

Māris Liepiņš

ORCID 0000-0003-0471-6201

Multirezistentās *Acinetobacter baumannii*
nēsāšanas ilgums un tās ietekme uz infekciju
kontroles pasākumiem un antibakteriālo
līdzekļu lietošanu

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – veselības un sporta zinātnes

Apakšnozare – infekcijas slimības

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. profesors **Aivars Lejnieks,**

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Raimonds Sīmanis,**

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2024

Anotācija

Acinetobacter baumannii ir gramnegatīva baktērija, kas var izraisīt dažādas infekcijas cilvēkiem, it īpaši tiem, kuriem ir blakusslimība vai kuriem ir samazināta imūnās sistēmas atbilde, piemēram, pacientiem slimnīcās vai militārās iestādēs. Šis mikroorganisms ir īpaši bīstams, jo tas var būt rezistents pret daudziem antibakteriāliem līdzekļiem, padarot ārstēšanu sarežģītu. Ar laiku tas ir kļuvis par pieaugošu problēmu veselības aprūpes iestādēs visā pasaulē, jo īpaši intensīvās terapijas nodaļās, kurās pacienti ir sevišķi uzņēmīgi pret infekcijām. Tāpēc pastāv nepieciešamība pēc pastiprinātas uzmanības un pasākumiem, lai kontrolētu un novērstu *Acinetobacter baumannii* infekciju izplatību.

Palielinājies to valstu skaits, kas ziņo par rezistentu *A. baumannii* starpreģionālo izplatību. No 2017. līdz 2021. gadam Eiropas Savienības / Eiropas Ekonomikas zonas valstīs vidējais procentuālais rādītājs attiecībā uz *A. baumannii* ar kombinēto rezistenci pret karbapenēmiem, fluorhinoloniem un aminoglikozīdiem ievērojami pieauga – no 32,1 % līdz 36,8 % (ECDC, WHO, 2023).

Jaunākie dati par *Acinetobacter* rezistenci Latvijā arī parāda aizvien pieaugošu rezistences tendenci (ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases, 2024). 2022. gadā Latvijā joprojām bija viena no augstākajām *A. baumannii* rezistencēm: proti, 63,3 % no *Acinetobacter spp.* izolātiem bija ar kombinēto rezistenci pret fluorhinoloniem, aminoglikozīdiem un karbapenēmiem.

Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS), kas ir lielākā stacionārās aprūpes iestāde Latvijā, pēdējo gadu laikā ir izteikta tendence palielināties inficētībai ar rezistentu *A. baumannii* slimnīcā. Rezistentā *A. baumannii* šobrīd ir strikts ar veselības aprūpi saistīts patogēns un sevišķi bīstams, jo tā izraisīto infekciju ārstēšana ir ļoti ierobežota.

Pārsvarā pacienti ar rezistentu *A. baumannii* inficējas intensīvās terapijas nodaļās. Biežāk sastopamās kolonizācijas vietas ir rīkle, elpceļi, brūces un invazīvās ierīces, savukārt biežākās rezistentās *A. baumannii* izraisītās infekcijas ir pneimonija, ar centrālo asinsvadu katetru asociēta sepse, ķirurģisko brūču infekcija un centrālās nervu sistēmas infekcija.

Pacienti, kas ir kolonizēti ar rezistentiem mikroorganismiem, atkārtoti nokļūstot slimnīcā, ir potenciāls šo rezistentu mikroorganismu infekcijas avots, sekojošas pastiprinātas infekciju kontroles objekts, kā arī rada izaicinājumu ikdienas praksē klīnicistiem, ja nepieciešama empīriskā antibakteriāla ārstēšana smagu infekciju gadījumā vai nepieciešama antibakteriāla profilakse.

Zināms, ka citu multirezistentu mikroorganismu, piemēram, enterobaktēriju, kas izdala paplašināta spektra beta-laktamāzes (ESBL), nēsāšanas ilgums, 12 mēneši, pēc inficēšanās sasniedz 43 % (Titelman et al., 2014).

Nelielā pētījumā (Marchaim et al., 2007), kurā tika iekļauti 30 pacienti ar multirezistentas *A. baumannii* (MRAB) infekciju anamnēzē, 17 % MRAB tika izdalīts atkārtoti, turklāt šis rādītājs bija vidēji 17,5 mēnešus pēc inficēšanās.

RAKUS iekšējā informācijas sistēmā tiek reģistrēti visi klīniski un epidemioloģiski nozīmīgo rezistentu mikroorganismu pacienti. Patlaban nepastāv laika limits datu uzkrājumam, jo, atsaucoties uz pētījumiem, ir zināma ilgstoša rezistentu mikroorganismu nēsāšana. Datu uzkrājuma mērķis ir nepieciešamības gadījumā sākt savlaicīgus infekciju kontroles pasākumus un racionālu antibakteriālo ārstēšanu vai profilaksi kārtējās vai atkārtotas stacionēšanas gadījumā.

Ikdienas darbā ir novērots, ka atkārtoti stacionētiem pacientiem ar rezistentas *A. baumannii* anamnēzi, atkārtoti šis mikroorganisms tiek konstatēts, ja pacientam ir hroniska slimība, ilgstoša brūce vai invazīva ierīce.

Šobrīd nav konkrētas informācijas, vai pacientiem ar rezistentas *A. baumannii* anamnēzi atkārtotas un/vai kārtējās stacionēšanas gadījumā ir nepieciešams noteikt infekciju kontroles pasākumus un nepieciešamības gadījumā ir izmantojama pret rezistentu *A. baumannii* vērsta empīriskā antibakteriālā terapija vai profilakse.

Atslēgvārdi: *Acinetobacter baumannii*; ar veselības aprūpi saistītas infekcijas; antimikrobiālā rezistence; mikroorganismu nēsāšana; infekciju kontrole.

Abstract

Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* and its Impact on Infection Control Measures and Antimicrobial Use

Acinetobacter baumannii is a Gram-negative bacterium that can cause a variety of infections in humans, especially those with co-morbidities or reduced immune responses, such as patients in hospitals or military facilities. This micro-organism is particularly dangerous because it can be resistant to many antimicrobial agents, making treatment difficult. Over time, it has become a growing problem in healthcare facilities around the world, particularly in intensive care units where patients are particularly susceptible to such infections. There is therefore a need for increased attention and measures to control and prevent the spread of *Acinetobacter baumannii* infections.

The number of countries reporting inter-regional spread of resistant *A. baumannii* has increased. Between 2017 and 2021, the average percentage of countries in the European Union/European Economic Area with combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides increased significantly from 32.1 % to 36.8 % (ECDC, WHO. 2023).

The latest available data on *Acinetobacter* resistance in Latvia also show an increasing trend (ECDC, 2024). In 2022, Latvia still has one of the highest resistance rates of *A. baumannii*: 63.3 % of *Acinetobacter spp.* isolates have combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenems.

At Riga East University Hospital, the largest inpatient care facility in Latvia, there has been a clear trend of increasing infection with resistant *A. baumannii* in the hospital in recent years. Resistant *A. baumannii* is now a strict healthcare-associated pathogen and is particularly dangerous because treatment of infections caused by it is severely limited.

Patients with resistant *A. baumannii* are predominantly infected in intensive care units. The most common sites of colonization are the pharynx, airways, wounds and invasive devices, while the most common infections caused by resistant *A. baumannii* are pneumonia, central venous catheter-associated sepsis, surgical wound infections and central nervous system infections.

Patients colonized with resistant micro-organisms at hospital re-admission are a potential source of infection with these resistant micro-organisms, the subject of subsequent increased infection control, and pose a challenge to clinicians in their daily practice when empirical antimicrobial treatment of severe infections or antimicrobial prophylaxis is required.

Carriage of other multidrug-resistant microorganisms, such as *Enterobacteriaceae* secreting extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), is known to reach 43 % at 12 months post-infection (Titelman et al., 2014).

In a small study (Marchaim et al., 2007) of 30 patients with a history of multidrug-resistant *A. baumannii* (MRAB) infection, 17 % only re-isolated MRAB, with a median of 17.5 months post-infection.

All patients with clinically and epidemiologically relevant resistant micro-organisms are registered in the Riga East University Hospital internal information system. At this point in time, there is no time limit for the accumulation of data, as long-term carriage of resistant micro-organisms has been demonstrated by reference to studies. The purpose of the data accumulation is, if necessary, the timely application of infection control measures and rational antimicrobial treatment or prophylaxis in case of current or re-admission.

In routine practice, it has been observed that in re-hospitalized patients with a history of resistant *A. baumannii*, this micro-organism is re-detected if the patient has a chronic disease, a long-standing wound or an invasive device.

At this point in time, there is no specific information on whether patients with a history of resistant *A. baumannii* require infection control measures for re- and/or routine hospitalization and whether empirical antimicrobial therapy or prophylaxis against resistant *A. baumannii* should be used if necessary.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; healthcare associated infections; antimicrobial resistance; carriage of microorganisms; infection control.

