антимикробна чувствителност чрез дисково-дифузионен метод, градиентен и микродилуционен тест, както и статистически анализ. Доказано е хронологично нарастване на AMP при всички тествани антибиотици, с изключение на gentamicin, от ранния (2004-2011) към късния период на проследяване (2014-2022). Ръстът е статистически значим ($p < 0.0001$) с изключение на отчетения при tigecycline, като той е най-висок при imipenem (59.4% резистентни (R) изолати през 2004-2011 г. срещу 93% през 2014-2022 г.), meropenem (58.6% / 98.7%) и tobramycin (14.7% / 63.5%). В периода 2014-2022 г., включващ MDR-AB и екстензивно резистентни *A. baumannii* (XDR-AB), всички с устойчивост към карбапенеми (CRAB), най-висока *in vitro*

<p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>активност демонстрират colistin (0% R изолати), ampicillin-sulbactam (34.6% R) и tigecycline (37.5% R). Сравнителните проучвания сред CRAB изолати в последната декада показват значимо нарастване ($p < 0.0001$) на устойчивостта към два от антибиотиците с най-висока активност – tobramycin (55.6% през 2014-2016 срещу 86.7% през 2017-2022) и tigecycline (22.1% / 84%), и реципрочна находка спрямо ampicillin-sulbactam (41.6% / 13.3%). Също така се отчита значим ръст в процентния дял на XDR-AB изолати (от 12.4% до 78.7%, $p < 0.0001$), които понастоящем са сериозно терапевтично предизвикателство в българските болници. Непрекъснатият надзор на AMP, включително на новите одобрени антибиотици, се утвърждава като ключов елемент на глобалните и национални стратегии „Единно здраве“ и практиките за управление на нозокомиалните инфекции.</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>, терапевтично проблемни нозокомиални изолати, антимикробна резистентност, хронологични тенденции</p> <p>Проф. д-р Тая Стратева, дмн, Катедра по медицинска микробиология „Чл.-кор. проф. д-р Иван Митов, дмн“, Медицински факултет, Медицински университет – София, ул. „Здраве“ № 2, 1431 София, България; e-mail: strateva_tv@medfac.mu-sofia.bg</p>
<p>ORCID ID:</p>	<p>https://orcid.org/0000-0002-5197-1849 Tanya Strateva, https://orcid.org/0009-0001-3856-4536 Alexander Stratev, https://orcid.org/0000-0001-6202-4532 Temenuga Stoeva</p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The present study aimed to explore the antimicrobial resistance (AMR) of therapeutically problematic nosocomial <i>Acinetobacter baumannii</i> isolates from five university hospitals in Bulgaria (2004-2022), as well as to analyze the observed chronological trends. A total of 417 non-duplicate <i>A. baumannii</i> isolates with multidrug resistance (MDR-AB), identified by automated systems, were investigated. The methodology included determination of antimicrobial susceptibility by disk diffusion method, gradient test, and microdilution test, as well as statistical analysis. A chronological AMR increase for all tested antibiotics, except gentamicin, was established from the early (2004-2011) to the late follow-up period (2014-2022). The increase was statistically significant ($p < 0.0001$), except for tigecycline, and it was highest for imipenem (59.4% resistant (R) isolates in 2004-2011 vs. 93% in 2014-2022), meropenem (58.6%/98.7%), and tobramycin (14.7%/63.5%). In the period 2014-2022, including MDR-AB and extensively drug-resistant <i>A. baumannii</i> (XDR-AB), all with carbapenem resistance (CRAB), the highest <i>in vitro</i> activity was demonstrated by colistin (0% R isolates), ampicillin-sulbactam (34.6% R), and tigecycline (37.5% R). Comparative studies among CRAB isolates in the last decade revealed a significant increase ($p < 0.0001$) in resistance to two of the most active antibiotics – tobramycin (55.6% in 2014-2016 vs. 86.7% in 2017-2022) and tigecycline (22.1%/84%), and a reciprocal finding to ampicillin-sulbactam (41.6%/13.3%). There was also a significant increase in the percentage of XDR-AB isolates (from 12.4% to 78.7%, $p < 0.0001$), which currently represents a serious therapeutic challenge in Bulgarian hospitals. Continuous surveillance of AMR, including newly approved antibiotics, is becoming established as a key element of global and national “One Health” strategies and nosocomial infection stewardship practices.</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>, therapeutically problematic nosocomial isolates, antimicrobial resistance, chronological trends</p> <p>Prof. Tanya Strateva, MD, PhD, DMSc, Department of Medical Microbiology “Corr. Mem. Prof. Ivan Mitov, MD, DMSc”, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; e-mail: strateva_tv@medfac.mu-sofia.bg</p>

Въведение

Инфекциите с бактерии, притежаващи проблемна антибиотична резистентност, са една от най-честите причини за заболяемост в съвременната медицина, която е довела до разработване на мащабни и координирани програми за борба с тях. През 2019 г. Световната здравна организация (СЗО) обявява „Антимикробната резистентност“ (AMR) като една от десетте заплахи за общественото здраве [1]. През 2021 г. глобалната тежест, асоциирана с антибиотично резистентни инфекции, е оценена на 4.71 млн. смъртни случая, от които 1.14 млн. са пряко свързани с бактериална AMR. В този контекст *Acinetobacter baumannii* е на второ място след *Staphylococcus aureus* и част от „топ шест“ на патогените, за всеки от които глобалната, пряко свързана с AMR тежест надхвърля 100 000 смъртни случая. При неблагоприятен сценарий през 2050 г. се прогнозира стойности от 8.22 млн. и 1.91 млн. летални случая в световен мащаб, съответно асоциирани и пряко свързани с AMR [2].

