

**ВЪВЕДЕНИЕ.** Резистентността на бактериите към антибиотици е глобален проблем. Появява се и се разпространява поради селективния натиск на антибиотиците и прекомерното им използване и злоупотреба в медицината, ветеринарната медицина, селското стопанство и производството на храни. Карбапенемите са антибиотици,  $\beta$ -лактами, които се използват като крайна възможност за лечение на инфекции, причинени от резистентни към множество антибиотици Грам-отрицателни бактерии. Карбапенемите са устойчиви на  $\beta$ -лактамази с по-широк спектър на действие (ESBL), които инактивират пеницилини и цефалоспорини. През последните години микроорганизмите започват да произвеждат ензими карбапенемази, които ги разрушават и детерминират устойчивост към почти всички антибиотици. Карбапенемазите се отнасят към клас А /серин- съдържащи, като KPC, IMI, SME/, клас В – метало-  $\beta$ -лактамази / VIM, IMP, NDM/ и клас D / OXA-48/. Кодиращите ги гени са разположени на мобилни генетични елементи, което обуславя бързото им епидемично разпространение.

**ЦЕЛ** на проучването е да се анализират епидемиологията и механизмите на резистентността към карбапенемии при *Enterobacteriales* – причинители на широк спектър от клинично значими инфекции.

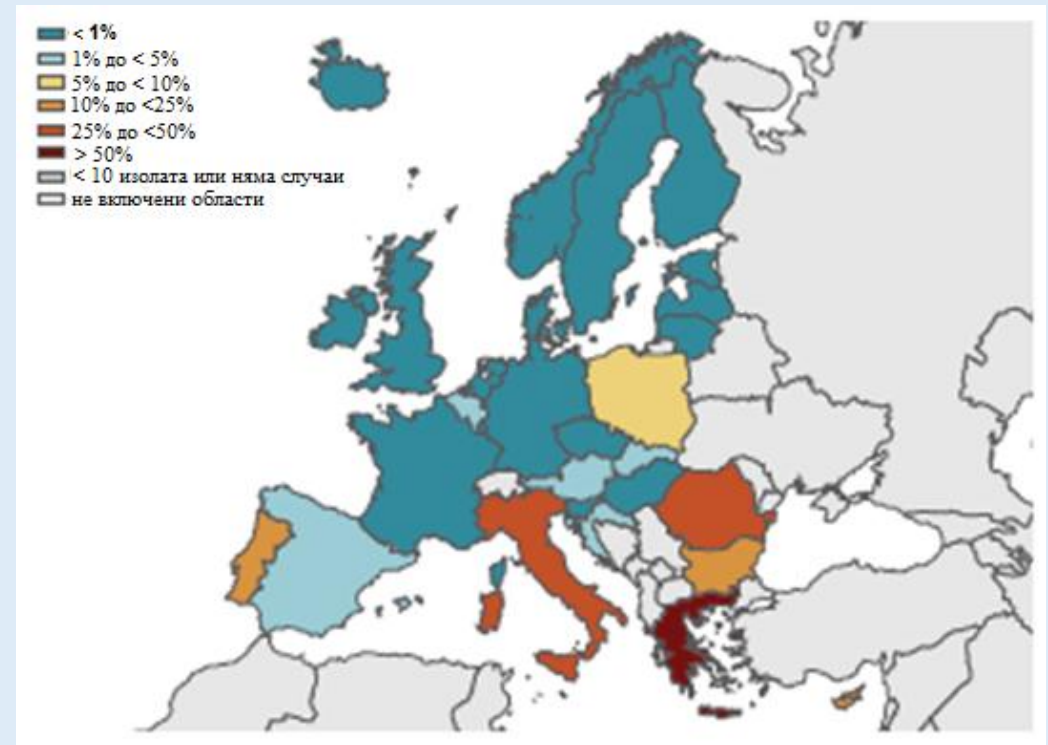
**МЕТОДИ.** С документален метод е извършен подбор на актуална информация от научни бази данни (PubMed, eca.europa.eu, sciencedirect). Съпоставени са резултати от Европейската система EARSS, националната система BulSTAR и са анализирани механизми на резистентност, установени в Медицински институт – МВР (МИ-МВР).

## РЕЗУЛТАТИ.

През последните десет години случаите на карбапенем-резистентни *Enterobacteriales* (CRE) са увеличени в пъти повече. В Европа с най-висок относителен дял на *Klebsiella pneumoniae* CRE са: Гърция > Румъния > Италия > Кипър > България > Малта > Португалия > Полша, по-високи от средния за ЕС 8 % (Фиг. 1). През 2017 г. Европейският център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) създаде Европейската мрежа за наблюдение на гените за антимикробна резистентност (EURGen-Net) за извършване на структурирани проучвания на устойчиви на карбапенем и/или колистин ентеробактерии (CCRE) в Европа.