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	9
Termini	11
Ievads	12
Darba mērķis.....	14
Darba uzdevumi.....	15
Darba hipotēzes	15
Darba novitāte.....	15
1. Literatūras apskats	17
1.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> morfoloģija un fizioloģija	17
1.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> epidemioloģija.....	17
1.2.1. Klimata ietekme.....	18
1.2.2. Slimību saistība.....	19
1.2.3. Kari un dabas katastrofas.....	21
1.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> patoģenēze.....	22
1.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> izraisīto saslimšanu spektrs.....	24
1.4.1. Ar veselības aprūpi saistīta pneimonija	24
1.4.2. Ar veselības aprūpi saistītas asinsrites infekcijas	25
1.4.3. Ar veselības aprūpi saistīts meningīts	26
1.4.4. Citas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas.....	27
1.5. <i>Acinetobacter baumannii</i> infekcijas diagnoze.....	28
1.6. <i>Acinetobacter baumannii</i> antibakteriālā rezistence.....	28
1.6.1. Definīcijas.....	28
1.6.2. Prevalence.....	29
1.6.3. Riska faktori	30
1.6.4. Antibakteriālo līdzekļu rezistences mehānismi	31
1.7. <i>Acinetobacter baumannii</i> infekcijas antibakteriālās ārstēšanas vispārējā pieeja	35
1.8. <i>Acinetobacter baumannii</i> antibakteriālās pārvaldības programma un infekcijas kontrole	37
2. Darba materiāli un metodes.....	42
2.1. Darba dizains	42
2.2. Darbā izmantotās metodes.....	42
2.3. Statistiskās metodes.....	44
3. Rezultāti.....	45
3.1. Novērošanas grupas raksturojums.....	45
3.2. Parametru savstarpējo saistību rezultāti	48
3.3. Loģistiskā regresija un prognostiskie modeļi	61
3.4. Molekulārbioloģiskais raksturojums	70
Diskusija.....	73
Secinājumi.....	79
Praktiskās rekomendācijas	80
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	81
Literatūras saraksts.....	82

Pateicības.....	100
Pielikumi	101
1. pielikums	102
2. pielikums	103
3. pielikums	105

Darbā izmantotie saīsinājumi

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ACB	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> – <i>Acinetobacter baumannii</i> komplekss
AmpC	beta-laktamāze, kas nodrošina rezistenci pret beta-laktāma antibakteriāliem līdzekļiem, tostarp penicilīniem un cefalosporīniem
Bap	ar biofilmu saistīts proteīns (angl. <i>biofilm-associated protein</i>)
bla	beta-laktamāze (angl. <i>beta-lactamase</i>)
CRE	pret karbapenēmiem rezistentas enterobaktērijas (angl. <i>Carbapenem-resistant Enterobacterales</i>)
CDC	ASV Slimību kontroles un profilakses centrs (angl. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CLSI	Klīnisko un laboratoriju standartu institūts (angl. <i>Clinical and Laboratory standards institute</i>)
CTX-M	cefotaksimū hidrolizējoša β-laktamāze (angl. <i>CTX-M cefotaxime-hydrolyzing β-lactamases</i>)
CVK	centrālais venozais katetrs
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
ECDC	Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (angl. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ESBL	paplašināta spektra beta-laktamāze (angl. <i>extended spectrum beta-lactamase</i>)
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
E-tests	epsilometra tests
EUCAST	Eiropas Antimikrobiālās jutības testēšanas komiteja (angl. <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>)
FBS	fibrobronhoskopija
FDA	ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (angl. <i>Food and Drug Administration</i>)
h	stundas (angl. <i>hour</i>)
HNM	hroniska nieru mazspēja
HSM	hroniska sirds mazspēja
I	vidēji jutīgs vai mazjutīgs (angl. <i>intermediate</i>)
ITN	intensīvas terapijas nodaļa
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemāze (angl. <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemases</i>)
LPS	lipopolisaharīds
MDR	multirezistents (vairāku zāļu nejutīgs) (angl. <i>multidrug-resistant</i>)
MIC	minimālā inhibējošā koncentrācija (angl. <i>minimal inhibitory concentration</i>)

MK	Ministru kabinets
ml	mililitrs
MRAB	multirezistenta <i>Acinetobacter baumannii</i>
NDM-1	Ņūdeli metallo-β-laktamāze-1 (angl. <i>New Delhi Metallo-β-lactamase-1</i>)
NMC	ne-metālā enzīmu karbapenemāze (angl. <i>not metalloenzyme carbapenemase</i>)
OmpA	ārējās membrānas proteīns A (angl. <i>outer membrane protein A</i>)
OXA	oksacilināze (angl. <i>oxacillinase</i>)
PBP	penicilīnu saistošs proteīns (angl. <i>penicillin binding protein</i>)
PDR	panrezistenta <i>Acinetobacter baumannii</i> (angl. <i>pandrug-resistant</i>)
PEG	perkutāna endoskopiska gastrostoma
PVO	Pasaules Veselības organizācija (angl. <i>WHO – World Health Organization</i>)
R	rezistents (angl. <i>resistant</i>)
RAKUS	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
S	jutīgs (angl. <i>sensitive</i>)
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs (Latvija)
spp.	sugas (angl. <i>species</i>)
ST	sekvenču tips
t. sk.	tai skaitā
u. c.	un citi
VAC	vakuuma asistēta slēgšana (angl. <i>vacuum-assisted closure</i>)
XDR	ekstensīvi rezistenta <i>Acinetobacter baumannii</i> (angl. <i>extensively drug-resistant</i>)

Termini

Antibakteriālais līdzeklis	dabiska vai sintētiska viela, kas iznīcina vai kavē baktēriju augšanu
Antibakteriālā rezistence	baktēriju nejutība pret antibakteriāliem līdzekļiem
Antimikrobiālais līdzeklis	dabiska vai sintētiska viela, kas iznīcina vai kavē dažādu mikroorganismu (piemēram, baktēriju, sēnīšu, vīrusu u.tml.) augšanu
Antimikrobiālā rezistence	mikroorganismu nejutība pret antimikrobiāliem līdzekļiem
Ar veselības aprūpi saistītas infekcijas	infekcijas, ar kurām cilvēki inficējas, kad saņem veselības aprūpi cita veselības stāvokļa dēļ
Asinsrites infekcijas	bakteriēmijas vai septicēmijas – nopietni veselības stāvokļi, kad baktērijas vai citi mikroorganismi nonāk asinīs, izraisot infekciju
Biofilma	komplekss mikroorganismu kopums, kas piestiprinās pie virsmām un veido strukturētu kopienu, kuru ieskauj un aizsargā pašproducēts ekstracelulārs polimēru materiāls, un kas var attīstīties gan dabiskās, gan mākslīgās vidēs
Isolāts	vienas sugas izdalīts baktēriju kopums
Iedzimtā rezistence	dabīga mikroorganismu rezistence pret antimikrobiāliem līdzekļiem
Iegūtā rezistence	baktērijas, kas ģenētisku pārmaiņu rezultātā kļuvušas rezistentas pret antimikrobiāliem līdzekļiem
Kolonizācija	process, kas notiek, ja mikroorganismi atrodas uz indivīda, kuram nav klīnisku simptomu vai aktīvas slimības pazīmju
Kontaminācija	neaseptiskā tehnikā ņemta mikrobioloģiskai testēšanai paredzētā materiāla piesārņojums ar mikrofloru
Rezistence	nejutība
Selektīvais spiediens	antimikrobiālo līdzekļu lietošanas izraisīts rezultāts, kurā sākotnēji antimikrobiālie līdzekļi iznīcina pret tiem jutīgās baktērijas, ļaujot izdzīvot un vairoties baktērijām, kas ir rezistentas pret šiem antimikrobiālajiem līdzekļiem

Ievads

Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca ir lielākā daudzprofilu ārstniecības iestāde Latvijā, kas nodrošina vispusīgu diagnostiku un ārstēšanu pacientiem, kā arī veic zinātniski pētniecisko darbu, attīsta inovācijas, nodrošina jauno speciālistu apmācību un īsteno pasākumus sabiedrības izglītošanai un veselības veicināšanai. Slimnīcā palīdzība tiek sniegta tādos profilos, kas nav pieejami citās Latvijas stacionārās ārstniecības iestādēs, piemēram, mikroķirurģijas, plastikas un rekonstruktīvās ķirurģijas, izgulējumu ārstēšanas, toksikoloģijas, sepses, politraumas profilā, apdegumu un apsaldējumu ārstēšanā, cilmes šūnu transplantācijā, tuberkulozes, HIV/AIDS ārstēšanā, stereotaktiskā staru terapijā onkoloģiskiem pacientiem un citās. 2023. gadā slimnīcā tika sniegti veselības aprūpes pakalpojumi aptuveni 55 000 stacionāri un 840 000 ambulatori ārstētiem pacientiem, kopumā visā slimnīcā ir vairāk nekā 2000 gultas vietu. 2023. gada laikā veiktas vairāk nekā 72 000 dažāda veida operāciju un slimnīcā strādāja gandrīz 5000 darbinieku.

Pēdējo gadu laikā *A. baumannii* epidemioloģiskā situācija Eiropā ir pasliktinājusies. Strauji palielinājies to valstu skaits, kas ziņo par rezistentu *A. baumannii* starpreģionālo izplatību. No 2017. līdz 2021. gadam Eiropas Savienības / Eiropas Ekonomikas zonas valstīs vidējais procentuālais rādītājs attiecībā uz *A. baumannii* kombinēto rezistenci pret karbapenēmiem, fluorhinoloniem un aminoglikozīdiem ievērojami pieauga – no 32,1 % līdz 36,8 % (ECDC, WHO, 2023).

Jaunākie dati par *Acinetobacter* rezistenci Latvijā parāda aizvien pieaugošu rezistences tendenci (ECDC, 2024). 2022. gadā Latvijā joprojām bija viena no augstākajām *A. baumannii* rezistencēm: proti 63,3 % no *Acinetobacter spp.* izolātiem bija ar kombinēto rezistenci pret fluorhinoloniem, aminoglikozīdiem, karbapenēmiem. Salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, var atzīmēt daudz labāku situāciju, piemēram, Īrijā, Norvēģijā un Beļģijā, kad 2022. gadā nebija neviena *Acinetobacter* ar šādu rezistenci, un nosacīti labāku situāciju, piemēram, Zviedrijā – 1,4 %, Portugālē – 19,3 %.

