

## Резюмета

на научните трудове

**на д-р Милена Красиминова Божкова, д.м.**

Главен асистент в Катедра по Микробиология и Вирусология , МУ – Варна

### **I. Монографичен труд:**

„Грам-отрицателни неферментиращи бактерии – клинично значение и нови възможности за терапия” ISBN 978-619-221-149-3 Университетско издателство на МУ – Варна, 2018г.

Сред най-важните клинично значими патогени в голямата група на неферментиращите глюкоза Грам-отрицателни бактерии (НФГБ) се нареждат *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Всички те са типични опортюнисти, инфектиращи най-често лица с имунен дефицит, пациенти, лекувани в интензивни болнични структури, подлагани на инвазивни диагностични и/или терапевтични процедури, болни с тежки съпътстващи заболявания, лекувани продължително с широкоспектърни антибиотици, кортикостероидни препарати, химиотерапевтични средства, използвани в онкологията и т.н. Инфекциите в тези пациенти са изключително разнообразни в клиничната си презентация, като в общия случай са тежко протичащи и трудно поддаващи се на лечение. Механизмите на резистентност към антибактериални препарати сред клинично значимите представители на НФГБ са разнообразни, като те рядко действат самостоятелно и в много голяма част от случаите се комбинират помежду си. Нерядко гените, кодиращи резистентност могат да се локализируют на мобилни генетични структури, което прави възможен техния трансфер не само в рамките на вида, но в някои случаи и междувидово. В резултат, резистентността сред най-често изолираните НФГБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) е много висока. Практически нерядко представителите на тези видове се характеризират като множествено-резистентни, екстензивно-резистентни и/или панрезистентни (MDR, XDR и/или PDR), макар че общоприета дефиниция за тези категории липсва и използването на подобна терминология не винаги се основава на определен профил, а по-скоро отразява

прогресивно нарастващата степен на резистентност. При всички случаи обаче, в основата на феномена „множествена резистентност“ стои селекцията на устойчивост сред бактериалните патогени вследствие неконтролирана употреба най-вече на широкоспектърни антибиотични средства, предимно в болнични структури за интензивно лечение.

Монографията представя актуална и систематизирана информация за комплексното въздействие на факторите на патогенност на най-важните представители на групата на НФГБ - *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*. Детайлно са описани проучените до момента механизми на резистентност към антимикробни лекарствени средства в тези бактериални видове, както и географското разпространение на кодиращите ги гени. Специално внимание е обърнато на специфичните придобити механизми на устойчивост към масово използвани в лечебната практика класове антимикробни препарати като бета – лактамните антибиотици и аминогликозидните препарати. Охарактеризирана е и медираната чрез ефлуксни механизми множествена резистентност към неродствени групи антибактериални препарати.

Освен описание на водещите клинични презентации на асоциираните с *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. maltophilia* заболявания, в монографичния труд е отредено специално място и на възможностите за терапевтичното им повлияване. Акцентираще се върху „нови“ терапевтични възможности, като например такива, базирани на отскоро въведени в клинична експлоатация антибактериални препарати като tigecycline, ceftolozane/tazobactam и ceftazidime/avibactam и doripenem. Изяснено е мястото в съвременната терапевтична практика на отдавна въведени в употреба антибактериални препарати, които представляват интерес в момента поради съхранената си активност спрямо MDR *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и/или *S. maltophilia* - полимиксини, fosfomicin, chloramphenicol, minocycline.

Прилагането на съчетание от различни антибактериални препарати е честа практика в лечението на предизвиканите от НФГБ инфекции с цел по - добро клинично повлияване и избягване на развитието на резистентност. Именно поради тази причина, в настоящия монографичен труд са разгледани възможностите за коректно лабораторно определяне на ефекта от антибиотичните комбинации. На базата на литературни данни, са представени най-често демонстриралите синергистичен ефект двойни и тройни антибиотични комбинации при лечението на причинените от *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. maltophilia* инфекции.

Аерозолният път на въвеждане на антибиотиците е сравнително нова терапевтична стратегия, от особено голямо значение при пациенти с хронични респираторни инфекции (муковисцидоза, бронхиектазии, ХОББ) и такива с пневмонии, следствие на механична вентилация – VAP. В монографията са охарактеризирани основните параметри на този иновативен подход при лечение на причинените от НФГБ респираторни инфекции.

## **II. Дисертационен труд:**

„Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни лекарствени средства на клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*”

Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор”, с научни ръководители: Доц. д-р Теменуга Стоева, д.м., Проф. д-р Иван Митов, д.м.н. Публична защита: 30.09.2016 г.

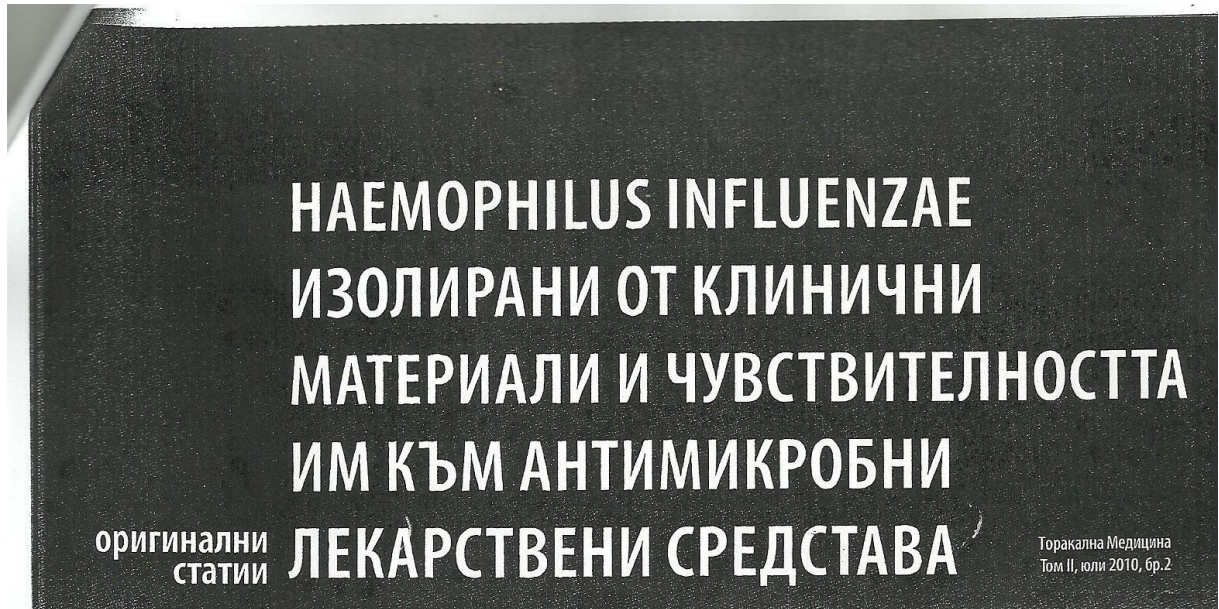
Напоследък заболяванията, причинени от *S. maltophilia* попадат във фокуса на организации, ангажирани с опазването на общественото здраве. Понастоящем СЗО отбелязва факта, че през последните десетилетия много патогенни видове са развили резистентност към един или няколко антимикробни лекарствени препарата и включва *S. maltophilia* в групата микроорганизми, чиято резистентност е от първостепенно значение за общественото здраве. Отредено му е място сред най – проблемните за лечение вътреболнични патогени наред с *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, множествено - устойчивите чревни патогени, като *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBLs) и КРС ензими, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Мащабни изследвания сочат, че честотата на причиняваните от *Stenotrophomonas maltophilia* инфекции през последните години постоянно нараства. Тази тенденция е особено изразена сред рисковите групи пациенти - имунокомпрометирани индивиди (включително пациенти с HIV или неопластични заболявания) и такива с тежки хронични заболявания (напр. муковисцидоза).