В България общият брой анализирани инвазивни изолати *Klebsiella pneumoniae* за 2015 г., по данни на ECDC, е 95; от тях резистентни към карбапенемии са 3,2%. През 2016 г.: инвазивни – 159 изолата, резистентни към карбапенемии са 4,4%. През 2017 г. инвазивни – 169, резистентни към карбапенемии са 12,4%. През 2018 г. са анализирани 193 инвазивни изолата. От тях резистентни към карбапенемии са 21,2%. Ясно се откроява тенденция на увеличаване на дела на изолати, резистентни към карбапенемии.

Според националната програма БулСТАР относителният дял на CRE при *K. pneumoniae* от всички изследвани материали също се увеличава (Фиг. 2).

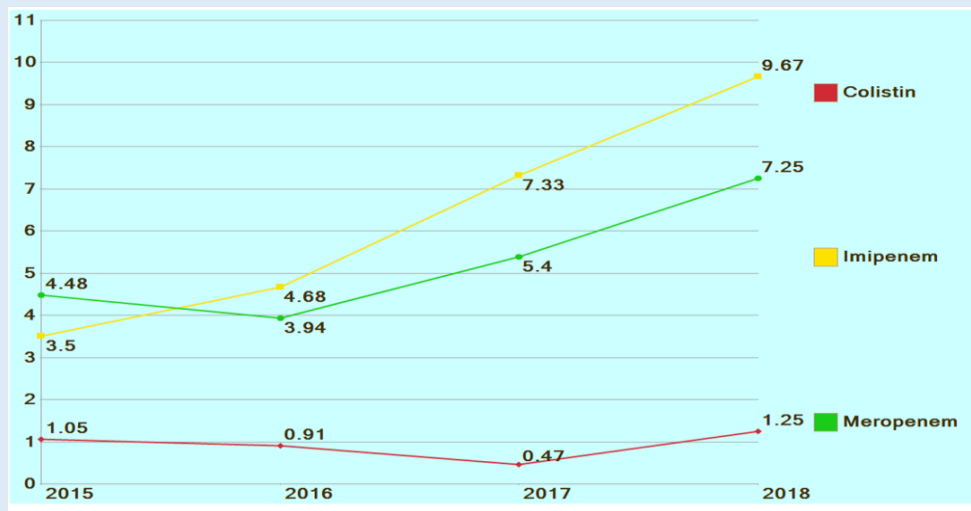


Фигура 1. Процент на инвазивните изолати *Klebsiella pneumoniae*, резистентни на карбапенемии, в страни от EU/EAA, 2018 г.

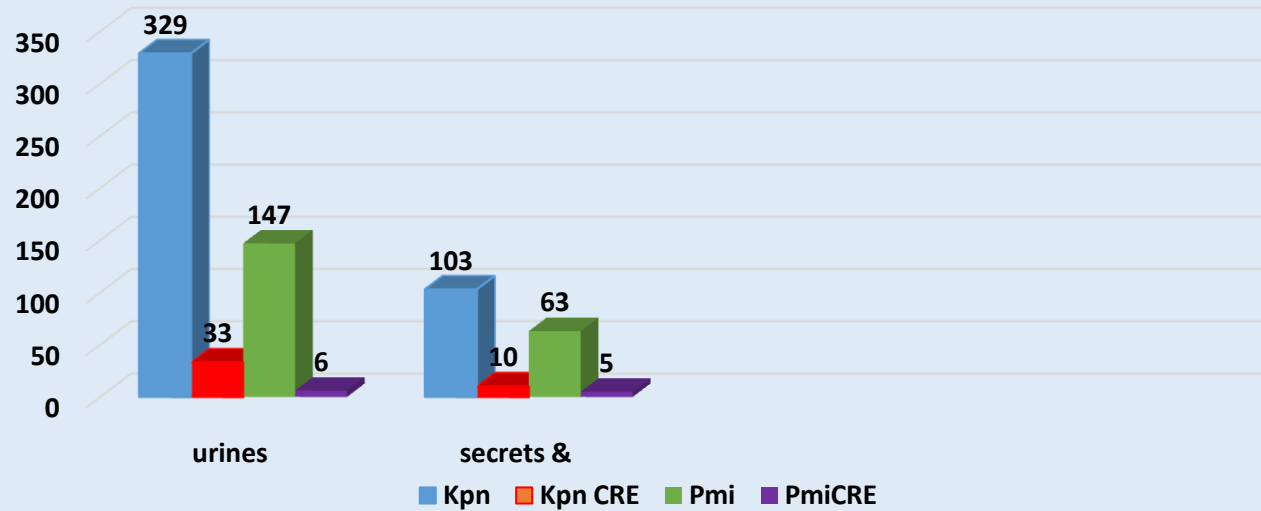
Болниците са местата на първоначално възникване и селектиране на щамове CRE във връзка с лечението на тежко болни пациенти със сериозни инфекции, често с полирезистентни причинители, включително *Enterobacterales* – ESBL- производители, изискващи прилагането на мощни антибиотици, вкл. на резервни като карбапенемите. Недоизлекувани пациенти постъпват в амбулаторията, разпространяват резистентните щамове и отново постъпват за болнично лечение. На Фиг. 3 е показан относителният дял на CRE в Медицински институт – МВР (МИ-МВР) за 2019 г: при *K. pneumoniae* от урокултури те са 10.03 %, а при секрети и други материали – 9.71 %; при *P. mirabilis* – 4.08 % от урокултури и 7.94 % от секрети и други материали.