Antibakteriālā rezistence ir būtiska problēma Latvijas slimnīcās. *A. baumannii* rezistence ietekmē ar veselības aprūpi saistīto infekciju etioloģiju, infekciju kontroli un antibakteriālās ārstēšanas izvēli. Lai uzlabotu situāciju, ir nepieciešams stingrāk un plašāk realizēt antibakteriālo līdzekļu pārvaldības programmas, tādējādi veicinot atbilstošāku antibakteriālo līdzekļu lietošanu, mazinot antimikrobiālās rezistences problēmu (WHO Regional Office for Europe, 2021). Šo prevencijas pasākumu ieviešana slimnīcās mazinātu t. sk. rezistentu *A. baumannii* gadījumu skaitu, īpašu uzmanību pievēršot pareizai

medikamentu izvēlei, lai mazinātu selekcijas spiedienu un rezistentu celmu tālāku izplatīšanos (Owens et al., 2006; Perez et al., 2007; ECDC, 2016(2); ECDC, WHO, 2023).

2014. gadā britu ekonomists Džims O'Neills savā pārskatā par antimikrobiālo rezistenci prognozē: ja netiks veikti stingri pretpasākumi, tad no rezistentu mikroorganismu infekcijām 2050. gadā varētu mirt 10 miljonu cilvēku gadā visā pasaulē, tas ir vairāk, nekā pašlaik mirst no onkoloģiskām slimībām. 2014. gadā ar rezistenci pasaulē saistīja 700 000 nāves gadījumu. Tāpat šajā pārskatā teikts, ka pieaugs saistītās izmaksas līdz 63 triljoniem britu mārciņu (O'Neill, 2014). Savukārt jaunākā PVO pārskatā tiek minēts, ka Pasaules Banka lēš, ka līdz pat 3,8 % no globālā iekšzemes kopprodukta varētu tikt zaudēts antimikrobiālās rezistences dēļ līdz 2050. gadam (WHO, 2022(2)). Gan PVO pārskatā, gan Džima O'Neilla ziņojumā minēts, ka locītavu protezēšana, ķeizargrieziens, ķīmijterapija un dažādu veidu transplantācijas ir vienas no daudzām ārstēšanas metodēm, kas ir atkarīgas no pieejamiem antibakteriāliem līdzekļiem infekciju profilaksē, un bez efektīviem antibakteriāliem līdzekļiem šīs ārstēšanas metodes kļūtu daudz riskantākas un daudzos gadījumos neiespējamas.

Draudošo krīzi var novērst antimikrobiālo līdzekļu lietošanas paradumu maiņa, jaunu antimikrobiālo līdzekļu izstrāde un nepieciešamība pēc saskaņotas starptautiskas darbības attiecībā uz antimikrobiālo līdzekļu lietošanu cilvēkiem un dzīvniekiem.

Visbiežāk ar veselības aprūpi saistītās infekcijas izraisa mikroorganismu grupa, ko sauc par "ESKAPE" patogēniem. Šajā grupā ietilpst *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* un *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas, jo tām bieži attīstās rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem.

2017. gadā PVO publicēja sarakstu ar prioritārajiem mikroorganismiem, pret kuriem steidzami nepieciešams strādāt, veidojot jaunus antibakteriālos līdzekļus. Viena no baktērijām, kam ir piešķirta pirmā jeb kritiskās prioritātes pakāpe, ir rezistentā *Acinetobacter baumannii* (WHO, 2017). Minētā saraksta jaunākajā versijā aizvien karbapenēmu rezistentā *Acinetobacter baumannii* ietilpst kritiskās prioritātes dalījumā (WHO, 2024).

Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca (RAKUS) ir viena no lielākajām un prestižākajām medicīnas iestādēm Latvijā. Tā ir akreditēta kā klīniskā universitātes slimnīca, kas nozīmē, ka ir cieši saistīta ar medicīnas izglītības un pētniecības procesu. Slimnīcā tiek sniegts plašs klīnisko pakalpojumu klāsts, ieskaitot ambulatoro ārstēšanu, stacionāro aprūpi, diagnostikas procedūras un ķirurģiskas iejaukšanās. RAKUS bieži ir vadībā, piedaloties medicīniskajā izglītībā un pētniecībā, kā arī ir vieta, kur tiek nodrošināta specializēta aprūpe dažādu slimību gadījumos. Kā būtiska veselības aprūpes iestāde Rīgā un Latvijā RAKUS uzņemas nozīmīgu lomu gan pacientu aprūpē, gan medicīnas zinātnes attīstībā valstī. Tomēr

šajā slimnīcā pēdējo gadu laikā ir tendence palielināties inficētībai ar rezistentu *Acinetobacter baumannii*.

A. baumannii var atrasties cilvēka ķermenī un neizraisīt infekcijas procesu. Tomēr tā ir bīstama, jo var izplatīties un izraisīt infekciju pacientiem, kuri jau ir slimi vai kuriem ir samazināta imūnās sistēmas atbilde, it īpaši intensīvās terapijas nodaļu pacientiem un tiem, kuri cieš no blakusslimībām.

Intensīvās terapijas pacienti bieži ir ļoti neaizsargāti pret infekcijām, un tiem var būt samazināta imūnās sistēmas atbilde sakarā ar smagām traumām, operācijām vai hroniskām slimībām. Turklāt pacienti ar blakusslimībām, piemēram, diabētu vai hroniskām plaušu slimībām, var būt jutīgāki pret jebkāda tipa infekcijām, tostarp pret *A. baumannii* izraisītām infekcijām (Kucukler, 2014; Ren et al., 2019; Dezza et al., 2023; Benaissa et al., 2023).

Tāpēc ir ārkārtīgi svarīgi ievērot infekciju kontroles pasākumus intensīvās terapijas nodaļās un cita profila nodaļās, kur šie pacienti tiek ārstēti. Šie pasākumi ietver tādus būtiskus rīcības elementus kā stingra roku higiēnas ievērošana, agrīna multirezistentu mikroorganismu pacientu atklāšana, kā arī antibakteriālo līdzekļu racionāla lietojuma zināšanas un uzraudzība. Tas ir vērsts uz to, lai mazinātu t. sk. *A. baumannii* izplatību un tās potenciālo ietekmi uz slimnīcu pacientiem un antimikrobiālo rezistenci kopumā.

Biežāk sastopamās *A. baumannii* kolonizācijas vietas ir rīkle, elpceļi, starpene (Seifert et al., 1997), savukārt biežākās ar rezistentu *A. baumannii* saistītās infekcijas ir ar centrālo asinsvadu katetru asociēta sepse, centrālās nervu sistēmas infekcija, ķirurģiskās brūces infekcija un pneimonija (Dexter et al., 2015).

Ar rezistentiem mikroorganismiem kolonizēti pacienti, atkārtoti nokļūstot slimnīcā, ir potenciāls šo mikroorganismu infekcijas avots un sekojošas infekciju kontroles objekts, kā arī rada izaicinājumu ikdienas praksē klīnicistiem, ja nepieciešama empīriskā antibakteriāla ārstēšana smagu infekciju gadījumā vai antibakteriāla profilakse.

Šobrīd ir maz infomācijas par to, cik ilgi *A. baumannii* kolonizē cilvēku pēc inficēšanās, līdz ar to nevar droši pateikt, vai pacientiem ar rezistentas *A. baumannii* anamnēzi atkārtotas stacionēšanas gadījumā ir nepieciešams noteikt infekciju kontroles pasākumus un nepieciešamības gadījumā ir izmantojama pret rezistentu *A. baumannii* vērsta empīriskā antibakteriālā terapija vai profilakse.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir noskaidrot rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas ilgumu pēc inficēšanās.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Noskaidrot rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas ilgumu pētījuma laikā.
2. Noskaidrot rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas riska faktorus.
3. Precizēt rezistentās *A. baumannii* izraisīto infekcijas izpausmju sindromus un slimības.
4. Precizēt inficēšanās riska faktorus ar rezistentu *A. baumannii*.
5. Noskaidrot sakarības starp rezistentās *A. baumannii* kolonizāciju un infekcijas izpausmēm.
6. Noskaidrot rezistentās *A. baumannii* kolonizācijas anatomiskās vietas ķermenī.
7. Veikt rezistentās *A. baumannii* pilnu genoma sekvencēšanu ar mērķi pierādīt *A. baumannii* identitāti tās atkārtotas izolācijas gadījumā dinamiskās novērošanas laikā.

Darba hipotēzes

1. Pirmā hipotēze – vairumam pacientu, kuriem atrod rezistentu *A. baumannii*, tas ir kolonizējošs mikroorganisms, tomēr baktērija ir potenciāli bīstama intensīvās terapijas nodaļu pacientiem un pacientiem ar blakusslimībām.
2. Otrā hipotēze – rezistentās *A. baumannii* izžušanas ātrums no cilvēka pastāvīgās mikrofloras ir neskaidrs.

Darba novitāte

Latvijā nav veikti pētījumi par rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas ilgumu pēc inficēšanās un tās ietekmi uz infekciju kontroli un antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Šādi pētījumi ir noderīgi, lai izprastu šī patogēna izplatības raksturu un attīstītu efektīvus kontroles pasākumus.

Latvijas zinātniskajā kopienā un veselības aprūpes iestādēs ir svarīgi pievērst uzmanību šāda veida pētījumiem un to iespējamai ietekmei uz praksi. Pastāvot pretrunīgam vērtējumam un datiem par šādiem pētījumiem, būtu vērts turpināt diskusijas un izpēti darbu, lai novērtētu to reālo potenciālu un ieguvumus Latvijas veselības aprūpes kontekstā.