Дисертационния труд обхваща общо 168 изолата *S. maltophilia* (166 клинични изолата и 2 изолата от болнична среда), изолирани в периода 2007-2015г, в четири болнични заведения в България. На базата на проведените проучвания и анализа на получените резултати се установява че чувствителността на клиничните изолати *S. maltophilia* е най-висока спрямо глицилциклиновия препарат tigecycline (98%). Tigecycline, следван

от trimethoprim/ sulfamethoxazole (96%) и doxycycline (93. %), както и комбинациите на trimethoprim/ sulfamethoxazole с ticarcillin / clavulanic acid и на levofloxacin с ceftazidime са сред най-добрите терапевтични възможности за лечение на *S. maltophilia* - асоциирани инфекции. Резистентността към trimethoprim/ sulfamethoxazole при *S. maltophilia* се асоциира с множествена резистентност към различни неродствени класове антимикробни препарати (ticarcillin/clavulanic acid, ceftazidime, полимиксини, хинолони), като вероятно този феномен е свързан с локализиране на *sul* 1 гена в състава на генни касети, съдържащи допълнителни гени, кодиращи резистентност към други антибиотични групи и/или свръхекспресия на някои от ефлуксните помпи, типични за вида. Не се доказва разпространение на гени, кодиращи ESBLs, а се установи присъствието единствено на гените, кодиращи вродените бета-лактамази (L1, L2), характерни за вида, като те са експресирани в различна степен. При значителен процент от изолатите *S. maltophilia* (над 50%) се демонстрира синергистичен ефект при комбинирането на trimethoprim/sulfamethoxazole и levofloxacin с бета - лактамни препарати като ticarcillin/clavulanic acid и ceftazidime. Това дава основание тези комбинации да бъдат препоръчани за лечение на тежки инфекции, причинени от този бактериален вид. Чрез молекулярно-генетично изследване посредством RAPD-PCR се доказва голямо генетично разнообразие сред типизираните изолати *S. maltophilia*. Не се установи доминиране на определен епидемичен клон в съответните клинични центрове през проучвания период от време.

### III. Пълнотекстови публикации в български периодични издания:

1. Божкова. К., Стоева Т., Божкова М., Снегарова В. Haemophilus influenzae изолирани от клинични материали и чувствителността им към антимикробни лекарствени средства. Торакална медицина, 2, 2010, (2), 43-48.



К. Божкова, Т. Стоева, М. Божкова, В. Снегарова

Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

#### Резюме

Цел на настоящото проучване е да се установи честотата на изолируемост и антибиотичната резистентност на *H. Influenzae*, получени от различни клинични материали при пациенти на МБАЛ "Св. Марина" – Варна за периода 2007-2009г. Изолирането, идентификацията и изпитването на чувствителността към антимикробни лекарствени средства е извършено с конвенционални методи и тестове и полуавтоматизирана система (N/N панел, Crystal BD). Изолирани са общо 168 неповтарящи се щамове *H. Influenzae*, както следва: от храчки – 136 щамове (80.9%), от гърлени секрети – 20 щамове (11.9%), плеврални пункти – 8 щамове (4.7%), носни секрети – 3 щамове (1.8%) и от ликворна течност – 1 щам (0.6%), който е серотипизиран като серотип b. Резистентността към антибиотици, в нарастващ порядък, е както следва: levofloxacin, 0% < ceftriaxon, 1% < cefuroxime, ciprofloxacin, 3% < amoxicillin / clavulanic acid, 6% < clarithromycin, 13% < azithromycin, 24% < ampicillin, 40% < trimethoprim/sulfamethoxazole, 43%. Продукция на  $\beta$ -лактамаза е установена в 40% от изолатите.

**Ключови думи:** *H. Influenzae*, антибиотична резистентност.

2. Стоева Т., Божкова К., Снегарова В., Божкова М. Динамика в резистентността на най-честите бактериални изолати в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и употребата на някои антибиотици в периода 2004-2008. Медицински преглед, 46, 2010, (3), 67-73.

**ДИНАМИКА В РЕЗИСТЕНТНОСТТА НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ БАКТЕРИАЛНИ ИЗОЛАТИ  
В УМБАЛ “Св. МАРИНА” – ВАРНА, И УПОТРЕБАТА НА НЯКОИ АНТИБИОТИЦИ  
В ПЕРИОДА 2004-2008 Г.**

Т. Стоева, К. Божкова, В. Снегарова и М. Божкова

Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

**TRENDS IN THE RESISTANCE OF MOST FREQUENT BACTERIAL ISOLATES  
IN UNIVERSITY HOSPITAL “SV. MARINA” – VARNA, AND THE USAGE  
OF SOME ANTIBIOTICS IN THE PERIOD 2004-2008**

T. Stoeva, K. Bozhkova, V. Snegarova and M. Bozhkova

Department of Microbiology and Virology, Medical University – Varna

<p><b>Резюме:</b></p>	<p>Цел на проучването е проследяване динамиката на антибактериалната резистентност на най-често изолираните Грам-отрицателни бактерии в корелация с консумацията на широкоспектърни антибиотици за период от 5 години (2004-2008) в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Анализирани са резистентността на <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> и <i>P. aeruginosa</i> към цефалоспорици от III генерация, аминогликозиди, Меропенем и Ciprofloxacin, както и годишната консумация на тези антибиотици (DDD на 100 леглодни). Употребата на Ceftriaxon и Ceftazidime е постоянно нарастваща величина в проследявания период, което корелира с тенденция за покачване процента на ESBL-продуцентите <i>E. coli</i> и <i>K. pneumoniae</i>. Особено засегнат вид е <i>K. pneumoniae</i>, за който се установява покачване на резистентността към Ceftazidime от 12% (2004 г.) до 45% за 2008 г. (<math>p &lt; 0,05</math>). През целия период Ciprofloxacin е най-често използваният от проучваните антибиотици. И при трите бактериални вида се установява сигнификантна тенденция на увеличаване резистентността към този антибиотик (<math>p &lt; 0,05</math>). Въпреки повишената консумация на Меропенем, се доказват стабилизирани нива на карбапенемна резистентност в <i>P. aeruginosa</i> и липса на такава в <i>E. coli</i> и <i>K. pneumoniae</i>. На фона на повишаваща се консумация на аминогликозиди се увеличава и резистентността на <i>Enterobacteriaceae</i> към тези антибиотици, но разликите по години са статистически незначими (<math>p &gt; 0,05</math>). В <i>P. aeruginosa</i> резистентността към Gentamicin се запазва на относително постоянно ниво.</p>
<p><b>Ключови думи:</b></p>	<p>антибиотична консумация, антибиотична резистентност</p>

3. Стоева Т., Божкова К., Божкова М., Снегарова В., Паскалев Д. Носно носителство на *Staphylococcus aureus* сред пациенти на хемодиализа и медицински персонал. Нефрология, хемодиализа и трансплантология, 16, 2010, (2), 37-40.

## Носно носителство на *Staphylococcus aureus* сред пациенти на хемодиализа и медицински персонал

Т. СТОЕВА<sup>1</sup>, К. БОЖКОВА<sup>1</sup>, М. БОЖКОВА<sup>1</sup>, В. СНЕГАРОВА<sup>1</sup> и Д. ПАСКАЛЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Катедра по нефрология и хемодиализа, Медицински университет – Варна

*Резюме.* Целта на настоящото проучване е да се определят честотата и продължителността на носното стафилококово носителство сред пациентите на хемодиализа и обслужващия ги медицински персонал на УМБАЛ "Св. Марина" – Варна, както и да се проучи чувствителността на изолатите *S. aureus* към антимикробни лекарствени средства. Изследвани са общо 178 носни и гърлени секрета, получени от 65 пациенти на хемодиализа и 24 лица от медицинския персонал на Клиниката по нефрология и диализа. Установяваме висок процент на носно стафилококово носителство сред пациентите (44.6% – 29 щами) и относително нисък сред персонала (12.5% – 3 щами). Делът на MRSA носителите и в двете изследвани групи е нисък, съответно 6.9% (2) за пациентите и 2.4% (1) за персонала. Мултирезистентни са само изолатите MRSA (3), а MSSA (29) остават високочувствителни към повечето антибиотици с изключение на Penicillin (72% резистентност). Mupirocin, Vancomycin, Teicoplanin и Linezolid са с напълно съхранена активност (100%) както срещу MSSA, така и срещу MRSA. Mupirocin остава антибиотик на избор за санирание на стафилококово носителство.

*Ключови думи:* стафилококово носно носителство, methicillin-resistant *S. aureus*, хемодиализа

---

**4. Божкова М., Стоева Т., Божкова К. Етиологична структура на уроинфекциите и лекарствена резистентност на най-честите уропатогени в МБАЛ «Св. Марина» - Варна за периода 2005-2009. Нефрология, хемодиализа и трансплантология, 16, 2010, (3-4), 17-23.**

# Етиологична структура на уроинфекциите и лекарствена резистентност на най-честите уропатогени в УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, за периода 2005-2009 г.