В отговор на предизвикателството на AMR, през 2024 г. СЗО актуализира списъка си с приоритетни бактериални патогени от значение за общественото здраве, въз основа на фактори като преносимост, смъртност, разпространение, възможности за лечение и потенциал за бъдещо разпространение. Карбапенем-резистентният *A. baumannii* (CRAB) запазва място в категорията на инфекциозни агенти с „критичен приоритет“, изискващи интензивни изследвания за създаване на нови антибиотици и ефективни стратегии за превенция и контрол на AMR [3]. Освен това *A. baumannii* принадлежи към група нозокомиални агенти, дефинирана с акронима “ESKAPE”, която обединява шест патогена с множествена лекарствена резистентност (MDR) и „арсенал“ от фактори на вирулентност, както следва: *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species (spp.)* [4].

Въпреки въвеждането през последните години на нови антибиотици и антибиотични адюванти, някои от които с отлична активност срещу *A. baumannii* (напр. cefiderocol и sulbactam–durlobactam), терапията на инфекциите, причинени от CRAB, *A. baumannii* с MDR (MDR-AB), екстензивна (XDR-AB) и пълна лекарствена резистентност (PDR-AB), остава сериозно клинично предизвикателство. Тревожен е фактът за възникваща резистентност на клиничните изолати *A. baumannii* към colistin, който е антибиотик на последен избор при инфекции, при-

чинени от MDR грам-отрицателни бактерии, в това число MDR/XDR-AB [5, 6].

Целта на настоящото проучване е определяне на AMR на терапевтично проблемни нозокомиални изолати *A. baumannii* ($n = 417$), циркулирали в пет университетски болници в България в периода 2004-2022 г., и анализ на наблюдаваните хронологични тенденции.

Материал и методи

Бактериални изолати и изследвани пациенти

Изследвани са 417 неповтарящи се нозокомиални щамове *A. baumannii*, изолирани в периода 2004-2022 г. в университетски болници в София (3), Варна (1) и Плевен (1), както следва: УМБАЛ „Александровска“ ($n = 140$), УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ($n = 112$), УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна ($n = 75$), Военномедицинска академия (ВМА) ($n = 62$) и УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен ($n = 28$). Критерият за включване на изолати в проучването беше фенотипна резистентност към поне един агент в три или повече от следните групи антимикробни лекарствени средства (АМЛС): пеницилини + β -лактамазен инхибитор (ampicillin–sulbactam), карбапенеми, аминогликозиди, флуорохинолони, инхибитори на синтеза на фолиева киселина (trimethoprim–sulfamethoxazole), полимиксини и тетрациклини. С оглед нарастващото разпространение на глобални високорискови клонове, включващи карбапенемаза-продуциращи *A. baumannii*, към събираните изолати от 2014 до 2022 г. беше поставено задължително изискване да бъдат резистентни към карбапенеми (imipenem и/или meropenem).

Въпреки разнообразния произход на проучените нозокомиални *A. baumannii* преобладаваха изолатите от долни дихателни пътища (53.4%) и тези от хирургични рани или абсцеси (19.4%) (**табл. 1**). Общо 97.3% от събраните CRAB в периода 2017-2022 г. (73 от 75) бяха получени от пациенти в критично състояние, лекувани в отделения за интензивни грижи (Intensive Care Units – ICUs), а 20.5% от тях (15 от 73) – от пациенти с тежък COVID-19.

Изследваните щамове *A. baumannii* бяха изолирани от 413 хоспитализирани пациенти, на възраст от 7 дни до 88 години, от които 61.5% от мъжки и 38.5% от женски пол. Най-засегнати от нозокомиални *A. baumannii*-асоциирани инфекции бяха пациентите от седма (61-70 г.) и шеста (51-60 г.) възрастова декада, съответно 27.7% и 18.8%.

Таблица 1. Разпределение на изследваните изолати *A. baumannii* по материали

Материал	Брой	Материал	Брой
Трахеобронхиален аспират	201	Ликвор	11
Ранев секрет	81	Храчка	5
Медицински устройства*	30	Плеврален пунктат	4
Кръв	29	Болнична среда	2
Урина	23	Очен секрет	1
Гърлен секрет	15	Ушен секрет	1
Бронхоалвеоларен лаваж	13	Носен секрет	1
ОБЩО			417

*Изолати от: централен венозен катетър ($n = 15$), дренаж ($n = 7$), стомашна сонда ($n = 3$), диализен катетър ($n = 2$), спинален катетър ($n = 1$), уретрален катетър ($n = 1$) и нефростома ($n = 1$).

Идентификация на изследваните изолати

Видова идентификация на изследваните изолати беше извършена чрез автоматизирани системи VITEK 2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France), BD Phoenix M50 (BD, Franklin Lakes, NJ USA) и MALDI Biotyper Sirius (Bruker, Bremen, Germany). Изпълнението на процедурите беше според изискванията на фирмата производител.