Darba mērķis ir ļoti svarīgs, īpaši, ņemot vērā *A. baumannii* izraisīto infekciju sarežģīto raksturu un tās izplatību veselības aprūpes iestādēs. Pētījuma mērķis, lai noskaidrotu rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas ilgumu pēc inficēšanās, var dot būtisku ieguldījumu vispārpieņemto infekciju kontroles stratēģiju izstrādē un uzlabošanā, kā arī antibakteriālo līdzekļu racionālā lietojumā un efektivitātē.

Pētījuma rezultāti var sniegt informāciju par to, cik ilgi *A. baumannii* var palikt organismā pēc inficēšanās, kas ir svarīgs faktors, lai noteiktu optimālo laika posmu infekcijas izplatības novēršanai un kontrolēšanai. Turklāt tas var sniegt ierosinājumus par antibakteriālo

līdzekļu lietošanas ilgumu un veidu, lai efektīvi apkarotu šo patogēnu, minimizētu rezistences attīstību un samazinātu infekciju izplatību.

Visbeidzot, pētījuma rezultāti varētu sniegt pamatu turpmākai stratēģiju izstrādei un pasākumu pieņemšanai, lai uzlabotu infekciju kontroli un samazinātu *A. baumannii* izraisīto infekciju slogu veselības aprūpes iestādēs.

1. Literatūras apskats

1.1. *Acinetobacter baumannii* morfoloģija un fizioloģija

Taksonomiskā klasifikācija: *Bacteria*; *Pseudomonadota*; *Gammaproteobacteria*; *Moraxellales*; *Moraxellaceae*; *Acinetobacter*; *Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex* (Schoch, C. L. et al., 2020).

Acinetobacter ģints ietver pleomorfas, nekustīgas gramnegatīvas baktērijas. Tās ir aerobas, katalāzes pozitīvas, oksidāzes un indola negatīvas, kā arī glikozi un laktozi nefermentējošas baktērijas (Juni, 1972).

Ir identificētas vairāk nekā 30 dažādas sugas, kas pieder *Acinetobacter* ģintij (Dijkshoorn et al., 1992; Garnacho-Montero et al., 2010). Lielākā daļa šo sugu ir vides organismi un nav saistīti ar cilvēku slimībām (Gordon et al., 2010). Klīniskajā literatūrā visbiežāk aprakstītās *Acinetobacter* sugas ir *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* un *A. lwoffii*. Terminu “*A. calcoaceticus* – *A. baumannii* komplekss (ACB)” dažreiz izmanto, jo ir grūti atšķirt *Acinetobacter* sugas, pamatojoties uz fenotipiskām īpašībām (Munoz-Price et al., 2008). ACB veido 1. genosuga (*A. calcoaceticus*), 2. genosugas (*A. baumannii*), 3. un 13. genosuga (Zarrilli et al., 2009; Dijkshoorn et al., 2007; Gerner-Smitd et al., 1991).

A. baumannii (ACB kompleksa 2. genosuga) ir visrezistentākā no genosugām, un tai ir vislielākā klīniskā nozīme (Chuang et al., 2011). Šī ir visbiežāk izolētā suga (> 90 % *Acinetobacter spp.* izolātu) un parasti ir saistīta ar uzliesmojumiem slimnīcās. To raksturo izturība pret termiskiem vides faktoriem, kas ļauj šiem organismiem ātri izplatīties un attīstīt rezistenci pret visiem pirmās izvēles antibakteriāliem līdzekļiem (Garnacho-Montero et al., 2010; Seifert et al., 1993).

Citas ar slimību saistītas sugas ir *A. johnsonii*, *A. lwoffii* un *A. calcoaceticus anitratus* (Juni, 1978), bet *A. junii* tika aprakstīts kā oportūnistisks patogēns iepriekšējās antibakteriālās ārstēšanas, invazīvu procedūru un ļaundabīgu audzēju gadījumā (Hung et al., 2009).

Iedzimtā un iegūtā antibakteriālā rezistence ierobežo *A. baumannii* infekciju ārstēšanas iespējas. Pirmās izvēles antibakteriālie līdzekļi jutīgiem mikroorganismiem ir plaša spektra cefalosporīni (ceftazidīms vai cefepīms), beta-laktāma/beta-laktamāzes inhibitori vai karbapenēmi, bet polimiksīni ir visbiežāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi pret pirmās rindas antibakteriāliem līdzekļiem rezistentiem *A. baumannii* izolātiem.

1.2. *Acinetobacter baumannii* epidemioloģija

Acinetobacter infekciju epidemioloģija ir plaša, tā ietver infekcijas, kas saistītas ar tropisko klimatu, kariem un dabas katastrofām, kā arī uzliesmojumiem slimnīcās mērenā klimata joslās (Berg et al., 1995; Houang et al., 2001; Chen et al., 2001; Anstey et al., 2002;

Leung et al., 2006; Owens et al., 2006; Perez et al., 2007; ECDC, 2016(2); ECDC, WHO, 2023). *Acinetobacter* dabiski dzīvo ūdenī un augsnē, turklāt citi iespējamie rezervuāri ir mājdzīvnieki, posmkāji un pārtikā izmantojami dzīvnieki (Houang et al., 2001; Ash et al., 2002; Gundi et al., 2009; Eveillard et al., 2013). Cilvēkiem *Acinetobacter* var kolonizēt ādu, brūces, elpceļus un kuņģa-zarnu traktu (Albrecht et al., 2006). *Acinetobacter* var dzīvot mutes dobumā biofilmas veidā, tādējādi predisponējot pneimonijai, ja nonāk dziļajos elpceļos (Richards et al., 2015; Scannapieco et al., 2003).

Daži *Acinetobacter* celmi var izturēt nedēļām ilgu izžuvušu vidi, kas rezultātā veicina šā mikroorganisma aerosolveida izplatību slimnīcās (Getchell-White et al., 1989; Wendt et al., 1997; Bernards et al., 2004).

1.2.1. Klimata ietekme

Vēsturiski *Acinetobacter* ir bijis mitra klimata patogēns. Vairākus gadus pirms *Acinetobacter* kļuva par problēmu intensīvās terapijas nodaļās Amerikas Savienotajās Valstīs, tā tika minēta kā cēlonis 17 % ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistītu pneimoniju Gvatemalas intensīvās terapijas nodaļās, bet pirmajā vietā bija *Pseudomonas spp.* izraisītas pneimonijas – 19 % gadījumu (Villegas et al., 2003).

Kopš 20. gs. 70. gadiem *Acinetobacter* infekcijas ir kļuvušas par arvien izplatītāku ar veselības aprūpi saistītu infekciju problēmu mērenā klimata joslā (Towner, 2009). Iespējams, tas daļēji ir saistīts ar mikroba izdzīvošanas spēju un straujo rezistences attīstību pret pirmās izvēles antibakteriāliem līdzekļiem (Towner, 1997).

Ar veselības aprūpi saistītās *Acinetobacter* izraisītās infekcijas vasarā ir novērotas biežāk nekā citos gadalaikos. Vienā pārskatā par 3447 *Acinetobacter* infekcijām, par kurām ziņots Amerikas Savienoto Valstu Slimību kontroles un profilakses centram (CDC) laikā no 1987. līdz 1996. gadam, infekciju gadījumu skaits no jūlija līdz oktobrim bija aptuveni par 50 % lielāks nekā citos gadalaikos. Iespējamie skaidrojumi ietver mitrāku klimatu, kas veicina *Acinetobacter* augšanu tās dabiskajā vidē, un potenciāli tādus novēršamus vidi piesārņojošos faktorus kā kondensāts no gaisa kondicionēšanas iekārtām, kam ir saistība ar *Acinetobacter* izplatību (McDonald et al., 1999).

Zināms, ka, pirms *A. baumannii* sāka izplatīties mērenā klimata joslu intensīvās terapijas nodaļās, tas vairāk bija sastopams silta un mitra klimata joslā (Villegas et al., 2003). Salīdzinot rezistentās *A. baumannii* izplatību Eiropas valstīs 2022. gadā (ECDC, 2024), interesanta ir Portugāles situācija – *Acinetobacter spp.* izolāti ar kombinēto rezistenci pret fluorohinoloniem, aminoglikozīdiem, karbapenēmiem bija 19,3 %, kas ir labs rādītājs valstij, kura atrodas silta klimata joslā. Daļēji par klimata ietekmi uz rezistentās *Acinetobacter*

sastopamību var runāt tādās Eiropas valstīs kā Itālija ar 84,1 % un Grieķija – ar 88,6 %, bet tādā gadījumā klimata faktors nav noteicošais mūsu kaimiņvalstī Lietuvā, kurā kombinētās rezistences *Acinetobacter* bija sastopama 83,2 %. Šādi *Acinetobacter* celmi ļoti sašaurina antibakteriālās ārstēšanas izvēles iespējas.

1.2.2. Slimību saistība

Acinetobacter visvairāk ir saistīta ar veselības aprūpi saistītām infekcijām, īpaši pacientiem intensīvās terapijas nodaļās (Weiner et al., 2016). Tomēr tā ir saistīta arī ar sabiedrībā iegūtām infekcijām Āzijā un Austrālijā (Ong et al., 2009; Peng et al., 2012; Riddles et al., 2023), kā arī infekcijām, kas saistītas ar kariem (Villegas et al., 2003; Scott et al., 2007) un dabas katastrofām (Eveillard et al., 2012).