М. БОЖКОВА, Т. СТОЕВА И К. БОЖКОВА

*Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна*

*Резюме.* Целта на настоящото проучване е да се установи етиологичната структура на инфекциите на уринарния тракт и да се определи нивото на резистентност на водещите бактериални патогени към антибактериални лекарствени препарати за период от 5 години (2005-2009) в УМБАЛ „Св. Марина” – Варна. За целта са изследвани 36 379 проби урина от пациенти, хоспитализирани в различни клиники на болницата. Анализът на получените данни показва, че водещите уропатогени са *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.* и *P. aeruginosa*. Резултатите от изпитването на чувствителността към някои от най-често прилаганите антибактериални препарати показват висок процент на продуценти на широкоспектърни бета-лактамази сред изолатите *Klebsiella spp.* и *E. coli*. Налице е подчертана тенденция за редуциране на чувствителността сред най-честите бактериални уропатогени към *Ciprofloxacin*. От групата на аминогликозидните препарати по-добра активност се отчита при *Amikacin* в сравнение с *Gentamicin*. Карбапенемите са с напълно съхранена активност по отношение на представителите на семейство *Enterobacteriaceae*, а сред изолатите *P. aeruginosa* са антибиотиците с най-висока активност (87.8-94.5%).

*Ключови думи:* уроинфекции, уропатогени, резистентност

---

5. Божкова К., Снегарова В., Стоева Т., Божкова М., Каменова В.. Микробиологични аспекти на инфекциите на гастроинтестиналния тракт в пациенти на МБАЛ „Св. Марина” – Варна за периода 2008-2009. Детски и инф. болести, 3, 2011, (1), 27-35.



## МИКРОБИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ИНФЕКЦИИТЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА МБАЛ "СВ. МАРИНА" – ВАРНА, ЗА ПЕРИОДА 2008-2009 Г.

К. Божкова, В. Снегарова, Т. Стоева, М. Божкова и В. Каменова

Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

**Резюме.** Целта на изследването е да се проучат микробният спектър и антибиотичната резистентност на причинителите на чревни инфекции при пациенти на УМБАЛ "Света Марина" – Варна, за периода 2008-2009 г. Изследвани са общо 7359 проби от пациенти в инфекциозна и неинфекциозна клиника. *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и ентеропатогенни *E. coli* (ЕРЕС) се изолират съответно при 2.4% (n = 177), 1.1% (n = 81) и 0.4% (n = 30) от изследваните материали, като 99% от щамовете са от фекални проби, а 1% – от хемокултури и асцитна течност. Положителни за *Rotavirus* са 45% (n = 54) от проучваните за този патоген материали, получени от деца (n = 121). Носителството на *H. pylori* е 18% (n = 27), а при 3% (n = 1) се доказва токсин А на *C. difficile*. Идентифицират се 10 различни серотипа *Salmonella*. *S. enteritidis* и *S. typhimurium* се доказват при 75 и 51 пациенти. *S. flexneri* 2a, *S. sonnei* и *S. boydii* II се изолират от 69, 10 и 2 пациенти. I, II и III група ЕРЕС са представени с 24% (n = 7), 33% (n = 10) и 43% (n = 13). Резистентността на изолатите *Salmonella*, представена във възходящ ред е: Cip (11%) > Nx (13%) > A/S (15%) > ST (16%) > T (32%) > A (55%), а за изолатите *Shigella*: A/S (22%) > ST (27%) > Cip (34%) > T, Nx (35%) > A (65%). С най-голяма етиологична роля са *S. enteritidis*, *S. typhimurium* и *S. flexneri* 2a, а във възрастта до 3 години – *Rotavirus*. Установява се относително нисък процент на *H. pylori* носителство и ниска степен на доказване на *C. difficile* антиген. Ciprofloxacin и Nalidix са с най-голяма активност към *Salmonella* spp., а към *Shigella* spp. – Ampicillin/Sulbactam и Trimethoprim/Sulphamethoxazole.

**Ключови думи:** чревни патогени, антибиотична резистентност

**6. Божкова М., Божкова К., Стоева Т., Маджова В. Етиология на уроинфекциите и лекарствена резистентност на най-честите уропатогени в болнични и амбулаторни условия – сравнително проучване за периода 2005-2009. *Обща медицина*, 13, 2011, (1), 22-28.**

Целта на настоящото проучване е да се сравнят водещите причинители на инфекции на уринарния тракт в амбулаторни и болнични условия и да се представят различията в антибиотичната чувствителност на най-често изолираните бактериални видове. През проучвания период (2005-2009) бяха изследвани общо 38 767 проби урина, от които 36 379 – от хоспитализирани, и 2388 – от амбулаторни пациенти. *E. coli* бе доминиращият бактериален патоген както в групата на хоспитализираните (34.4%), така и в групата на амбулаторните пациенти (44.2%). Честотата на уроинфекциите, причинени от *Proteus* spp., бе значително по-висока при амбулаторно изследваните пациенти (16.9%) в сравнение с хоспитализираните (6.1%). И в двете проучвани групи установихме в изолатите *E. coli* висока степен на резистентност към Ampicillin (59.4-65.9%). Един от най-сериозните проблеми беше установената висока честота на ESBL продуциращи

щамове *Klebsiella* spp. (49.8%) и *E. coli* (18.2%), изолирани от хоспитализираните пациенти. Резистентността към Ciprofloxacin и Trimethoprim/Sulfomethoxazole в изолатите *E. coli* от амбулаторни и болнични пациенти бе съответно 22.1% и 30.5% за Ciprofloxacin и 39.1% и 33.2% за Trimethoprim/Sulfomethoxazole.

7. Божкова К., Стоева Т., Снегарова В., Божкова М. Етиологичен спектър на бактериалните менингити и антибактериална чувствителност на изолатите в Университетска болница „Света Марина“ – Варна за периода 2002-2011 г. Детски и инфекциозни болести, 4, 2012, (2), 25-36.

ЕТИОЛОГИЧЕН СПЕКТЪР НА БАКТЕРИАЛНИТЕ МЕНИНГИТИ  
И АНТИБАКТЕРИАЛНАТА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ИЗОЛАТИТЕ  
В УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „СВЕТА МАРИНА“ – ВАРНА,  
ПРЕЗ ПЕРИОДА 2002-2011 Г.

К. Божкова, Т. Стоева, В. Снегарова и М. Божкова  
Катедра по микробиология, Медицински университет – Варна

**Резюме:** Целта на настоящото проучване е да се установи етиологичният спектър на причинителите на бактериални менингити и антибиотичната им чувствителност *in vitro* в материали от централната нервна система (ЦНС) на пациенти от инфекциозни и неинфекциозни клиники на Университетска болница „Св. Марина“ – Варна, за периода 2002-2011 г. Проучени са общо 917 клинични материала (ликвори) от пациенти, постъпили в инфекциозни, неврологични и интензивни клиники с диагноза менингит. Доказани са следните 90 клинично значими изолати: *S. pneumoniae* – 19, NFB – 17, *S. aureus* – 14, *Enterobacteriaceae* spp. – 12, *N. meningitidis* – 8, *Enterococcus* spp. – 6, *L. monocytogenes* – 6, *H. influenzae* – 3, *S. agalactiae* – 2, и *Cryptococcus neoformans* – 3. Анализът на резистентността показва увеличаване на случаите на нечувствителни към пеницилин щамове *S. pneumoniae* (PNSP), *S. aureus* (MRSA), Грам-отрицателни микроорганизми (ESBL+), карбапенем-резистентни NFB. Доказани са менингити, причинени от *Cryptococcus*.