Определяне на чувствителността на изолатите към АМЛС

Чувствителността на всички изолати *A. baumannii* беше изпитана чрез дисково-дифузионния метод (ДДМ) върху средата Cation-Adjusted Mueller-Hinton (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italy) с използване на следните търговски антибиотични дискове (Liofilchem): imipenem (IMP) (10 µg), meropenem (MEM) (10 µg), amikacin (AMK) (30 µg), gentamicin (GEN) (10 µg), tobramycin (TOB) (10 µg), ciprofloxacin (CIP) (5 µg), levofloxacin (LVX) (5 µg), ampicillin-sulbatam (SAM) (10-10 µg), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) (1.25-23.75 µg) и tigecycline (TGC) (15 µg).

Чувствителността на изолатите от периода 2014-2022 г. ($n = 301$) беше допълнително изследвана чрез определяне на минимални потискащи концентрации (МПК) на антибиотиците с градиентен метод, популярен като епсилометър (E)-тест, или метод на серийни разреждания в бульон, наричан още микродилуционен тест (МДТ). За изпълнение на E-теста бяха използвани стрипове, произведени от Liofilchem (MIC Test Strip), а МДТ беше приложен за МПК определяне на colistin (COL) с микроплаки SensiTest™ Colistin 0.25-16 µg/mL (Liofilchem).

Получените резултати чрез ДДМ бяха интерпретирани според ежегодните препоръки на

американския Институт по клинични и лабораторни стандарти (CLSI) до 2015 г. и Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност (EUCAST) след 2015 г. (<https://clsi.org> и <https://eucast.org>). МПК стойностите на тестваните антибиотици срещу нозокомиалните изолати *A. baumannii* от късния хронологичен период (2014-2022) бяха интерпретирани по документите на EUCAST. Поради липса на критерии за чувствителност на *Acinetobacter* spp. към SAM в документите на EUCAST изолатите бяха категоризирани според препоръките на CLSI за целия период на проследяване. Граничните стойности на МПК в документите на EUCAST, представени за *Enterobacterales*, бяха приложени за тълкуване на чувствителността на *A. baumannii* към TGC (МПК ≤ 0.5 mg/L съответстват на чувствителност, а > 0.5 mg/L – съответно на резистентност).

Като контролен щам при извършване на процедурите по изпитване чувствителността на изолатите към АМЛС беше използван *A. baumannii* ATCC 19606 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

Дефиниране на категории "MDR-AB", "XDR-AB" и "PDR-AB"

Категоризирането на изолатите *A. baumannii* се извършва според тяхната чувствителност към АМЛС от следните групи: аминогликозиди (AMK, GEN и TOB), карбапенеми (IMP, MEM и doripenem), пеницилини + β -лактамазни инхибитори (SAM), флуорохинолони (CIP и LVX), инхибитори на фолатния път (SXT), тетрациклини и полимиксини (COL и polymyxin B). Според критериите, въведени от Magiorakos et al., като MDR-AB се определят изолатите с придобита нечувствителност към поне 1 препарат в 3 или повече от изброените групи; XDR-AB – нечувствителните към поне 1 препарат във всички, с изключение на 2 или 1 от изброените групи; и PDR-AB – нечувствителните към всички посочени АМЛС [7].

Статистически анализ

Нивата на антимикробна резистентност на изследваните нозокомиални изолати *A. baumannii*, разделени в хронологични периоди, бяха сравнявани помежду си, както и с резултати от други аналогични проучвания, чрез точния тест на Fisher. Стойности на p под 0.05 бяха приети за статистически значими (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1>).

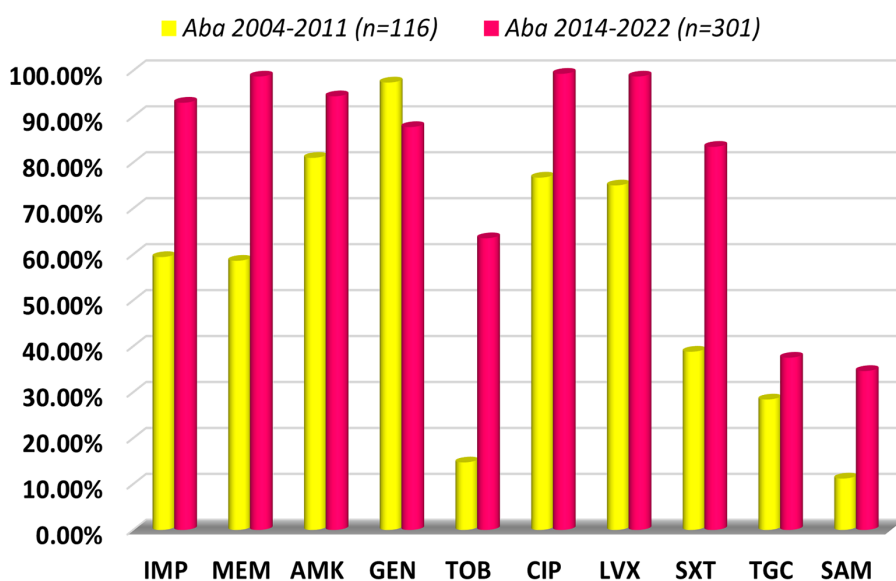
РЕЗУЛТАТИ

Проучванията бяха проведени върху голям брой ($n = 417$) нозокомиални изолати *A. baumannii*, които отговаряха на поставените критерии за MDR (всички изолати) и нечувствителност към карбапенеми (получените след 2013 г.). На **фиг. 1** е представена сравнителната AMP на изолатите, разделени в две групи – *стари* (2004-2011 г.) и *нови* (2014-2022 г.). Беше отчетено хронологично нарастване на резистентността към всички тествани антибиотици, с изключение на GEN. Наблюдаваният ръст беше статистически значим ($p < 0.0001$), с изключение на отчетения при TGC, като той беше най-висок при IMP (59.4% резистентни (R) изолати през 2004-2011 г. срещу 93% през 2014-2022 г.), MEM (58.6% / 98.7%) и TOB (14.7% / 63.5%).