Ar veselības aprūpi saistītas infekcijas

Acinetobacter ir nozīmīgs ar veselības aprūpi saistītu infekciju cēlonis visā pasaulē, kas minēts 2016. gada ziņojumā no Amerikas Savienotajām Valstīm par visbiežāk sastopamiem rezistentiem mikroorganismiem, kas ir saistīti ar infekcijām, kuras attiecas uz veselības aprūpi (Weiner et al., 2016).

A. baumannii var izraisīt tādas nopietnas infekcijas kā septicēmiju, endokardītu, pneimoniju, meningītu un brūču infekcijas (Alrahmany et al., 2021; Pogue et al., 2022). Detalizētāki dati (Weiner et al., 2016) norāda, ka starp izplatītākajiem gramnegatīvo mikroorganismu izolātiem *Acinetobacter* kā cēlonis proporcionāli bija šādām infekcijām:

- ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistītās pneimonijas – 12,8 % gadījumu;
- ar centrālo asinsvadu katetru saistītās asinsrites infekcijas – 8,8 % gadījumu;
- ar katetru saistītas urīnceļu infekcijas – 1,3 % gadījumu;
- ķirurģiskās brūces infekcijas – 1,3 % gadījumu.

A. baumannii infekcijas mēdz rasties novājinātiem pacientiem (gan bērniem, gan pieaugušajiem) intensīvās terapijas nodaļās (Munoz-Price et al., 2013) un ilgtermiņa aprūpes iestādēs (īpaši iestādēs, kas aprūpē no mākslīgās plaušu ventilācijas atkarīgus pacientus). Papildu riska faktori ir nesena ķirurģiska operācija, centrālā asinsvada katetrizācija, traheostomija, mākslīgā plaušu ventilācija, enterālā barošana un ārstēšana ar trešās paaudzes cefalosporīniem, fluorhinoloniem vai karbapenēmiem (Villers et al., 1998; Manikal et al., 2000; Garnacho-Montero et al., 2005; Fournier et al., 2006; Zhou et al., 2019). Lielākā daļa informācijas par *Acinetobacter* infekcijām, saistītām ar veselības aprūpi, ir balstīta uz uzliesmojumu izmeklēšanas datiem (Villegas et al., 2003).

Acinetobacter uzliesmojumi korelē ar kopējo bakteriālo piesārņojumu slimnīcas vidē, īpaši, ja ir piesārņotas dažādās elpceļu un mākslīgās plaušu ventilācijas iekārtas, kas rezultātā

novēd pie turpmākas inficēšanās ar/no veselības aprūpes darbinieku rokām, kuri rūpējas par kolonizētiem vai inficētiem pacientiem (Hartstein et al., 1988; Villegas et al., 2003; Maragakis et al., 2004). Situācijā, kad *Acinetobacter* tiek ievazāts slimnīcā, bieži tiek novēroti sērijveida vai pārklājoši uzliesmojumi, ko izraisa dažādi multirezistenti *Acinetobacter* celmi, un vēlāk tiek konstatēta vairāku celmu sastopamība, vienlaikus dominējot vienam endēmiskam celmam (Villegas et al., 2003). Ilgstoša vides un pacientu kolonizācija var veicināt *A. baumannii* endēmiskumu pēc primārā uzliesmojuma. Vienā pētījumā kolonizācija saglabājās līdz 42 mēnešiem un skāra 17 % pacientu (Marchaim et al., 2007).

Nopietni uzliesmojumi, aptverot vairākas slimnīcas, ir aprakstīti visā pasaulē – ASV, Eiropā, Dienvidamerikā, Āfrikā, Āzijā un Tuvajos Austrumos (Manikal et al., 2000; Lolans et al., 2006; Naas et al., 2006; Coelho et al., 2006). Piemēram, 2005. gadā Čikāgas apgabalā tika aprakstīts monoklonāls karbapenemāzi ražojošas (OXA-40) *Acinetobacter* uzliesmojums, kas vēlāk skāra vismaz piecas slimnīcas, trīs ilgtermiņa aprūpes iestādes un vairāk nekā 200 pacientu (Lolans et al., 2006). Viena un tā paša *A. baumannii* klona uzliesmojuma rašanās vairākās slimnīcās liecina par izplatību, kas, iespējams, saistīta ar pacientu vai personāla pārvietošanos vai pārtikas vai aprīkojuma piesārņojumu starp šīm slimnīcām un iestādēm.

Dati par *Acinetobacter* infekcijas iznākuma prognozi ir nepietiekami. Lai gan šādiem pacientiem parasti ir augsts mirstības līmenis (Simpson et al., 2010), nav skaidrs, vai mirstību var saistīt ar *Acinetobacter* infekciju. Atbilstošā kohortas pētījumā ar traumu pacientiem *Acinetobacter* infekciju ietekme uz mirstību nebija pārliecinoša (Eberle et al., 2010). Šajos gadījumos paralēli bija ilgāka uzturēšanās intensīvās terapijas nodaļā un lielāka orgānu nepietiekamība nekā kontroles pacientiem ar infekcijām, kuras neizraisīja *Acinetobacter*.

Mirstības riska faktori pacientiem ar *Acinetobacter* infekcijām ir imipenēma rezistence, uzturēšanās intensīvās terapijas nodaļā, sieviešu dzimums, vecums, pneimonija, cukura diabēts un septisks šoks (Metan et al., 2009; Dizbay et al., 2010).

A. baumannii parasti izraisa vēlīnas (vairāk nekā piecas dienas pēc hospitalizācijas) ar veselības aprūpi saistītas infekcijas (Montefour et al., 2008; Aiman El-Saed et al., 2013).

Sadzīvē iegūtas infekcijas

Par sadzīvē iegūtām *Acinetobacter* infekcijām tiek ziņots Austrālijā un Āzijā. Austrālijā *Acinetobacter* izraisīta sadzīvē iegūta pneimonija biežāk sastopama mitrajā (musonu) sezonā (Chen et al., 2001; Anstey et al., 2002; Leung et al., 2006; Davis et al., 2014). Tropiskajā Austrālijas ziemeļu daļā *A. baumannii* izraisa 10 % smagu sadzīvē iegūtu pneimoniju (Anstey et al., 1992).

Sadzīvē iegūto infekciju raksturo mikroorganisma primāra nēsāšana rīklē, agresīvas gaitas pneimonija un augsts nāves gadījumu skaits. Riska faktori ir tabakas lietošana, hroniska obstruktīva plaušu slimība, diabēts, alkoholisms un vēzis (Anstey et al., 1992; Anstey et al., 2002; Leung et al., 2006; Davis et al., 2014). Novērotas ir arī sadzīvē iegūtas asinsrites infekcijas (Anstey et al., 2002; Wang et al., 2002; Davis et al., 2014).

1.2.3. Kari un dabas katastrofas

Acinetobacter infekcijas ir jāiekļauj infekciju ierosinātāju diferenciālā diagnostikā cilvēkiem, kas cietuši karā un/vai dabas katastrofā tropiskā klimata joslās. Par *Acinetobacter* infekcijām ir ziņots Korejas, Vjetnamas, kā arī Irākas un Afganistānas karu laikā, turklāt ir bijuši augsti mikroorganisma rezistences rādītāji (Lindberg et al., 1955; CDC, 2004; Murray et al., 2006; Scott et al., 2007; Hawley et al., 2007). Vienā ziņojumā *A. baumannii* veidoja 63 % no visiem baktēriju izolātiem, kas tika iegūti no karā iegūtām brūcēm ASV karavīriem, kas atradās Irākā un Afganistānā no 2007. līdz 2008. gadam (Sheppard et al., 2010). Citā ziņojumā minēts, ka *Acinetobacter* izolātiem no militārpersonām bija augstāka rezistence pret imipenēmu nekā šo baktēriju izolātiem no nemilitārā personāla – 63 pret 87 % (Hawley et al., 2007).

Arī Ukrainā notiekošais konflikts ir radījis ārkārtēju spiedienu uz medicīnas infrastruktūru un veselības aprūpes pakalpojumiem reģionā un tiek ziņots par multirezistentu *A. baumannii*, *P. aeruginosa* un *Enterobacteriales* infekciju parādīšanos hospitalizācijas laikā (Kondratiuk et al., 2021; McGann et al., 2023).

Acinetobacter ģenētiskā dažādība un atkārtota parādīšanās personālam, kas piedalās vairākās militārās operācijās vairāku desmitu gadu laikā, liecina par dažādiem inficēšanās avotiem (Scott et al., 2007; Griffith et al., 2007; Hujer et al., 2006). Šie avoti var ietvert šādus nosacījumus:

- vietējie pārtikas produkti: inficēšanās var notikt ar kontaminētiem pārtikas produktiem, kas tiek patērēti kaujas operāciju laikā;
- kaujas lauka brūču kontaminācija: brūces, kas gūtas kaujas laukā, var tikt kontaminētas ar *Acinetobacter* no apkārtējās vides;
- izplatība vidē: *Acinetobacter* var pastāvēt vides dažādās nišās, no kurām tās var nokļūt līdz militārajam personālam;
- savstarpēja inficēšanās kaujas laukā: personāla ciešā mijiedarbība kaujas laukā var veicināt baktēriju pārnesi no viena indivīda uz otru;
- hospitalizācija: militārais personāls, kas tiek hospitalizēts, var tikt pakļauts inficēšanās riskam, jo *Acinetobacter* bieži sastopamas slimnīcas vidē un ir zināmas ar spēju izdzīvot un izplatīties.