**Ключови думи:** бактериални менингити, етиологичен спектър, антибактериална чувствителност

8. Стоева Т., Божкова К., Божкова М. Проучване на фунгемиите в Университетска Болница: етиологичен спектър и антимикотична чувствителност. Български Медицински Журнал, 7, 2013, (2), 65-71

## ПРОУЧВАНЕ НА ФУНГЕМИИТЕ В УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА: ЕТИОЛОГИЧЕН СПЕКТЪР И АНТИМИКОТИЧНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Т. Стоева, К. Божкова и М. Божкова

Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

## SURVEILLANCE OF FUNGEMIA IN A UNIVERSITY HOSPITAL: ETIOLOGICAL SPECTRUM AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY

T. Stoeva, K. Bojkova and M. Bojkova

Department of Microbiology and Virology, Medical University – Varna

**Резюме:** Целта е да се определят честотата на фунгемиите и техният относителен дял в групата на септичните заболявания, видовият спектър на патогенните гъбички и тяхната чувствителност към антимикотични лекарствени средства за периода 2007-2011 г. в УМБАЛ "Св. Марина" – Варна. Изследвани са общо 18 246 проби кръв, от които са изолирани 38 неповтарящи се изолати *Candida* spp. и non-*Candida* spp. Проучена е чувствителността към 5-fluorocytosine, Amphotericin B, Fluconazole и Itraconazole. Честотата на фунгемиите за проследвания период е: 0.02/1000 болнични приема за 2007 г., 0.12 за 2008 г., 0.044 за 2009 г., 0.268 за 2010 г. и 0.40 през 2011 г. *Candida albicans* е доминиращият вид изолати (36.8%). *Candida non-albicans* видовете са представени в 57.7%. Вторият по честота вид е *Candida parapsilosis* (28.9%), следван от *Candida glabrata* (21%). Сред изолатите от интензивни клиници *C. albicans* (52.6%) е най-честият вид. В неинтензивните клиници най-висок процент на изолиране се установява за *C. parapsilosis* (42%) и *C. glabrata* (26.3%). Чувствителността на изолатите *C. albicans* към тестваните препарати е практически напълно съхранена. Резистентността на изолатите *Candida non-albicans* към посочените антимикотични препарати е: 7.1% за Fluconazole ( $n = 1$  щам); 21.4% за Amphotericin B ( $n = 3$  щам); не са доказани изолати, резистентни на 5-fluorocytosine. Установена е постоянно повишаваща се честота на фунгемиите. Етиологичният спектър е изместен по посока на *Candida non-albicans* видовете. Активността на Fluconazole остава висока през годините както в групата на *Candida albicans*, така и в групата на *Candida non-albicans* изолатите.

**Ключови думи:** фунгемии, *C. albicans*, *Candida non-albicans*, Fluconazole

9. Стоева Т., Божкова К., Божкова М. Тенденции в развитието на проблемната антибиотична резистентност сред най-важните причинители на бактериемии в УМБАЛ „Св. Марина“ -- Варна, за периода 2007-2011 г. като част от Европейската мрежа за надзор над антибиотичната резистентност (EARS-Net). Медицински преглед, 49, 2013, (1), 41-49

**ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИЕТО НА ПРОБЛЕМНАТА АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ  
СРЕД НАЙ-ВАЖНИТЕ ПРИЧИНИТЕЛИ НА БАКТЕРИЕМИИ В УМБАЛ „СВ. МАРИНА” –  
ВАРНА, ЗА ПЕРИОДА 2007-2011 Г. КАТО ЧАСТ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА МРЕЖА  
ЗА НАДЗОР НАД АНТИБИОТИЧНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ (EARS-NET)**

Т. Стоева, К. Божкова и М. Божкова

Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

**TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF PROBLEMATIC ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
IN THE MOST IMPORTANT CAUSATIVE AGENTS OF BACTEREMIAS IN THE UNIVERSITY  
HOSPITAL “SV. MARINA” – VARNA FOR THE PERIOD 2007-2011 AS A PART OF THE  
EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE NETWORK (EARS-NET)**

T. Stoeva, K. Bozhkova and M. Bozhkova

Department of Microbiology and Virology, Medical University – Varna

**Резюме:**

Целта на настоящото проучване е да се представят тенденциите в развитието на проблемната антибиотична резистентност (маркер за множествена резистентност – MDR) сред най-важните причинители на бактериемии в УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, за периода 2007-2011 г. като част от EARS-Net. Проучени са общо 620 инвазивни бактериални изолата, получени от хемокултури на пациенти в УМБАЛ „Св. Марина” в периода 2007-2011 г.: *Staphylococcus aureus* (n = 209), *Enterococcus* spp. (n = 47), *Streptococcus pneumoniae* (n = 32), *Escherichia coli* (n = 177), *Klebsiella pneumoniae* (n = 106) и *Pseudomonas aeruginosa* (n = 49). В проучвания период установяваме стабилизиране дела на изолатите *E. coli*, резистентни на цефалоспоринови от III генерация (ESBLs продуценти), но във високите нива на резистентност (над 25%), докато при *K. pneumoniae* е налице трайна тенденция за увеличаване дела на резистентните към тази антибиотична група изолати – от 30% през 2007 г. до 83.3% през 2011 г. Подобни резултати на трайно повишаване на резистентността, но към карбапенеми се установява и за *P. aeruginosa* – от 0% през 2007г. до 66.6% през 2011 г. Тенденцията по отношение на Penicilin-нечувствителните *S. pneumoniae* е да се увеличава техният дял – до 33.3% през 2011 г., с пик през 2010 г. (83.3%). Сред изолатите *S. aureus* се доказва намаляване на метицилиновата резистентност – до 9% в последната година на проучвания период. Напълно съхранена е чувствителността към Vancomycin и Teicoplanin за изолатите *Enterococcus* spp.

**Ключови думи:**

EARS-Net, бактериемия, антибиотична резистентност

**10. Божкова М., Стоева Т. и Божкова К. Терапевтични стратегии при асоциираните със *Stenotrophomonas maltophilia* респираторни инфекции при хоспитализирани пациенти. Медицински преглед, 49, 2013, (3), 50-56**

## ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ АСОЦИИРАНИТЕ СЪС *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ

М. Божкова, Т. Стоева и К. Божкова

Катедра по микробиология, Медицински университет – Варна

## THERAPEUTIC STRATEGIES FOR *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ASSOCIATED RESPIRATORY INFECTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS

M. Bozhkova, T. Stoeva and K. Bozhkova

Department of Microbiology, Medical University – Varna

### Резюме:

Устойчивостта на *S. maltophilia* към голяма част от използваните в клиничната практика антибактериални средства силно затруднява избора на подходящо терапевтично средство за лечение на причинените от него инфекции. Целта на това проучване е да се установи чувствителността на респираторни изолати *S. maltophilia* от хоспитализирани болни към антибактериални лекарствени средства и да се препоръча подходяща терапия за лечение на пациенти със *S. maltophilia*-асоцирани респираторни инфекции. Профилът на резистентност на 86 респираторни изолата *S. maltophilia* е проучен чрез дисково-дифузионния метод (ДДМ), а при 30 от тях – и по метода Epsilon-meter-тест (Е-тест). ДДМ е надежден при определяне чувствителността към Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Tygecycline и Doxycycline, но не и по отношение на Ticarcillin/Clavulanic acid, Ceftazidime, Polymixin B и E. Най-висока активност спрямо *S. maltophilia* in vitro демонстрират Trimethoprim/Sulfamethoxazole – 100%, Tygecycline – 96.5%, Doxycycline – 98.8%, и Levofloxacin – 97.7%. Високо е нивото на резистентност към бета-лактамните антибиотици Ticarcillin/Clavulanic acid и Ceftazidime (съответно 41.8 и 35.1%). Емпиричното лечение на респираторни инфекции, причинени от *S. maltophilia*, с Trimethoprim/Sulfamethoxazole е препоръчително с оглед високите нива на чувствителност. При реакции на непоносимост към Trimethoprim/Sulfamethoxazole е уместно приложението на хинолонови препарати като Levofloxacin, както и тетра- или глицилциклини – Doxycycline и Tygecycline.

### Ключови думи:

*S. maltophilia*, резистентност, инфекции на респираторния тракт

**11. Стоева Т., Божкова К., Божкова М. Консумация и in vitro резистентност към gentamicin при проблемни инфекции в Университетска болница. Варненски медицински форум, 3, 2014, (2), 10-14**

Цел на проучването е проследяване динамиката на резистентността към gentamicin в най-често изолираните Грам-отрицателни бактерии в корелация с консумация на антибиотика за период от 10 години (2004 - 2013). Анализирани са резистентността на *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* към gentamicin, както и годишната консумация на този антибиотик (DDD на 100 леглодни). Употребата на gentamicin е постоянно нарастваща величина в проследявания период, което корелира с изразена тенденция за увеличаване дела на gentamicin резистентните *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. За *K. pneumoniae* се установява повишаване на резистентността от 28% през 2004 г. до 39% през 2013 г., с пик през

2010 г. (48%). В периода 2009 - 2012 г. *A. baumannii* се характеризира с рязък скок в развитието на резистентност към gentamicin: от 58% през 2009г. до 78% през 2011 г. Резистентността на *E. coli* към gentamicin показва тенденция за непрекъснато увеличение само в първата половина на проучвания период (2004 - 2007), достигайки ниво от 30%; във втората половина на периода (2008 - 2013) въпреки повишената консумация на антибиотика се установява стабилизиране на нивата на резистентност в диапазона 16 - 19%. Ясна зависимост в годините “увеличена консумация - нарастваща резистентност” не се установява и за *P. aeruginosa*, макар общата тенденция в този дълъг период от време да е по посока на увеличаване на резистентността (от 25 до 35%).