Проучванията през втория хронологичен период (2014-2022 г.) бяха насочени изцяло към MDR-AB и XDR-AB изолати, демонстрирали резистентност към карбапенеми (IMP и/или MEM) при първичното тестване чрез ДДМ в колабориращите лаборатории. В **табл. 2** са представени *in vitro* активност на тестваните АМЛС, оценена чрез стойностите на МПК, както и процентното разпределение в категории „чувствителни“, „чувствителни при повишена експозиция (интермедиерни)“ и „резистентни“ изолати. Най-висока активност показаха: COL (пълна липса на R изолати), SAM (34.6% R) и TGC (37.5% R). Общо 71.1% от изолатите (214 от 301) бяха определени като MDR-AB, а останалите 28.9% (87 / 301) – съответно като XDR-AB.

За извършване на сравнителен анализ на AMP карбапенем-нечувствителните изолати *A. baumannii* от по-късния хронологичен период също бяха разделени в две групи: получени през 2014-2016 г. ($n = 226$) и в периода 2017-2022 г. ($n = 75$), като стойностите са показани на **фиг. 2**. Беше установено значимо хронологично увеличаване на резистентността ($p < 0.0001$) към TOB (55.6% през 2014-2016 срещу 86.7% през 2017-2022) и TGC (22.1% спрямо 84%), както и по-ниско ниво на резистентност на по-новите изолати към SAM (41.6% / 13.3%, $p < 0.0001$). Също така беше отчетен значим ръст ($p < 0.0001$) в процентния дял на XDR-AB изолати през последните години на мониторирания период (от 12.4% през 2014-2016 г. до 78.7% през 2017-2022 г.).

По-големият брой на изследваните терапевтично проблемни изолати от периода 2014-2016 г. ($n = 226$) позволи извършването на сравнителен анализ на AMP на карбапенем-нечувствителните *A. baumannii*, изолирани в четири от мониторираните болници: ВМА – София, УМБАЛ „Александровска“ – София, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София (**фиг. 3**). Изолатите от Университетската болница във Варна показаха значимо по-висока чувствителност ($p < 0.0001$) към TOB (93.3%) от нозокомиалните изолати *A. baumannii* от трите болници в София (13.3-20%). Също така изолатите от Варна демонстрираха значимо по-висока чувствителност към TGC в сравнение с тези от ВМА (60% спрямо 20%, $p < 0.0001$).



Фиг. 1. Сравнителна антимикробна резистентност, изразена в %, на проучените терапевтично проблемни щамове *A. baumannii*, изолирани през 2004-2011 г. и 2014-2022 г.

Aba, *A. baumannii*; IMP, imipenem; MEM, meropenem; AMK, amikacin; GEN, gentamicin; TOB, tobramycin; CIP, ciprofloxacin; LVX; levofloxacin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; TGC, tigecycline; SAM, ampicillin-sulbactam.

Таблица 2. Антимикробна чувствителност на проучените изолати *A. baumannii* от периода 2014-2022 г. (n = 301)

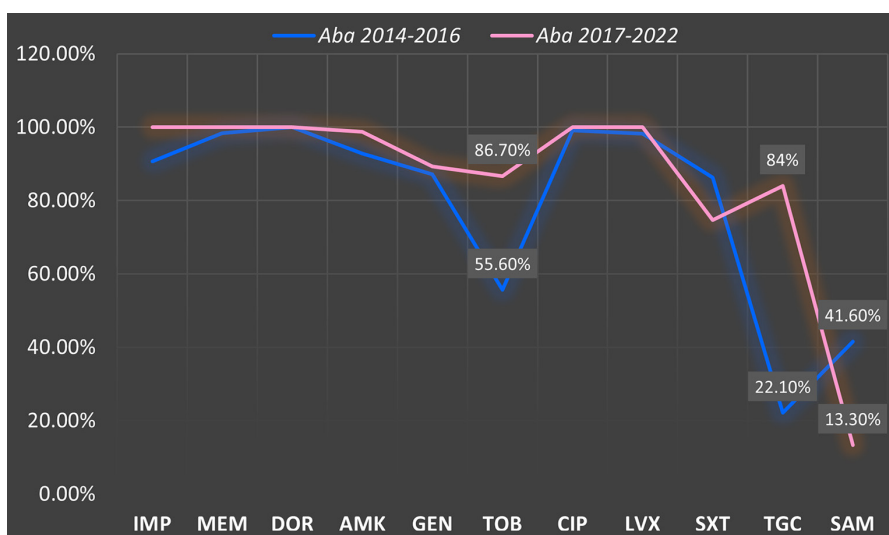
Антимикробни лекарствени средства	МПК диапазон (mg/L)	МПК ₅₀ ^a (mg/L)	МПК ₉₀ ^a (mg/L)	Брой (%) изолати		
				S	I	R
Imipenem	8 – > 32	> 32	> 32	0 (0)	21 (7)	280 (93)
Meropenem	4 – > 32	> 32	> 32	0 (0)	4 (1.3)	297 (98.7)
Doripenem	>32	> 32	> 32	0 (0)	0 (0)	301 (100)
Amikacin	1.5 – > 256	> 256	> 256	11 (3.6)	6 (2)	284 (94.4)
Gentamicin	0.75 – > 256	96	> 256	31 (10.3)	6 (2)	264 (87.7)
Tobramycin	0.38 – > 256	128	> 256	99 (32.9)	11 (3.6)	191 (63.5)
Ciprofloxacin	1 – > 32	24	> 32	2 (0.7)	0 (0)	299 (99.3)
Levofloxacin	1 – > 32	12	> 32	4 (1.3)	0 (0)	297 (98.7)
Trimethoprim- sulfamethoxazole (1:19)	0.38 – > 32	> 32	> 32	48 (15.9)	2 (0.7)	251 (83.4)
Tigecycline ^b	0.125 – > 256	1.5	16	106 (35.2)	82 (27.2)	113 (37.5)
Colistin	0.50 – 2	1	1	301 (100)	0 (0)	0 (0)
Ampicillin-sulbactam (1:1) ^c	N/A	N/A	N/A	138 (45.8)	59 (19.6)	104 (34.6)