Šie dažādie inficēšanās ceļi veicina *Acinetobacter* ģenētisko daudzveidību un atkārtotu parādīšanos militārā personāla vidū, kas piedalās dažādās kaujas operācijās.

Acinetobacter izraisītu infekciju izplatība ir bijusi nesamērīgi augsta arī dabas katastrofu apstākļos. Pēc Dienvidaustrumāzijas cunami 2004. gadā starp 17 pacientiem, kas evakuēti kritiskā stāvoklī mīksto audu traumu un lūzumu dēļ, pret vairākiem antibakteriāliem līdzekļiem rezistentā *Acinetobacter* tika izolēta no 20 % brūču, kā arī no asinīm un elpceļu izdalījumiem (Maegele et al., 2005). Pēc 1999. gada Izmitas zemestrīces Turcijā *A. baumannii* bija visizplatītākais ar veselības aprūpi saistītais patogēns Turcijas intensīvās terapijas nodaļās, kurās tas iepriekš reti tika izolēts (Oncül et al., 2002).

1.3. *Acinetobacter baumannii* patoģenēze

Aktuālās zināšanas par *A. baumannii* virulences faktoriem ir atklājušas daudz informācijas, izceļot mikroba daudzveidīgos virulences faktoros. Patoģenēzē īpaša uzmanība tiek pievērsta izdzīvošanas, saglabāšanās un evolūcijas spējai dažādos vides apstākļos, īpaši klīniskajā vidē, kas ir cieši saistīta ar tā multirezistences attīstību un slimnīcu uzliesmojumiem. Nozīmīgi ir šādi *A. baumannii* patoģenēzes etapi: spēja pārvietoties, pielāgošanās dažādiem apstākļiem, piestiprināšanās un kolonizēšanās jebkurā konkrētajā vidē, veidojot biofilmu. Savukārt pašreizējie dati par saimnieka un patogēna mijiedarbību ir izpētes sākotnējās stadijās (Mea et al., 2021), bet faktori, kas ietekmē ilgstošāku nēsāšanu, literatūrā nav atrodami.

Pēdējā desmitgadē daudzi pētnieki ir centušies atklāt unikālos un sarežģītos mehānismus, kas veicina *A. baumannii* parādīšanos klīniskajā vidē. Atšķirībā no daudziem citiem patogēniem, piemēram, *E. coli*, *P. aeruginosa* un *S. aureus*, kuriem ir specifiski molekulārie determinanti vai toksīni, kas galvenokārt izraisa slimības, *A. baumannii* patoģenēze balstās uz faktoru kombināciju un plašu virulences faktoru arsenālu. Šie faktori darbojas saskaņoti, lai izraisītu infekciju, nevis balstoties uz dažiem galvenajiem toksīniem vai molekulāriem determinantiem. Šāda virulences faktoru darbība padara *A. baumannii* īpaši pielāgotu un noturīgu pret dažādiem vides apstākļiem, tostarp pret klīniskās vides dezinfekcijas pasākumiem. Šī baktērija spēj ne tikai izdzīvot, bet arī attīstīties, kļūstot par nozīmīgu draudu, it īpaši slimnīcās, kurās tā bieži izraisa uzliesmojumus un ir saistīta ar multirezistences attīstību (Mea et al., 2021).

Lai baktērija kļūtu patogēna, pirms virulences faktoru ekspresijas ir jāveido kontakts ar noteiktu saimnieka virsmu, izmantojot adhēziju (Falagas et al., 2007). Meklējot adhēzijas mērķi, *A. baumannii* piemīt gan virsmas asociēta, gan virpuļveida motilitāte (Eijkelkamp et al., 2011). Pirms adhēzijas ir jāpārvar atgrūšanas spēki, kas pastāv starp baktēriju un saimnieka mērķa šūnu virsmām, jo tās ir negatīvi uzlādētas. Tiek uzskatīts, ka to galvenokārt var panākt,

sākotnēji veidojot vājas hidrofobas mijiedarbības, kas ir atgriezeniskas, pirms tiek izveidotas noturīgākas saites (Rosenberg et al., 2013). Sekojoši *A. baumannii* izlemj, ko darīt tālāk – vai palikt brīvā kustībā vai pieķerties pie virsmas un sākt tās kolonizāciju. Parasti galvenais noteicošais faktors ir barības vielu pieejamība, jo īpaši zema barības vielu pieejamība. Tas izklausās pretrunīgi, tomēr baktērijas, kas aug vidē ar augstu barības vielu saturu, vai nu neveido biofilmu, vai arī veido vaļīgas struktūras, kuras viegli izjauc šķidrums ietekme (Petrova et al., 2012).

A. baumannii ir novērota biofilmas veidošanās, ko uzskata par galveno virulences faktoru, kurš ievērojami uzlabo mikroorganisma izdzīvošanu un persistenci. Ja veidojas biofilma, tad darbojas vairāki patogēniskie virulences mehānismi. Biofilmas veidošanās ir vides virsmu kolonizācija adhēzijas procesā ar bārkstiņām un tai sekojoša biofilmas veidošanās (Juni, 1978). Ar biofilmu saistītais proteīns (Bap) ir nepieciešams tās uzturēšanai un nobriešanai, Bap ir svarīgs arī kolonizācijai, jo tas atvieglo pieķeršanos šūnām (Ricards et al., 2014). Mikroba celmi ar augstu biofilmas ražošanas spēju ir mazāk jutīgi pret izžūšanu nekā celmi, kam nav tik izteiktu šo spēju, tādējādi biofilmas veidošanās ir ļoti svarīga, lai nodrošinātu *Acinetobacter* spēju ilgstoši izdzīvot sausos apstākļos (Greene et al., 2016). *A. baumannii* biofilmas veidošanās ir svarīgs virulences faktors, kas ievērojami uzlabo šī patogēna izdzīvošanu un noturību, it īpaši slimnīcu vidē. *A. baumannii* biofilmas ir novērotas uz daudzām medicīniskām ierīcēm, tostarp katetriem, elpināšanas aparātu endotraheālām caurulēm, dialīzes caurulīšu pudelītēm, nerūsējošā tērauda un polikarbonāta virsmām (Gaddy et al., 2012; Greene et al., 2016). Greene et al. pētījumā tika konstatēts, ka polikarbonāts, izturīga un lēta plastmasa, kas piemērota autoklavēšanai, bija vispiemērotākā virsma biofilmas augšanai, padarot to par ideālu rezervuāru *A. baumannii* biofilmas veidošanai. Turklāt citā pētījumā (Chapartegui-González et al., 2018) tika atklāts, ka pieci klīniski izolēti *A. baumannii* celmi saglabāja virulenci uz plastmasas, stikla un laboratorijas pārklājumiem pat pēc 60 dienu ilgstošas izžūšanas un badināšanas, lai gan to kultivējamība samazinājās. Ņemot vērā šādu noturību slimnīcas vidē, nav pārsteigums, ka *A. baumannii* ir izraisījusi daudzus slimnīcu uzliesmojumus, kas dokumentēti daudzu gadu desmitu laikā (Dijkshoorn et al., 2007; Greene et al., 2016).

Ārējās membrānas proteīna A (OmpA) sintēze ir būtiska, lai izveidotu intaktu biofilmu. Tas ir būtiski, lai pieliptu epitēlija šūnām. Tas izraisa šūnu apoptozi, iekļūstot šūnā un stimulējot citohroma C un apoptozi izraisošā faktora izdalīšanos. OmpA palīdz saistīt H faktoru, kas ir alternatīvā komplementa ceļa inhibitors (Richards et al., 2014). Turklāt ir konstatēts, ka OmpA ir lielā daudzumā *A. baumannii* izdalītajās ārējās membrānas vezikulās, kas tām piešķir citotoksisku iedarbību (Jin et al., 2011). To apstiprina arī klīniskie dati, kas liecina, ka augsta baktēriju OmpA ekspresija tieši korelē ar mirstības līmeņa palielināšanos (Mea et al., 2021).

Dzelzs ir kritiski svarīga *A. baumannii* noturībai un spējai izraisīt infekciju *in vivo*. *A. baumannii* izmanto dažādas dzelzs ieguves stratēģijas, lai apmierinātu tās pieprasījumu, tostarp sideroforus, ārējās membrānas vezikulas un hema molekulas no lizētiem eritrocītiem (Noto et al., 2015). Līdz šim ir konstatēts, ka *A. baumannii* piemīt 10 dažādi siderofori, bet par galveno sideroforu, kam ir izšķiroša nozīme *A. baumannii* izdzīvošanā, augšanā un virulencē, ir atzīts acinetobaktīns (Sheldon et al., 2020; Song et al., 2020). Acinetobaktīna specifiskā izomerizācijas īpašība ļauj tam saistīties ar dzelzi skābos infekcijas procesa apstākļos. Līdz ar to *A. baumannii* konkurē ar citām baktērijām augšējos elpceļos, izmantojot dzelzs iegūšanas priekšrocības ar acinetobaktīna palīdzību, tādējādi veicinot kolonizāciju un izplatīšanos (Harding et al., 2018). Ir atklāts, ka dzelzs uzņemšana ietekmē daudzus citus virulences faktorus, tostarp adhēziju, motoriku un biofilmu veidošanos (Noto et al., 2015). Ir ticami dati, kas liecina, ka ar dzelzi bagāti apstākļi palielina OmpA ekspresiju *A. baumannii* (Runci et al., 2019; Liu et al., 2021).