**12. Божкова М., Стоева Т., Марковска Р., Божкова К. и Митов И. In vitro активност на антибиотични комбинации срещу клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*. Медицински преглед, 51,2015, (5), 33-37**

**Цел:** Да се проучи чувствителността на клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia* към антибактериални препарати и да се определи ефекта от комбинираното им прилагане. **Материал и методи:** Проучени са 27 недублиращи се клинични изолата *S. maltophilia*, изолирани в периода 2007-2014 г. от пациенти на МБАЛ „Света Марина” – Варна. Минималната потискаща концентрация на десет антимикробни лекарствени средства беше определена чрез Е-тест. Ефектът от 5 различни антибиотични комбинации (levofloxacin + ceftazidime, ticarcillin/clavulanic acid + trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin + tigecycline, doxycycline + colistin и chloramphenicol + polymyxin B) бе изпитан чрез Е-тест-базиран метод. **Резултати:** Най-активният препарат беше tigecycline (96.3% чувствителност), следван от polymyxin B, doxycycline и trimethoprim/sulfamethoxazole (85.1%). В групата на  $\beta$ -лактамните антибиотици ограничена *in vitro* активност бе установена за ticarcillin/clavulanic acid (25.9%) и ceftazidime (37%). При две от антибиотичните комбинации (levofloxacin + ceftazidime и ticarcillin/clavulanic acid + trimethoprim/sulfamethoxazole) бе доказан ефект на синергизъм в над 50% (55.6-66.7%). Комбинирането на полимиксиновите антибиотици с doxycycline и chloramphenicol, както и комбинацията tigecycline + ciprofloxacin се асоциираха предимно с индиферентен ефект (74.1-88.9%). **Изводи:** Настоящото проучване демонстрира добрата активност на trimethoprim/sulfamethoxazole

и levofloxacin и установява in vitro синергичен ефект при комбинирането им с  $\beta$ -лактамните препарати ticarcillin/clavulanic acid и ceftazidime.

**13. Божкова М., Стоева Т. и Божкова К. Вътреболнични инфекции, причинени от *Stenotrophomonas maltophilia*. Медицински преглед, 51, 2015, (4), 5-11**

*Stenotrophomonas maltophilia* е един от най-важните и проблемни за лечение множествено резистентни вътреболнични патогени. Той заема трето място сред стриктно аеробните грам-отрицателни бактерии по честота на изолиране от клинични материали след *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Рисква група за развитие на инфекции, причинени от *S. maltophilia*, са увредени и имунокомпрометирани пациенти, както и такива с муковисцидоза. Като опортюнистичен патоген, този бактериален вид причинява разнообразни инфекции с различна степен на тежест. Най-чести са инфекциите на респираторната система (пневмонии, асоциирани с изкуствена вентилация) и бактериемииите. Макар и по-редки, други характерни за вида заболявания са ендокардити, кожни и мекотъканни инфекции, уроинфекции, менингити, интраабдоминални и очни инфекции, септични артрити и др. В обзора е представена информация за естественото местообитание на *S. maltophilia* и разпространението му в болничните екосистеми, както и за спектъра и клиничния ход на вътреболничните инфекции, асоциирани с този вид. Коментирани са рисковите фактори за развитие на *S. maltophilia*-свързани инфекции.

**14. Божкова М., Стоева Т., Божкова К. *Stenotrophomonas maltophilia* : Механизми на резистентност към антибиотици. Български медицински журнал, 9, 2015, (3), 14-20**

*Stenotrophomonas maltophilia* е сред най-важните и проблемни за лечение вътреболнични патогени. Този бактериален вид може да причини разнообразни инфекции предимно в имунокомпрометирани пациенти. Една от най-важните видови характеристики на *S. maltophilia* е вродената му резистентност към множество антибактериални препарати. През последните години, микробиологичният и клиничният интерес към този микроорганизъм се засилват успоредно с тенденцията на увеличаване нивата на придобита резистентност към някои утвърдени в клиничната практика препарати. Инфекциите, причинени от такива изолати *S. maltophilia*, са едни от най-трудните за лечение. В настоящата обзорна статия са представени специфичните механизми на резистентност в *S. maltophilia* към различни антибиотични групи.

Коментирани са основните проблеми, свързани с изпитване чувствителността на този бактериален вид към антимикробни лекарствени средства, както и препоръките за терапия на *S. maltophilia* свързани инфекции.

**15. Божкова М., Стоева Т. In vitro чувствителност на клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia* към антимикробни препарати. Варненски медицински форум , 5 , 2016, (2), 174-179**

Цел на настоящата работа е да се проучи чувствителността на 96 клинични изолата *S. maltophilia* към набор от антимикробни лекарствени препарати. Изолатите са получени от пациенти, хоспитализирани в две университетски болници в България: УМБАЛ „Св. Марина” - Варна (n=78) и УМБАЛ “Д-р Георги Странски“ - Плевен (n=18) в периода 2007-2015 г. Чувствителността към десетте изпитвани антибиотика е определена чрез Е-тест, а резултатите са интерпретирани според EUCAST. Антибиотиците с най-добра активност срещу *S. maltophilia*, респективно с най-ниско ниво на резистентност, са tigecycline (97.92%), trimethoprim/sulfamethoxazole (95.84%) и doxycycline (92.71%). Най-високо ниво на резистентност се установява към ticarcillin / clavulanic acid (61.46%), следван от cefazidime (56.25%) и chloramphenicol (55.21%).

**16. Стоева Т., Марковска Р., Божкова М., Димитрова Д., Божкова К., Митов И. Детекция на продуценти на карбапенемази сред клинични изолати *Klebsiella pneumoniae* чрез използване на фенотипни методи. Медицински преглед, 52 , 2016 , (1), 35-41**

**Цел:** Сравнително проучване на фенотипни методи за детекция на продуценти на карбапенемази, приложени върху клинични изолати *K. pneumoniae*, продуциращи карбапенемази, предварително охарактеризирани чрез молекулярно-генетични методи.

**Материал и методи:** Тествани бяха общо 46 карбапенем-резистентни изолата *K. pneumoniae*, продуценти на три типа карбапенемази: KPC-2 (n = 42), VIM-1 (n = 3) и OXA-48 (n = 1). Чувствителността на изолатите към imipenem и meropenem беше определена чрез дисково-дифузионен метод и чрез автоматизираната система Phoenix (BD), а резултатите – интерпретирани според препоръките на CLSI-2014. Извършени бяха следните фенотипни тестове за доказване продукция на карбапенемази:



модифициран тест на Hodge, двойнодисков тест за синергизъм (ДДТС) с boronic acid, dipicolinic acid и EDTA и дискове imipenem и meropenem, както и комбиниран дисков метод (КДМ) с дискове ertapenem/cloxacillin и imipenem/cloxacillin, като резултатите бяха интерпретирани според препоръките на CLSI-2014 и EUCAST-2013. **Резултати:** Минималната потискаща концентрация (МПК) на imipenem и meropenem за тестваните изолати варираше между 4 mg/L и > 16 mg/L. Тестът на Hodge беше положителен при всички изолати. Двойно-дисковите тестове за синергизъм с boronic acid, dipicolonic acid и EDTA идентифицираха всички KPC-2 и VIM-1 продуценти, но останаха негативни за OXA-48 продуциращия щам *K. pneumoniae*. При нито един от изолатите не се установи увеличаване на зоната на задръжка на бактериалния растеж с > 4 mm около дисковете ertapenem/cloxacillin и imipenem/cloxacillin в сравнение със зоните на задръжка около дисковете, натоварени само с ertapenem и imipenem. **Заключение:** Методът, базиращ се на инхибиране на карбапенем-хидролизиращи ензими от специфичен инхибитор (ДДТС, КДМ), е точен метод за идентификация на ензимите от класове А и В, но не и за клас D. В тези случаи в рутинната практика трябва да се разчита на модифицирания тест на Hodge за детекция на OXA-48 продуцентите. Комбинираното приложение на тестваните методи в рутинната лабораторна практика осигурява надеждна детекция на изолати *K. pneumoniae*, продуциращи различни типове карабапенемази.

17. Стоева Т., Божкова М., Марковска Р. и Божкова К. Етиологичен спектър и антимикробна лекарствена резистентност на най-честите причинители на инфекции на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания. Медицински преглед, 52, 2016, (2), 38-45.