S, чувствителни; I, чувствителни при повишена експозиция (интермедиерни); R, резистентни; МПК, минимална потискаща концентрация; N/A, неприложимо

^a МПК₅₀ и МПК₉₀ – МПК, при които съответно 50% и 90% от изолатите се потискат.

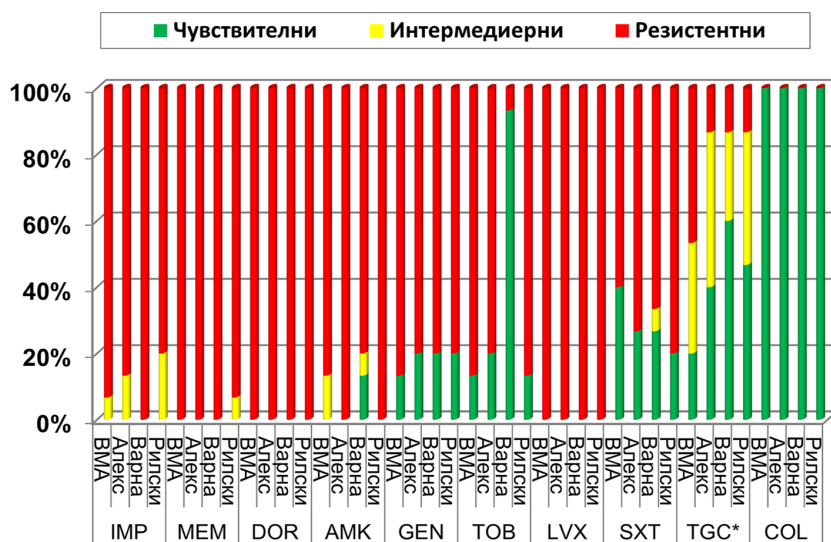
^b Интерпретацията е извършена според критериите за *Enterobacterales*.

^c Тестването е извършено чрез дисково-дифузионен метод и е интерпретирано по критериите на CLSI.



Фиг. 2. Хронологична антимикробна резистентност, изразена в %, на проучените карбапенем-нечувствителни изолати *A. baumannii* в периода 2014-2022 г.

Aba, *A. baumannii*; IMP, imipenem; MEM, meropenem; DOR, doripenem; AMK, amikacin; GEN, gentamicin; TOB, tobramycin; CIP, ciprofloxacin; LVX, levofloxacin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; TGC, tigecycline; SAM, ampicillin-sulbactam.



Фиг. 3. Сравнителна антимикробна чувствителност (в %) на нозокомиалните полирезистентни, карбапенем-нечувствителни *A. baumannii* в четири университетски болници в България (2014-2016)

IMP, imipenem; MEM, meropenem; DOR, doripenem; AMK, amikacin; TOB, tobramycin; LVX, levofloxacin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; TGC*, tigecycline (интерпретация според критериите на EUCAST за *Enterobacterales*); COL, colistin.

Обсъждане

В настоящото проучване бяха изследвани терапевтично проблемни нозокомиални изолати *A. baumannii* (415 клинични и 2 от болнична среда), които независимо от годината на изолиране се характеризираха с фенотип MDR или XDR. Бяха установени хронологични тенденции за значимо нарастване на резистентността към ключови антибиотици, използвани в лечението на *A. baumannii*-асоцирани инфекции (карбапенеми, аминогликозиди, флуорохинолони и SXT), което отразява докладваното от European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) тревожно покачване на общото потребление на антибактериални препарати за системна употреба в България и негативния тренд в използването на карбапенеми в болничния сектор (19.6% годишен растеж за периода 2013-2022) [8]. Установената от нас резистентност към карбапенеми сред MDR/XDR-AB от по-ранния период беше около 60%, докато 93% от нозокомиалните MDR/XDR-AB изолати през 2014-2022 г. бяха устойчиви едновременно на трите антибиотика от групата (IMP, MEM и DOR). Тези нива корелират с данните на Европейския център за контрол и превенция на заболяванията (ECDC) за общата консумация на карбапенеми в страната (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/>), изразена като брой дефинирани дневни дози (DDD) на население от 1000 жители на ден, които представят по-високи стойности в по-новия период (средна DDD = 0.0470 за деветте последователни години от 2014 до 2022) спрямо ранните години на проведенния от нас надзор на антибиотичната резистентност (средна DDD = 0.0081 за периода 2004-2011).