Lielu daļu virulences faktoru, kurus izmanto *A. baumannii*, regulē divkomponentu sistēmas, kas tieši ietekmē patogēna ģenētisko ekspresiju, reaģējot uz vides signāliem. Divkomponentu sistēmas ir visur sastopamas signālu pārnese sistēmas, kas sastāv no citoplazmas membrānā iestrādātām sensoru kināzēm, kuras uztver apkārtējos ekstracelulāros un intracelulāros stimulus (Groisman, 2016). Pašreizējos *A. baumannii* divkomponentu sistēmas pētījumos ir atklātas septiņas sistēmas, kas veicina virulenci. Tās ir *AdeRS*, *BaeSR*, *BfmRS*, *CheAY*, *GacSA*, *ompR-envZ* un *PmrAB* (Mea et al., 2021). *AdeRS* divkomponentu sistēma kontrolē trīs efluksa sūkņu *AdeABC*, *AdeFGH* un *AdeIJK* ekspresiju, un konstatēts, ka tās ir cieši saistītas ar multirezidenta fenotipu izveidošanos pret aminoglikozīdiem, tetraciklīniem, tigeiciklīnu, eritromicīnu, flurohinoniem un hloramfenikolu (Montaña et al., 2015). Savukārt *PmrAB* veicina polimiksīna B un kolistīna rezistentu celmu veidošanos ne tikai *A. baumannii*, bet arī *P. aeruginosa* un *K. pneumoniae* gadījumos (Beceiro et al., 2011).

1.4. *Acinetobacter baumannii* izraisīto saslimšanu spektrs

Biežākās *Acinetobacter* infekcijas klīniskās izpausmes ir ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistīta pneimonija un asinsrites infekcijas (Munoz-Price et al., 2008). *Acinetobacter* var kolonizēt ādu, brūces, kā arī elpceļus un kuņģa-zarnu traktu (Albrecht et al., 2006). Praksē ir grūti atšķirt kolonizāciju no infekcijas, jo īpaši tāpēc, ka daudzas infekcijas notiek kolonizācijas apstākļos.

1.4.1. Ar veselības aprūpi saistīta pneimonija

Acinetobacter pneimonija pārsvarā rodas intensīvās terapijas pacientiem, kuriem nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Šo pneimoniju raksturo vēlīna parādīšanās. Lielākā daļa ar veselības aprūpi saistītās *Acinetobacter* pneimonijas rodas pacientiem, kas iepriekš bija

kolonizēti ar šo mikroorganismu. *Acinetobacter* izraisīta pneimonija ir jāatšķir no *Acinetobacter* elpceļu kolonizācijas pacientiem ar mākslīgo plaušu ventilāciju. Tas bieži ir ļoti liels izaicinājums klīnicistiem. *A. baumannii* bija viens no izplatītākajiem patogēniem, kas izraisīja ar veselības aprūpi saistītu pneimoniju prospektīvā novērošanas pētījumā 27 intensīvās terapijas nodaļās deviņās dažādās Eiropas valstīs, turklāt Grieķijā un Turcijā tas bija visizplatītākais ierosinātājs (Koulenti et al., 2016). *Acinetobacter* izraisītās ar veselības aprūpi saistītās pneimonijas mirstības līmenis ir 35–70 %, lai gan attiecināmo mirstību ir grūti noteikt, jo lielākajai daļai šādu pacientu vienlaikus ir arī citi dzīvībai bīstami stāvokļi (Fagon et al., 1993; Garnacho-Montero et al., 2003; Garnacho-Montero et al., 2005; Leung et al., 2006). Šķiet, ka galvenais iznākuma prognozētājs ir līdzās pastāvošie apstākļi (Garnacho et al., 2003; Garnacho-Montero et al., 2005; Sunenshine et al., 2007; Brotfain et al., 2016). *Acinetobacter* pneimonijas gadījumā pozitīvas asins kultūras un sepses pazīmes parasti liecina par sliktu prognozi (Brotfain et al., 2016; Özvatan et al., 2016).

Citā pētījumā smaga sepse un septiskais šoks bija neatkarīgi faktori 30 dienu mirstībai pacientiem ar veselības aprūpi saistītu *A. baumannii/calcoaceticus* kompleksa izraisītu pneimoniju (Özvatan et al., 2016). Turklāt pacienti ar *Acinetobacter* izraisītu pneimoniju intensīvā terapijā pavadā vairāk mākslīgās plaušu ventilācijas dienu, pirms tiek konstatētas pozitīvas kultūras, nekā pacienti ar pneimoniju, ko izraisījuši citi gramnegatīvi mikroorganismi vai neinficēti pacienti (Garnacho-Montero et al., 2005).

1.4.2. Ar veselības aprūpi saistītas asinsrites infekcijas

Ar veselības aprūpi saistīto asinsrites infekciju ierosinātāju vidū *Acinetobacter* veido 1,5–2,4 % (Wisplinghoff et al., 2000; Gaynes et al., 2005; Cisneros et al., 2008). Biežākie *Acinetobacter* bakteriēmijas primārie infekcijas avoti ir asinsvadu katetri un elpceļi (Cisneros et al., 1996; Wisplinghoff et al., 2000; Chen et al., 2005(1)). Retāk sastopami *Acinetobacter* infekcijas bakteriēmijas primārie avoti ir brūces un urīnceļi. Vienā pētījumā aptuveni 36 % no 111 *Acinetobacter* asinsrites infekciju gadījumiem bija polimikrobiāli un ietvēra arī ādas floru, kas liecina, ka daži asins izolāti bija kontaminēti no ādas vai vides (Wisplinghoff et al., 2000).

SENTRY antimikrobiālās uzraudzības programmā *A. baumannii* bija devītais biežākais sastopamais patogēns, kas izraisīja hospitalizācijas laikā radušos asinsrites infekciju, un no 1997. līdz 2016. gadam tas bija atbildīgs par 3,2 % ar veselības aprūpi saistīto asinsrites infekciju gadījumu (Diekema et al., 2019). Iepriekš Izraēlā veiktā valsts mēroga pētījumā *A. baumannii* bija sestais biežākais patogēns, kas izraisīja ar veselības aprūpi saistītu asinsrites infekciju, ar biežuma rādītāju 8,4 uz 10 000 hospitalizāciju, un tam bija visaugstākā 30 dienu mirstība (64,6 %) (Nutman et al., 2022).

Acinetobacter asinsrites infekcijas riska faktori ir ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā, mākslīgā plaušu ventilācija, iepriekšēja ķirurģiska operācija, iepriekšēja plaša spektra antibakteriālā terapija, imūnsupresija, traumas, apdegumi, ļaundabīgi audzēji, centrālo asinsvadu katetri, invazīvas procedūras un ilgstoša uzturēšanās slimnīcā (Tilley et al., 1994; Seifert et al., 1995; Gomez et al., 1999; Wisplinghoff et al., 2000; García-Garmendia et al., 2001; Cisneros et al., 2002; Chen et al., 2005(1)).

Septisks šoks attīstās līdz vienai trešdaļai pacientu ar *Acinetobacter* bakteriēmiju (Seifert et al., 1995; Cisneros et al., 1996). Mirstība svārstās no 20 līdz 60 %, lai gan mirstību, kas attiecināma uz pašu bakteriēmiju, ir grūti noteikt vairāku blakusslimību apstākļos (Seifert et al., 1995; Cisneros et al., 1996; Wisplinghoff et al., 2000; Chen et al., 2005(1); Grupper et al., 2007; Lee et al., 2012; Brotfain et al., 2016). Ar *Acinetobacter* pneimoniju saistīta bakteriēmija ir ar augstāku mirstību nekā ar asinsvadu katetru saistītas infekcijas bakteriēmija – attiecīgi 39 pret 4 % (Seifert et al., 1995; Chen et al., 2005(1)). Pacientiem ar *A. baumannii* bakteriēmiju vairāku antibakteriālo līdzekļu rezistence un mākslīgā plaušu ventilācija ir saistīta ar augstāku 30 dienu mirstību (Guo et al., 2016).

Acinetobacter ir rets infekciozā endokardīta cēlonis dabīgos vai mākslīgos sirds vārstuļos (Gradon et al., 1992; Malik, 1995; Valero et al., 1999; Rizos et al., 2007). Pētījumā, kurā piedalījās 171 pacients ar sirds vārstuļu protēžu endokardītu, ko izraisīja ar veselības aprūpi saistīta bakteriēmija, divi gadījumi bija *Acinetobacter* izraisīti (Fang et al., 1993). *Acinetobacter* endokardītu parasti raksturo akūts sākums un agresīva gaita. Dabīgo sirds vārstuļu endokardīta gadījumā mirstība mēdz būt augstāka nekā mākslīgi protezēto sirds vārstuļu endokardīta gadījumā, iespējams, tas saistāms ar zemo aizdomu indeksu par *Acinetobacter* ģenēzi, kas izraisa novēlotu ārstēšanu (Gradon et al., 1992).

1.4.3. Ar veselības aprūpi saistīts meningīts

Acinetobacter ir retāk sastopams ar veselības aprūpi saistīta meningīta cēlonis (Levin et al., 2003; Chen et al., 2005(2); Korinek et al., 2006). Vienā pētījumā no 95 meningīta gadījumiem pēc kraniotomijas divus izraisīja *Acinetobacter* (Korinek et al., 2006). Meningīta riska faktori ir neiroķirurģiskas procedūras, likvoreja, iepriekšēja antibakteriāla ārstēšana un intrakraniāla asiņošana (Siegman-Igra et al., 1993; Rodríguez Guardado et al., 2001; Chen et al., 2005(2)). Ir ziņots par intrahospitāliem *Acinetobacter* meningīta uzliesmojumiem saistībā ar mikrobioloģiski piesārņotiem medikamentiem, piemēram, ar piesārņotu metotreksāta intratekālu ievadīšanu (Kelkar et al., 1989) un mikrobioloģiski piesārņotu atsūkšanas aprīkojumu neiroķirurģijas nodaļā (Wroblewska et al., 2004). Mirstība svārstās robežās

no 20 līdz 30 %, turklāt ilgstoši paliekoši neiroloģiskie traucējumi izdzīvojušiem pacientiem var būt smagi (Siegman-Igra et al., 1993; Chen et al., 2005(3); Ng et al., 2006).