**ЕТИОЛОГИЧЕН СПЕКТЪР И АНТИМИКРОБНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ  
НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ПРИЧИНИТЕЛИ НА ИНФЕКЦИИ НА КРЪВТА ПРИ ПАЦИЕНТИ  
С ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Т. Стоева<sup>1</sup>, М. Божкова<sup>1</sup>, Р. Марковска<sup>2</sup> и К. Божкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по микробиология, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София

**ETIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF THE MOST FREQUENTLY  
ISOLATED PATHOGENS OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN PATIENTS  
WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES**

T. Stoeva<sup>1</sup>, M. Bozhkova<sup>1</sup>, R. Markovska<sup>2</sup> and K. Bozhkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Medical University – Varna

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia

**Резюме:**

Цел на настоящата работа е да се проучат етиологичният спектър и резистентността към антимикробни лекарствени средства на най-честите бактериални причинители на инфекции на кръвта в пациенти с онкохематологични заболявания от Клиниката по хематология на МБАЛ "Св. Марина" – Варна, за петгодишен период (2010-2014 г.). Изолирани бяха общо 144 клинично значими бактериални изолата от хемокултури на 144 пациенти. За проучвания период по-чести етиологични агенти са Грам-отрицателните бактерии, 54.7%, като водещите патогени са *E. coli* (18.8%), *Klebsiella pneumoniae* (10.4%) и *Enterobacter* spp. (8.3%). Грам-положителните бактерии се доказват в 38% от случаите и са представени от *Staphylococcus aureus* (26.4%) и *Enterococcus* spp. (6.8%). Представителите на род *Candida* заемат пето място по честота на изолируемост – 7.6%. Делът на extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) продуцентите е съответно: 25% за *Enterobacter* spp., 67% за *Klebsiella pneumoniae* и 73.3% за *E. coli*. Карбапенемите (imipenem, meropenem) са с напълно съхранена активност спрямо представителите на семейство *Enterobacteriaceae*. Сред изолатите *E. coli* и *K. pneumoniae* нивата на хинолонова резистентност са между 40.7% и 67%. И срещу трите бактериални вида *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp., amikacin демонстрира много по-добра активност (0-6.6% резистентност) в сравнение с gentamicin (25-80% резистентност). Делът на метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus* (MRSA) е 10.5%. Всички изолати *Enterococcus faecium* демонстрират резистентност към ciprofloxacin. Високи нива на хинолонова резистентност се доказват и за *Enterococcus faecalis* (66.6%). Не се идентифицират изолати стафилококи и ентерококи, резистентни на гликопептидни антибиотици. Проучването установява доминиране на Грам(-) бактерии в етиологичния спектър на инфекциите на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания и възникването на проблемни за лечение множественорезистентни микроорганизми, феномен, който е отражение на увеличаващата се антибиотична резистентност в обществото.

**Ключови думи:**

онкохематологични заболявания, инфекции на кръвта, микробен спектър, антибиотична резистентност

18. Стоева Т., Божкова М., Марковска Р., Каменова В., Божкова К. Проблемна антибиотична резистентност сред най-важните причинители на бактериемии в Университетска болница. *Medicart*, 2016, (1), 24-33,

## Проблемна антибиотична резистентност сред най-важните причинители на бактериемии в Университетска болница

Т. Стоева<sup>1</sup>, М. Божкова<sup>1</sup>, Р. Марковска<sup>2</sup>, В. Каменова<sup>1</sup>, К. Божкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по микробиология, МУ, Варна; МБАЛ „Света Марина“, Варна

<sup>2</sup>Катедра по медицинска микробиология, МУ, София

Увеличаването на антибиотичната резистентност сред медицински значимите бактерии се оценява като един от най-важните съвременни медицински проблеми и реална заплаха за общественото здраве. Натрупващата се информация като резултат от периодичния надзор над антибиотичната резистентност на локално, национално и европейско ниво дава възможност да се оцени реалното състояние на проблема. Цел на настоящото проучване е да се представят тенденциите в развитието на проблемната антибиотична резистентност, която обикновено е и маркер за множествена резистентност (Multi Drug Resistance, MDR) сред най-важните причинители на бактериемии в МБАЛ „Света Марина“ – Варна, за периода 2012 – 2014 г. и да се направи сравнителен анализ на резултатите от този период спрямо националните и европейските данни, предоставени от Европейската мрежа за сървейланс на антибиотичната резистентност (EARS-Net). Проучени са общо 485 инвазивни бактериални изолата, получени от хемокултури на пациенти, хоспитализирани в периода 2012 – 2014 г.: *Staphylococcus aureus*, n = 98; *Enterococcus faecalis*, n = 41; *Enterococcus faecium*, n = 22; *Streptococcus pneumoniae*, n = 9; *Escherichia coli*, n = 83; *Klebsiella pneumoniae*, n = 126; *Acinetobacter baumannii*, n = 69; *Pseudomonas aeruginosa*, n = 37. И в трите проследявани години *K. pneumoniae* е най-честият причинител на бактериемии, следван от *E. coli*, *S. aureus* и *A. baumannii*. Най-важните резултати се отнасят до антибиотичната резистентност сред грамтрицателните бактерии: установява се нарастващ дял на ESBL продуцентите сред изолатите *K. pneumoniae* (81%) и *E. coli* (44%), увеличаване на процента на карбапенем резистентните *P. aeruginosa*, появата на карбапенем – резистентни *K. pneumoniae*, и известна стабилизация по отношение дела на карбапенем резистентните *A. baumannii*, макар че той остава в диапазона 40 – 50%. Установява се увеличение на дела на meticillin резистентните *S. aureus* – до 29%, в последната година на проучвания период. Представените локални данни за проблемната антибиотична резистентност в медицински значими бактериални видове са отражение на настоящите тенденции в национален и европейски мащаб.

**Ключови думи:** антибиотична резистентност, бактериемии, EARS-Net

19. Божкова М., Стоева Т., Марковска Р., Митов И. Резистентност към trimethoprim/sulfamethoxazole в клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*. *Медицински преглед*, 52, 2016, (6), 35-39.

## РЕЗИСТЕНТНОСТ КЪМ TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE В КЛИНИЧНИ ИЗОЛАТИ *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

М. Божкова<sup>1</sup>, Т. Стоева<sup>1</sup>, Р. Марковска<sup>2</sup> и И. Митов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по микробиология и вирусология, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София

## RESISTANCE TO TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE IN CLINICAL ISOLATES OF *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

M. Bozhkova<sup>1</sup>, T. Stoeva<sup>1</sup>, R. Markovska<sup>2</sup> and I. Mitov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University – Varna, Department of Microbiology and Virology

<sup>2</sup>Medical University – Sofia, Department of Medical Microbiology

Резюме:	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> е типичен опортюнистичен патоген, често асоцииран с тежки, включително инвазивни инфекции. Този бактериален вид е особено проблематичен за лечение заради вродената си антибиотична полирезистентност. Цел на настоящата работа е да се проучат нивата и механизмите на устойчивост към сочения за средство на първи избор препарат trimethoprim/sulfamethoxazole сред 77 клинични изолата <i>S. maltophilia</i> , както и да се сравнят нивата на резистентност към други антибиотични групи сред trimethoprim/sulfamethoxazole-чувствителните и trimethoprim/sulfamethoxazole-резистентните изолати. Резултатите показват високи нива на чувствителност към trimethoprim/sulfamethoxazole – 94.8%. Изолатите, резистентни на този препарат, демонстрират множествена резистентност. Всички trimethoprim/sulfamethoxazole-резистентни изолати са носители на <i>sul 1</i> гена, който се идентифицира като основен механизъм, медиращ резистентността към този препарат.
Ключови думи:	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , trimethoprim/sulfamethoxazole, <i>sul 1</i> ген

20. Стоева Т., Божкова М., Димитрова Д., Куюмджиева Г., Снегарова В., Марковска Р. Етиологичен спектър на инфекциите на гастроинтестиналния тракт при пациенти, хоспитализирани в УМБАЛ „Света Марина” – Варна. Варненски медицински форум , 6 , 2017, (2), 59-65

**Цел:** да се проучи етиологичният спектър и антибиотичната резистентност на най-честите причинители на инфекции на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) в пациенти, хоспитализирани в инфекциозните и неинфекциозни клиники на МБАЛ „Света Марина” - Варна в периода юли 2016 - февруари 2017г.