Детайлното проучване на CRE, изолирани в МИ-МВР с фенотипни и молекулярно-генетични методи е установило преобладаването на метало-β-лактамазите NDM1 при щамове *K. pneumoniae*, докато *P. mirabilis* са продуценти на ензимите VIM-1 и CMY-99.

Определянето на типа ензими е важно и във връзка с терапията – щамове с метало-β-лактамази NDM1 са по-трудно податливи на антибиотично лечение, отколкото останалите.



Фиг. 2. БулСТАР: Сравнителна резистентност при *K. pneumoniae* в % към карбапенеми и колистин – 2015 – 2018 г



Фиг. 3. Брой пациенти в МИ-МВР 2019 г с *K.pneumoniae* и *P. mirabilis* – инфекции/колонизации (по общ брой изолирани щамове и CRE от урокултури и секрети)

Инфекциите, причинени от CRE, са свързани с високи нива на смъртност сред хоспитализираните пациенти, до 50% и повече в някои проучвания. Коефициентът на смъртност остава висок, което задължава изследователите да търсят нови средства за борба с тези щамове.

## ИЗВОДИ.

1. През последните години случаите на карбапенем-резистентни *Enterobacterales* (CRE) се увеличават, достигайки средно 8 % за Европейския съюз и до 9-10 % за *K. pneumoniae* в България.
2. В Медицински институт – МВР за 2019 г относителният дял на пациенти с CRE *K. pneumoniae* е ~ 10 %, CRE *P. mirabilis*: 4-8 %. Преобладаващи механизми на резистентност са карбапенемазите NDM1 и VIM1 + CMY-99.
3. Проблемът с терапевтичното повлияване на CRE не е решен в световен мащаб.
4. До въвеждането на ефективна терапия основни са мерките в Контрола на инфекциите: контактна изолация, хигиена, дезинфекция и скрининг на контактните лица (за ограничаване на епидемичното разпространение).

## Основна литература

- Антибиотична резистентност за съобщаваните изолати Булстар - 2018 г. <https://www.bam-bg.net/index.php/bg/bulstar>
- Кьолян Е, Марковска Р, Иванов И, Тете Ш<sup>1</sup>, Панайотова Д, Schneider I, Bauernfeind A- КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНИ “NIGHTMARE” БАКТЕРИИ – И В МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ – МВР. Съвременни медицински проблеми. 2019, 3
- ECDC. Antimicrobial resistance surveillance report.- 2018. ECDC.2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/report>
- Magiorakos AP, K. Burns K, Rodriguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2017) 6:113
- Markovska R, Schneider I, Keuleyan E, Ivanova D, Lesseva M, T Stoeva et al. Dissemination of a Multidrug-Resistant VIM-1- and CMY-99-Producing *Proteus mirabilis* Clone in Bulgaria. Microb Drug Resist. 2017 Apr;23(3):345-350.
- Markovska R, Stoeva T, Boyanova L, Stankova P, Schneider I, Keuleyan E, Mihova K, Murdjeva M, Sredkova M, Lesseva M, Nedelcheva G, Petrova A, Ivanova D, Lazarova G, Kaneva R, Mitov I. Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Bulgarian hospitals—Interregional spread of ST11 NDM-1-producing *K. pneumoniae*. Infection, Genetics and Evolution 69, 61-67