Счита се, че резистентността към карбапенеми сама по себе си е достатъчно основание *A. baumannii* да се разглежда като високо резистентен и терапевтично проблемен патоген [9]. Отчетената през 2014-2016 г. резистентност сред MDR-AB от четирите университетски болници в София и Варна (90.7% към IMP и 98.3% към MEM) беше по-висока от наблюдаваната сред нозокомиални MDR-AB, изолирани в УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив през периода 2010-2014 г. (84% R) [10], както и сред постари MDR-AB (2005-2012 г.), изолирани от пациенти в две болници във Варна (28% R, $p < 0.0001$) [11]. Също така сред CRAB изолати, циркулирали във ВМА през 2014-2016 г., резистентността към аминогликозиди беше значимо по-висока (86.7% и към трите антибиотика) от определените нива в болницата в по-старо проучване от 2008 г. (AMK 25%, GEN 11.7% и TOB 2.9%; $p < 0.0001$) [12].

Според данни на Националната програма „Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance” (BuSTAR), през 2015-2016 г. резистентността към IMP и MEM на нозокомиалните изолати *A. baumannii* в България е била съответно 60% и 64.8% [13], което е значително по-ниско ($p < 0.0001$) от нивата на резистентност към карбапенеми (съотв. 90.7% и 98.3%) на избраните в нашето проучване нозокомиални изолати за периода 2014-2016 г. Данните на European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), касаещи 2014-2016 г., сочат много високо разпространение на инвазивни карбапенем-резистентни изолати *Acinetobacter* spp. в някои Балкански и Средиземноморски държави, като Гърция (93.2-95.4%), Хърватия (87.3-94.5%), Италия (78.3-89.9%), Румъния (81.3-85%) и Кипър (71.4-83.1%), което е в пряка корелация с антибиотичната консумация на карбапенеми в тези страни (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/>). В България за тези три години е отчетен значим ръст на резистентността към карбапенеми (от 59.1% през 2014 г. до 74.8% през 2016 г.) [14].

Общо за ЕС/ЕИП, 31.7% от инвазивните нозокомиални *Acinetobacter* spp. са демонстрирали комбинирана резистентност към флуорохинолони, аминогликозиди и карбапенеми, по данни на EARS-Net за 2016 г. [14]. Традиционно най-висока честота на разпространение на *Acinetobacter* spp. с кръстосана резистентност към трите класа АМЛС са установени в Балканските страни – Гърция (84%), Румъния (82.9%) и Хърватия (81.1%). Честотата им в България е била значимо по-висока от средната за Европа (72.4% спрямо 31.7%, $p < 0.0001$), съпроводена с проявена тенденция за значимо нарастване (от 47.1% през 2014 г. до 72.4% през 2016 г.). Масабно проучване върху разпространението на нозокомиални MDR-AB, проведено в голям университетски клиничен център в съседна Сърбия, доказва много висока честота на тези проблемни патогени за периода 2012–2015 г., варираща от 79.5% в нехирургичните до 93.7% в хирургичните отделения [15].

Общо 12.4% от изследваните изолати *A. baumannii* през 2014-2016 г. показаха XDR резистотип с устойчивост към всички тествани АМЛС, с изключение на COL. Честотата на XDR-AB в проучването беше по-ниска ($p < 0.01$) от докладваната в друга Балканска държава, Босна и Херцеговина, където няколко години по-рано (2011-2012 г.) са идентифицирани 23% XDR-AB изолати в Университетски клиничен център в Сараево [16].

Обикновено XDR-AB запазват чувствителността си към полимиксини, в това число COL. През 2016 г. в Европа са докладвани 2% COL-резистентни инвазивни изолати *Acinetobacter* spp., от които 70.7% от Гърция и Италия [14]. През 2015-2016 г. BulSTAR докладва единични COL-резистентни изолати *A. baumannii* и в нашата страна [13].

В периода 2018-2021 г. в България е регистрирана по-висока резистентност на нозокомиалните *A. baumannii* към карбапенеми спрямо предходните години (68.9% и 73.8%, съответно към IMP и MEM) [13]. Контрастно на тези находки, в Германия (Западна Европа) е отчетено хронологично понижаване на резистентността към карбапенеми на клиничните изолати *A. baumannii* на база на резултатите от няколко мултицентрови надзорни проучвания в периода 2010-2019 г. Относителният дял на CRAB изолати през 2010 г. е бил 21.3%, през 2013 г. нараства до 33.3%, след което се установява спад – 13.8% и 12.3%, съответно през 2016 г. и 2019 г. [17].

В периода 2017–2022 г. нашите проучвания бяха фокусирани върху CRAB изолати от ICU пациенти. Тестването на тяхната антимикробна чувствителност показва запазена активност само на два антибиотика: COL (0% резистентност) и SAM (13.3%) (фиг. 2). Абсолютната чувствителност към COL отразява ниското ниво на разпространение на COL-резистентни изолати в страната (около 0.5% от анализираните *A. baumannii* от BulSTAR, общо за периода 2018-2021). От друга страна, CRAB изолатите от мониторираните университетски болници, получени основно от интензивното отделение на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, бяха значимо по-чувствителни към SAM от изолатите *A. baumannii* в национален мащаб (13.3% R срещу 67.1% R, $p < 0.0001$) [13]. Ниската резистентност към препарата в последните години на нашето проучване контрастира с високата устойчивост към sulbactam на съвременните CRAB изолати, продуциращи OXA-23 карбапенемаза от клас D [18]. Като причина за възстановяване на активността му спрямо 2014-2016 г. (41.6% R изолати) може да се посочи вероятна редуцирана употреба и по-нисък селективен натиск след преминаване към интерпретация на антимикробната чувствителност по EUCAST (2016 г.), в чийто списък с препоръчани АМЛС за *Acinetobacter* spp. липсва SAM. В съответствие със световните тенденции за лечение на тежки инфекции с CRAB при ICU пациенти (болнично асоциирана пневмония, пневмония, асоциирана с апаратна вентилация и инфекции на кръвотока с тежък сепсис/септичен

шок), приложението на комбинирана терапия с два *in vitro* активни антибиотика е основен подход, при който в съображение влизат COL за парентерална или инхалаторна употреба, висока доза SAM, аминогликозид и висока доза TGC [19, 20].