**Материали и методи:** изследвани са общо 2165 фекални проби за най-честите бактериални и вирусни инфекциозни агенти: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Y. enterocolitica*, *V. cholerae* (брой изследвани проби, n=2047), *E. coli* (n=1311), *Campylobacter* spp. (n=50), *C. difficile* (n=428), Rotavirus, Norovirus, Adenovirus и

Astrovirus (n=560), чрез културелни методи за бактериалните причинители и имунохроматографски за вирусните, *C. difficile* и *Campylobacter* spp.

**Резултати:** положителните фекални проби от общия брой изследвани материали са 19.9% (n=430). Вирусна етиология на инфекцията бе доказана в 66.7% от всички положителни материали (Rotavirus, 50%; Norovirus, 7.4%; Adenovirus, 7%; Astrovirus, 2.3%); делът на изолатите *Salmonella* spp., *Shigella* spp., ентеропатогенни *E. coli* и *Campylobacter* spp. от положителните фекални проби бе съответно 10.9%, 1.4%, 1.6% и 1.6%. От изследваните общо 428 материала за *C. difficile* токсигенни щамове бяха идентифицирани в 17.8%, като съответно 16.6% (n=64) от фекалните проби от неинфекциозни клиники (n=385) бяха положителни и 27.9% (n=12) от тези, получени от пациенти, хоспитализирани в Инфекциозните клиники на МБАЛ „Света Марина” (n=43). При 14 от пациентите във възрастта до 5 г. бяха доказани случаи на коинфекции (Adenovirus + Astrovirus + Rotavirus + Norovirus; Astrovirus + *C. difficile* + *S. enteritidis*; Rotavirus + Adenovirus + *S. enteritidis* и др.). Сред изолатите *Salmonella* spp. най-честият серотип бе *S. enteritidis* (n=29), следван от *S. typhimurium* (n=14). Резистентността на изолатите *Salmonella* spp. към антибиотици е съответно: рифампицин - 4%; trimethoprim/sulfamethoxazole - 8.5%; ampicillin - 40%. **Заключение:** с най-голямо етиологично значение за инфекциите на ГИТ са вирусните агенти, с водещото значение на Rotavirus за възрастта до 5 г., следвани от *C. difficile* и *Salmonella* spp. Хинолоните и trimethoprim/sulfamethoxazole са със съхранена активност срещу *Salmonella* spp.

21. Lisnichkov A., Bozhkova M., Stoeva T., Bozhkov V., Plachkov I., Chernopolsky P., Ivanov T., Nedelcheva G., Snegarova V., Dimitrova D., Madjov R. Pyogenic liver abscess – etiological spectrum and antimicrobial susceptibility. Scripta Scientifica Medica, 2017;49(4), 47-51

Pyogenic liver abscess (PLA) is a serious challenge in modern medical practice. The aim of this study was to investigate the etiology and antimicrobial susceptibility of PLA-associated microbial pathogens, diagnosed in hospitalized patients at St. Marina University Hospital of Varna during the period between 2001 and 2016. MATERIALS AND METHODS: A total of 84 clinical samples (pus aspirates, n=72, bile samples, n=7, and blood cultures, n=5), collected from PLA patients, hospitalized in the Second Surgery Clinic were analyzed. Species identification was performed by conventional methods. Antimicrobial susceptibility was studied by disk diffusion method and Phoenix 100 (BD). The results were interpreted

according to CLSI and EUCAST standards. RESULTS: Causative bacterial agents belonging to 15 different species were isolated in 59 cases (in 70%). *E. coli* (23.7%), *K. pneumoniae* (20%), *E. cloacae* (13.5%), *E. faecalis* (8.5%), *P. mirabilis* (5%) and *P. aeruginosa* (5%) dominated in the etiological spectrum. *E. coli* demonstrated the following levels of antimicrobial susceptibility: imipenem, amikacin, piperacillin/tazobactam, 100%; ceftazidime, cefepime, 90.9%; cefuroxime, 83.3%; amoxicillin/clavulanic acid, 77.8%; gentamicin, 75%; levofloxacin, cefalothin, 66.6%; ciprofloxacin, 63.6%; piperacillin, 58.3%; ampicillin, 45.5%. The following antimicrobial susceptibility rates were determined for *K. pneumoniae*: imipenem, 100%; amikacin, 92.3%; ceftazidime, cefepime, 80%; cefalothin, cefuroxime, 75%; levofloxacin, gentamicin, 66.6%; ciprofloxacin, 62.5%; piperacillin/tazobactam, 57.1%; piperacillin, 25% and amoxicillin/clavulanic acid, 22.2%. CONCLUSIONS: *E. coli* and *K. pneumoniae* are the predominant pathogens in PLA patients. Carbapenems are the most active antimicrobial agents followed by ceftazidime and cefepime. In the aminoglycoside group, amikacin demonstrates the best *in vitro* activity.

22. Dimitrova D., Stoeva T., Markovska R., Stankova P., Bozhkova M., Nedelcheva G., Mitov I. Antimicrobial susceptibility of clinically significant isolates *Enterobacter* spp., obtained from patients, hospitalized in Varna University hospital during the period 2014-2016. Journal of IMAB. 2017;23; 1828

**Purpose:** Rapidly increasing antimicrobial resistance in medically important bacterial species from family *Enterobacteriaceae* is one of the most significant microbiological, clinical and epidemiological issues of modern medicine. The aim of this study is to investigate the antibiotic susceptibility of clinically significant isolates of *Enterobacter* spp., obtained from patients, hospitalized in University Hospital “Saint Marina” – Varna during the period 2014 – 2016. **Material and methods:** a total of 433 clinical isolates of *Enterobacter* spp. from blood cultures, urine and wound secretions were studied. The species identification was made by conventional, semiautomated (Crystal, BD) and automated systems (Phoenix, BD). The susceptibility to piperacillin/tazobactam (TZP), ceftazidime (CAZ), meropenem (MEM), gentamicin (Gm), amikacin (Ak), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LVX), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) and tetracycline (Tet) was tested by disc-diffusion method and / or automated system Phoenix 100, BD. The results were interpreted according to EUCAST 2016 guidelines. **Results:** The resistance in the studied collection of isolates, shown in increasing order is as follows: Ak, 4.2% < LVF, 25.4% < TZP, 37.4% < Tet, 38.7% < SXT, 40% < CIP,

44.1% < Gm, 49.7% < CAZ, 57%. Meropenem demonstrated fully preserved activity. In the group of CAZ resistant isolates, the levels of antimicrobial resistance are: Ak, 5.7% < LVF, 42.9% < Tet, 52.4% < SXT, 60.3% < TZP, 64.4% < CIP, 84.6% < Gm, 86.2%. The rate of CAZ resistant *Enterobacter* spp. was 66.9% among the urine isolates, 61.9% - among those from blood culture and 46.3% - in the group of isolates from wound secretions. In the three mentioned groups of isolates, the lowest level of resistance was detected to Ak (1.6%; 4%; 6.9%). The isolates from wound and blood cultures demonstrated the highest level of resistance to Gm (60.3%, 42.9%) and the urine isolates – to Tet (60%) and CIP (56.9%).

**Conclusions:** CAZ resistant *Enterobacter* spp. Demonstrated significantly higher levels of resistance in comparison to the whole studied group especially to quinolones and aminoglycosides. The highest level of CAZ resistant *Enterobacter* spp. was detected in the group of urine isolates.

**23. Божкова М., Стоева Т., Божков В., Попова-Костадинова Ц., Маджов Р. Етиологичен спектър и чувствителност към антибиотици на водещите бактериални причинители на остър холангит. Варненски медицински форум , 7 , 2018, (1), 87-93**

Комплексният подход към диагностиката и лечението на заболяването остър холангит изисква познаване на спектъра на бактериалните причинители и тяхната чувствителност към антибактериални лекарствени средства. Настоящото проучване представя данни за бактериалните патогени, изолирани от жлъчка на пациенти с остър холангит (ОХ) и тяхната антибиотична чувствителност. Водещи причинители на заболяването са Грам-отрицателни бактерии - основно *E. coli*, изолирани в 26.8% от всички изследвани материали. Сред грам-положителните патогени най-висок е относителният дял на ентерококите (*E. faecalis* и *E. faecium*). Най-висока е резистентността на изпитаните бактерии към аминопеницилини – 63.5%. Най-висока in vitro активност демонстрират imipenem, piperacillin / tazobactam, ciprofloxacin и gentamicin с нива на резистентност съответно 2.8%, 14.8%, 14.6% и 15.7%.

**24. Bozhkova M., Stoeva T., Marinska B., Kaleva V., Dzhenkov D., Resnik I. Cutaneous Aspergillosis In A Boy With Acute Leukemia: The Lessons From A “Simple” Case. Scripta Scientifica Medica ,50,2018,(2), online first**

Fungal infections are among the most serious infectious complications in immunosuppressed patients. Primary cutaneous aspergillosis is a relatively rare manifestation and is usually described in patients with underlying malignant hematological diseases, AIDS, allogenic stem cell transplantation, solid organ transplantation, etc. We present a clinical case of a 12-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia initially diagnosed as primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus flavus*. The retrospective analysis demonstrates that a small solitary pulmonary nodule could be a possible portal of entry. This means that we could consider the disease as an early stage invasive aspergillosis, which is successfully treated with voriconazole.

#### **IV . Пълнотекстови публикации в чуждестранни периодични издания:**

**25. Vojkova M**, Markovska R, Stoeva T, Strateva T, Ivanova D, Popova V, Mitov I.

Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bulgarian university hospital over a 5-year period (2007–2012)

Infectious Diseases, 47 , 2015, (12), 932-934 (IF-1.366 )

The aim of this study was to explore the molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and  $\beta$ -lactamase production of clinical isolates of *S. maltophilia* obtained from patients hospitalized in intensive care units (ICUs) and non-ICUs of Varna University Hospital during the period 2007 – 2012. The presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-encoding genes *bla* TEM , *bla* SHV , and *bla* CTX-M in these isolates was also studied. Minimal inhibitory concentrations (MICs) for ceftazidime, ticarcillin/clavulanic acid, levofloxacin, and trimethoprim/sulfamethoxazole were determined by E-test. The results were interpreted according to the current CLSI guidelines. All isolates were susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole. The activity of levofloxacin in this study was high, with a susceptibility level of 98.1%. In the group of  $\beta$ -lactam antibiotics, limited in vitro activity of ticarcillin/clavulanic acid (37.5% resistance) and ceftazidime (49.1% resistance) was detected. All *S. maltophilia* isolates were genotyped by RAPD, using primer 5' -CAGGCGGCGT-3' . This method generated well-defined profiles, consisting of 5 to 19 bands for all isolates included in this study; 81 isolates (76.5%) demonstrated unique RAPD profiles. The environmental isolate, as well as the isolate obtained from the hospital personnel, also exhibited unique RAPD profiles. The IEF results in the present study demonstrated that the expression levels of L1 and L2 differed between the tested clinical isolates. We did not detect production of other  $\beta$ -lactamases except the chromosomally encoded L1 and L2.



PCR performed with primers specific for the ESBL-encoding genes *bla* CTX-M , *bla* SHV , and *bla* TEM was negative for all 106 isolates, which is in concordance with the IEF results.

## **V. Публикации в реферирани сборници и монографии:**

26. Божков В., Арnaudов П., Георгиев К., Чернополски П., **Божкова М.**, Маджов Р. Постоперативни раневни инфекции в спешната хирургия – рискови фактори и етиологична структура Публикуван в: Сборник доклади от II - ра Национална хирургична среща Свиленград 23-25.10.2009г.: „Раневни инфекции – инфектирани и атонични рани, принципи на хирургичното лечение”. стр. 31-36. ; ISBN 978-954-379-011-7, Изд.: Съюз на учените в България. Под ред. на Д. Дамянов

## ПОСТОПЕРАТИВНИ РАНЕВИ ИНФЕКЦИИ В СПЕШНАТА ХИРУРГИЯ – РИСКОВИ ФАКТОРИ И ЕТИОЛОГИЧНА СТРУКТУРА

*Божков В., Арnaudов П., Георгиев К., Чернополски П., Божкова  
М., Маджов Р.;*

*II Клиника по хирургия, УМБАЛ „Св. Марина“; Медицински  
Университет – Варна*

Въпросът за постоперативната инфекция на хирургичните рани е съществен проблем в хирургията. Съвременните подходи за анализ на хирургичните инфекции са значително променени отпреди 80 години, когато лорд Мойнахан е отбелязал, че ” Всяка операция в хирургията е един експеримент в бактериологията (6). Хирургичната инфекция е ранева инфекция, която се появява след инвазивни /хирургични/ интервенции /SSI/.

Развитието на раневата инфекция включва фино взаимодействие между микроорганизама и макроорганизама, в което хирурга и околната среда могат и играят важна роля. (5)

Раневата инфекция е патологичен процес, при който се акумулират клетки и ексудат от възпалителен произход на мястото на хирургичната интервенция в отговор на инвазията на микроорганизми. От първичното безпроблемно заздравяване на оперативните рани и днес зависи в голяма степен успеха на оперативната интервенция. Раневите усложнения водят до увеличаване на следоперативния болничен престой, а от там до значително повишаване себестойността на операцията и значителни финансови загуби за болничия и здравното заведение. Ето защо са обясними търсенията на хирурзите за методи и средства за борба и предотвратяване на раневите усложнения още от най-дълбока древност.

---

27. Божков В., Чернополски П., Иванов Т., Божкова М., Маджов Р. Тежък остър холангит. Спешна хирургия при болни с висок оперативен риск. Сборник доклади от XII-ти национален конгрес по хирургия с международно участие. ISSN: 1314-2097 под ред. Д. Дамянов; София 2010г. т. I; стр. 387-393

# ТЕЖЪК ОСТЪР ХОЛАНГИТ

## СПЕШНА ХИРУРГИЯ ПРИ БОЛНИ С ВИСОК ОПЕРАТИВЕН РИСК

В. Божков, П. Чернополски, Т. Иванов, М. Божкова\*, Р. Маджов

Втора клиника по хирургия, УМБАЛ „Св. Марина”,  
Медицински Университет – Варна

### Въведение

Тежкия остър холангит, като заболяване и терапевтична стратегия, продължава да бъде един от сериозните проблеми в хирургията на жлъчните пътища. Новите постановки относно етиопатогенетичната характеристика на заболяването, условията, които предлага антибактериалното лечение, както и иновативните инструментални изследвания, наложиха и нови методи в цялостната диагностично-терапевтична стратегия.

Острият холангит е инфекция на билиарния тракт, характеризира се с голямо разнообразие в клиничното протичане. В най-тежките си форми това е много сериозно, животозастрашаващо състояние.

Описан е за първи път през 1879 г. от Charcot. Класическата клинична картина се характеризира с триадата: иктер, висока температура с втрисане и болки в горен десен квадрант.

При здрав човек съдържимо в билиарния тракт нормално е стерилно, но наличието на билиарна патология (доброкачествена или злокачествена) предизвиква холестаза. Много често тя се асоциира с вторична бактериална контаминация. Наличието на двата основни патофизиологични момента - обструкция и колонизация, се проявява като холангит, като клиничният спектър варира в широки граници - от леки, умерени до крайно тежки (септични) форми в 5 - 7% от всички пациенти с ОХ.

## VI. Научни съобщения от международни научни форуми:

28. **Bojkova M.**; Stoeva T.; Markovska R.; Ivanova D; Bojkova K; Mitov I. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bulgarian hospital over a 5-year period (2007 – 2012)

Presented on the 24-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona (ECCMID), Spain 10-13 May, 2014. Session: Antimicrobials: Epidemiology of MDR-Gram-negatives, Abstract R203

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the molecular epidemiology of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*, obtained from patients, hospitalized in the University Hospital in Varna, Bulgaria during the period 2007 – 2012. The dissemination of ESBL encoding genes *bla*TEM, *bla*SHV and *bla*CTX-M in these isolates was also studied.

**Methods:** A total of 106 clinical isolates of *S. maltophilia* (incl. one from hospital environment) were collected during the period 2007 – 2012. Species identification was done by BBL Crystal E/NF panels

(BD). The isolates were genotyped by RAPD - PCR. Their  $\beta$ -lactamase production was characterized by double-disc synergy test, isoelectric focusing, bioassay and group specific PCR.

**Results:** Seventy four isolates (70%) were considered sporadic showing unique RAPD profiles. The environmental isolate and an isolate obtained from a hospital personnel also demonstrated unique profiles. Thirty isolates (28%) defined 12 small clusters, containing two or three identical or closely related isolates. The clusters were detected in intensive and non-intensive care units. Except the chromosomally encoded L1 and L2 enzymes, no additional  $\beta$ -lactamases were found in the studied isolates.

**Conclusions:** Our study revealed a high genetic diversity among 106 clinical isolates of *S. maltophilia*, isolated from a single hospital. No domination of a particular clone was found in the hospital during the studied period.