Резистентността към карбапенеми, аминогликозиди и флуорохинолони сред нашите CRAB изолати (2017-2022) беше сходна с отчетените нива в проучването EURECA, включващо инвазивни CRAB от 10 европейски държави (Албания, Хърватия, Гърция, Италия, Косово, Черна гора, Румъния, Сърбия, Испания и Турция) в периода от май 2016 г. до ноември 2018 г., както следва: IMP, 99.6% R изолати; MEM, 99.6%; AMK, 95.6%; GEN, 92.9%; TOB, 80.9%; и CIP, 100% [21]. Авторите докладват 9.3% резистентни на COL изолати, каквито не бяха открити в настоящата работа. Други скорошни проучвания също идентифицират COL-резистентни CRAB изолати на Балканите през последната декада – в Турция, Хърватия, Босна и Херцеговина (2018-2021) [22], Гърция (2015-2022) [6, 23] и Сърбия (2018-2021) [24].

Както и през по-ранния период (2014-2016), през 2020 г. европейската надзорна мрежа EARS-Net докладва много високо разпространение на инвазивни карбапенем-резистентни *Acinetobacter* spp. (над 80%) във всички балкански държави, при средна честота от 37.8% общо за Европа. Във възходящ ред отчетените нива на резистентност към карбапенеми са следните: България (82.9%), Косово (84.7%), Турция (93.1%), Румъния (93.3%), Гърция (94.6%), Хърватия (96.4%), Северна Македония (97.4%), Босна и Херцеговина (97.9%), Сърбия (98.6%) и Черна гора (100%) [25]. Данните недвусмислено представят целия Балкански регион като „гореща точка“ на картата за наблюдение. От друга страна, разпространението на *Acinetobacter* spp. с комбинирана резистентност към карбапенеми, флуорохинолони и аминогликозиди на Балканите е над 70%, като най-високите стойности са отчетени в Сърбия (95.9%) и Хърватия (95.1%), а най-ниските – в Косово (71.2 %). Разпространението на инвазивни MDR изолати *Acinetobacter* spp. в България е значително по-високо от средното за ЕС/ЕИП (72.9% спрямо 34.1%, $p < 0.0001$) [25].

Данните на ECDC за инфекциите, свързани с медицинско обслужване, в ICUs в ЕС/ЕИП през 2019 г. показват, че 82.3% от *A. baumannii*-асоцираните инфекции се дължат на CRAB, както и най-интензивна употреба на карбапенеми точно в интензивните звена [26]. Наскоро Liu et al. докладват 77% честота на разпространение на CRAB сред клиничните изолати *Acinetobacter* spp. от 77

ICUs в Китай през 2020 г. [27]. Отчетените нива на антибиотична резистентност сред китайските CRAB са близки до установените от нас, касаещи изолатите от ICUs в периода 2017-2022 г., а именно: IMP (93.4% резистентни изолати в Китай срещу 100% в настоящото проучване), MEM (100% и в двете проучвания), GEN (86.1%/89%), CIP (94.2%/100%), SXT (75.9%/75%) и COL (0.4%/0%). TGC е демонстрирал отлична *in vitro* активност (само 2.5% R CRAB изолати), сравнена с активността му срещу CRAB от последния мониториран период в настоящото проучване (84% R изолати, $p < 0.0001$). Друго азиатско проучване върху чувствителността на инвазивни CRAB изолати с MDR фенотип от университетска болница в Корея (2015-2021 г.) представя сходни с нашите обобщени резултати за периода 2014-2022 г. по отношение на резистентността към GEN (90% R изолати в Корея / 88% R сред нашите) и CIP (100%/99%), но значимо по-високо ниво на устойчивост към SAM (97.6% срещу 35%, $p < 0.0001$) [28].

Заклучение

Антимикробната лекарствена резистентност е сериозна заплаха за общественото здраве, която прераства в „тиха“ пандемия. Инфекциите, причинени от MDR грам-отрицателни бактерии, в това число *A. baumannii*, пораждаят сериозно безпокойство в Европа. Според данни на надзорната мрежа EARS-Net, в периода 2018-2022 г. резистентността към карбапенеми е често срещана сред европейските инвазивни изолати *Acinetobacter* spp. (36.3% през 2022 г.) и показва по-висок среднопретеглен процент за населението на ЕС/ЕИП в сравнение с *K. pneumoniae*. Близка е и средната честота на разпространение на MDR *Acinetobacter* spp. (31.8%) [8]. Броят на резистентните изолати се увеличава по осите „запад-изток“ и „север-юг“, като Балканите се очертават като регион с висок приоритет. Като част от този регион, България не прави изключение. През 2022 г. разпространението в страната на инвазивни карбапенем-резистентни *Acinetobacter* spp., предимно *A. baumannii*, надвишава 2 пъти средното за ЕС/ЕИП. От друга страна, са регистрирани 2.4 пъти повече MDR *Acinetobacter* spp. спрямо средните нива за ЕС/ЕИП [8].

Динамиката в глобалната AMP на *A. baumannii* поставя много въпроси относно търсенето на успешни стратегии срещу тях. Наскоро беше поставено началото на нов етап в лечението на инфекции, причинени от терапевтично проблемни грам-отрицателни патогени с XDR и PDR. Одобрените нови

антибиотици, включващи сидерофорния цефалоспорин cefiderocol и sulbactam–durlobactam (комбинация от β -лактамазни инхибитори, разработен специално за лечение на инфекции с *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex), показват добра *in vitro* активност срещу CRAB. Това осигурява възможност за ограничаване на режимите на базата на полимиксини както в емпиричната, така и в прицелната терапия. Независимо от това, поради докладвани случаи на резистентност към новите АМПС, употребата им трябва да се оптимизира въз основа на тяхната диференцирана активност (не само по отношение на целевите бактерии, но и на детерминантите на AMP, най-актуалните данни за PK/PD на препаратите и локалната микробна епидемиология).

Непрекъснатият надзор на AMP, включително на новите одобрени антибиотици, се утвърждава като ключов елемент на глобалните и националните стратегии „Единно здраве“ и практиките за управление на нозокомиалните инфекции.

Библиография

1. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019. Available online: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> [Accessed 20 March 2026].
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*, 2024, 404 (10459): 1199-1226.
3. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2024. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> [Accessed 20 March 2026].
4. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22 (10): 598-616.
5. Novović K, Jovčić B. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: Molecular mechanisms and epidemiology. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12 (3): 516.
6. Karakalpakidis D, Tsitlakidou ME, Paraskeva M, et al. Molecular characterization of colistin-resistant clinical *Acinetobacter baumannii* from Northern Greece: Phenotypic colistin susceptibility and *lpx/pmrCAB* mutational profiles. *Antibiotics (Basel)*, 2026, 15 (3): 318.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (3): 268-281.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-NET) – Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC, 2023. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022> [Accessed 21 March 2026].
9. Eikelenboom-Boskamp A, Haaijman J, Bos M, et al. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly-

- resistant micro-organisms (HRMO) in long-term care facilities (LTCFs). *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8: 146.
10. Petrova AP, Stanimirova ID, Ivanov IN, et al. Carbapenemase production of clinical isolates *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from a Bulgarian university hospital. *Folia Med (Plovdiv)*, 2017, 59 (4): 413-422.
 11. Stoeva T, Higgins P, Bojkova K, Seifert H. Molecular epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from two Bulgarian hospitals. *Scr Sci Medica*, 2014, 46 (3): 47-50
 12. Савов Е, Трифонова А, Гергова И, и съавт. Резистентността към антибиотици – световно предизвикателство. *Превантивна медицина*, 2014, 2 (7): 3-8.
 13. Българска Асоциация на Микробиолозите. Статистически анализ на получените данни по БулСТАР. Възможен достъп чрез интернет: <https://www.bam-bg.net/index.php/bg/bulstar> [Достъпен на 22.03.2026].
 14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, Sweden: ECDC, 2017. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016> [Accessed 22 March 2026].
 15. Zivanovic V, Gojkovic-Bukarica L, Scepanovic R, et al. Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical and medical wards. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0175689.
 16. Dedeić-Ljubović A, Granov Đ, Hukić M. Emergence of extensive drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* in the Clinical Center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. *Med Glas (Zenica)*, 2015, 12 (2): 169-176.
 17. Wohlfarth E, Kresken M, Higgins PG, et al. The evolution of carbapenem resistance determinants and major epidemiological lineages among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Germany, 2010-2019. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 60 (5-6): 106689.
 18. Yang Y, Xu Q, Li T, et al. OXA-23 is a prevalent mechanism contributing to sulbactam resistance in diverse *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63 (1): e01676-18.
 19. Piperaki ET, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25 (8): 951-957.
 20. Coppola N, Maraolo AE, Onorato L, et al. Epidemiology, mechanisms of resistance and treatment algorithm for infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: An expert panel opinion. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (9): 1263.
 21. Kostyanov T, Xavier BB, García-Castillo M, et al. Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected within the EURECA study. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57 (6): 106345.
 22. Goic-Barisic I, Music MS, Drcelic M, et al. Molecular characterisation of colistin and carbapenem-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Southeast Europe. *J Glob Antimicrob Res*, 2023, 33: 26-30.
 23. Palmieri M, D'Andrea MM, Pelegrin AC, et al. Abundance of colistin-resistant, OXA-23- and ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* belonging to international clone 2 in Greece. *Front Microbiol*, 2020, 11: 668.
 24. Kabic J, Novovic K, Kekic D, et al. Comparative genomics and molecular epidemiology of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 21: 574-585.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2020. Stockholm, Sweden: ECDC, 2022. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020> [Accessed 22 March 2026].
 26. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units – Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm, Sweden: ECDC, 2023. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-2019> [Accessed 22 March 2026].
 27. Liu C, Chen K, Wu Y, et al. Epidemiological and genetic characteristics of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains collected countrywide from hospital intensive care units (ICUs) in China. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11 (1): 1730-1741.
 28. Park SM, Suh JW, Ju YK, et al. Molecular and virulence characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates: a prospective cohort study. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 19536

Постъпила за печат на 22 март 2026 г..