Lielākajai daļai pacientu ar *Acinetobacter* meningītu ir drudzis, meningeālie simptomi un/vai krampji. Cerebrospinalajā šķidrumā parasti ir pleocitoze ar neitrofilu pārsvaru, paaugstinātu olbaltumvielu koncentrāciju un zemu likvora/seruma glikozes attiecību (Rodríguez Guardado et al., 2001; Chen et al., 2005(2)). Citas *Acinetobacter* centrālās nervu sistēmas infekciju klīniskās izpausmes ir kā meningīta gadījumā kopumā.

Ādas mikrobioloģiskais piesārņojums ar *Acinetobacter* var tikt kļūdaini sajaukts ar īstu klīniski izteiktu infekciju (Guste et al., 2002; Chen et al., 2005(2)). Retrospektīvā analīzē, kurā piedalījās 54 pacienti ar likvora kultūrām, kurās tika izolēta *Acinetobacter*, 34 gadījumos (63 %) tas tika uzskatīts par klīniski nenozīmīgu (Chen et al., 2005(2)). *Acinetobacter* izolēšana no vairākiem cerebrospinalā šķidruma paraugiem kombinācijā ar tipiskām klīniskām un laboratorām bakteriālā meningīta pazīmēm ar lielāko varbūtību liecina par infekciju, nevis kontamināciju.

1.4.4. Citas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas

Acinetobacter var inficēt ķirurģiskās brūces un traumatiskās brūces, izraisot smagu mīksto audu infekciju, kas var progresēt līdz osteomielītam (Davis et al., 2005).

Acinetobacter izraisītas ķirurģiskās brūces infekcijas bieži ir saistītas ar protēzes materiāla klātbūtni (piem., locītavu protēze, asinsvadu protēze), kas brūces infekcijas gadījumā parasti prasa plašas audu ekscīzijas. *Acinetobacter* reti ir saistīta ar sabiedrībā vai slimnīcā iegūtām ādas infekcijām, t. sk. celulītu, folikulītu, ādas abscesu un nekrotizējošo fasciītu (Glew et al., 1977; Chiang et al., 2003; Ng et al., 2004; Bachmeyer et al., 2005; Adler et al., 2014; Sinha et al., 2014).

Urīnceļi viegli kolonizējas ar *Acinetobacter*, īpaši pastāvīga urīna katetra gadījumā, taču klīniskas infekcijas biežums ir mazs (Turnidge et al., 2002; Gaynes et al., 2005). Pārskatā par 5000 urīnceļu infekcijām intensīvās terapijas nodaļās Amerikas Savienotajās Valstīs tikai 1,6 % gadījumu to izraisīja *Acinetobacter*, turklāt 95 % no šīm infekcijām bija saistītas ar urīna katetru (Gaynes et al., 2005). Ja nav citu infekcijas simptomu, *Acinetobacter* izolācija urīnā uzskatāma par kolonizāciju.

Acinetobacter var izraisīt acu kolonizāciju vai infekciju. Kontaktlēcu lietotājiem ir novērota kolonizācija (Corrigan et al., 2001). Acu infekcija var izpausties kā radzenes čūla, endoftalmīts, periorbitāls celulīts un infekcija pēc aci penetrējošas traumas (Mark et al., 1983; Mahajan, 1984; Wang et al., 1998; Gopal et al., 2000; Miller, 2005; Mathews et al., 2005). Vienā pētījumā ar 750 radzenes čūlām *Acinetobacter* bija trešais biežākais infekcijas cēlonis,

kas veidoja 7 % gadījumu (Mahajan, 1984), turklāt lielākā daļa infekciju radās pēcoperācijas periodā, parasti pēc kataraktas operācijas.

Acinetobacter var izraisīt ar veselības aprūpi saistītu sinusītu pacientiem, kas ārstējas intensīvās terapijas nodaļā, pie tam mākslīgā plaušu ventilācija tam ir vissvarīgākais predisponējošais faktors (Bert et al., 1996; Pneumatikos et al., 2006). *Acinetobacter* sinusīts ir pneimonijas attīstības riska faktors, jo inficētie deguna blakusdobumi kalpo kā rezervuāri mikroba tālākai izplatībai dziļajos elpceļos (Bert et al., 1996).

Pacientiem, kuriem tiek veikta peritoneālā dialīze, ir aprakstīts *Acinetobacter* peritonīts, kura visbiežākās izpausmes ir sāpes vēderā un duļķains dializāts (Galvao et al., 1989; Valdez et al., 1991; Dandecha et al., 2002).

1.5. *Acinetobacter baumannii* infekcijas diagnoze

Acinetobacter infekcijas diagnozi nosaka pēc *Acinetobacter* augšanas no pacienta klīniskā parauga (asinis, urīns, likvors utt.) un ņemot vērā citas klīniskās pazīmes, kas liecina par konkrētās lokalizācijas infekciju. Tā kā *Acinetobacter* kolonizācija ir izplatīta, ārstēšana ir sarežģīta un potenciāli saistīta ar būtisku toksicitāti, ārkārtīgi svarīgi ir atšķirt kolonizāciju no infekcijas, jo ārstēt ir nepieciešams tikai infekciju. Piemēram, *Acinetobacter*, kas izolēts no mākslīgās plaušu ventilācijas pacienta krēpām, visticamāk, ir kolonizācija, nevis infekcija, it sevišķi, ja nav drudža, leikocitozes, palielinātas elpceļu sekrēcijas, nepieciešamības pēc papildu elpošanas atbalsta vai jaunām izmaiņām krūškurvja radioloģiskos izmeklējumos.

1.6. *Acinetobacter baumannii* antibakteriālā rezistence

Acinetobacter spēj veidot antibakteriālu rezistenci, izmantojot dažādus mehānismus, kā rezultātā ir izveidojušies pat celmi, kas ir rezistenti pret visiem komerciāli pieejamiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

1.6.1. Definīcijas

2011. gadā Eiropas un Amerikas Savienoto Valstu Slimību kontroles un profilakses centru (ECDC un CDC) kopīgā iniciatīvā tika ierosinātas īpašas definīcijas, lai raksturotu mikroorganismu rezistenci pret antibakteriāliem līdzekļiem, kas izraisa daudzas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas (Magiorakos et al., 2011).

Pamatojoties uz rezistences pakāpi pret antibakteriāliem līdzekļiem (skat. 1.1. tabulu), kas tiek lietoti *Acinetobacter* ierosinātu infekciju ārstēšanai, tika noteiktas šādas definīcijas:

- multirezistenta *A. baumannii* (*Multidrug-resistant* (MDR)): mikroorganisms nav jutīgs pret vismaz vienu līdzekli trīs vai vairāku antibakteriālo līdzekļu klasēs;

- ekstensīvi rezistenta *A. baumannii* (*Extensively drug-resistant* (XDR)): mikroorganisms nav jutīgs pret vismaz vienu līdzekli visās antibakteriālo līdzekļu klasēs, izņemot divas vai mazāk;
- panrezistenta *A. baumannii* (*Pandrug-resistant* (PDR)): mikroorganisms nav jutīgs pret visiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

1.1. tabula

***A. baumannii* izraisīto infekciju ārstēšanā lietojamās antibakteriālo līdzekļu klases un klašu līdzekļi**

Antibakteriālo līdzekļu klase	Antibakteriālais līdzeklis
Aminoglikozīdi	Gentamicīns
	Tobramicīns
	Amikacīns
	Netilmicīns
Pretpseidomonu karbapenēmi	Imipenēms
	Meropenēms
	Doripenēms
Pretpseidomonu fluorhinoloni	Ciprofloksacīns
	Levofloksacīns
Pretpseidomonu penicilīni ar beta-laktamāzes inhibitoriem	Piperacilīns/tazobaktāms
	Tikarcilīns/klavulānskābe
Paplašināta spektra cefalosporīni	Cefotaksims
	Ceftriaksons
	Ceftazidims
	Cefepims
Folātu inhibitors	Trimetoprimis/sulfametoksazols
Penicilīns ar beta-laktamāzes inhibitoru	Ampicilīns/sulbaktāms
Polimiksīni	Kolistīns
	Polimiksīns B
Tetraciklīni	Tetraciklīns
	Doksiciklīns
	Minociklīns

Pirms šīs iniciatīvas publikācijas terminam “multirezistents vai vairāku zāļu rezistence” nebija standarta definīcijas, kas aizvien daļēji izskaidro klīnisko pētījumu ievērojamo nevienādīgumu, novērtējot dažādos antibakteriālo līdzekļu rezistences datus *Acinetobacter* infekciju gadījumā.

1.6.2. Prevalence

Kopš 20. gadsimta astoņdesmitajiem gadiem mikroorganismu rezistenti celmi ir kļuvuši arvien biežāki ar veselības aprūpi saistītu infekciju ierosinātāji visā pasaulē (Tatman-Otkun et al., 2004; Gaynes et al., 2005; Rhomberg et al., 2006; Sunenshine et al., 2007; Zhu et al., 2016; Logan et al., 2019).

2009. gada ziņojumā par uzraudzības datiem no vairāk nekā 100 centriem visā pasaulē (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection; MYSTIC) 61 % *Acinetobacter* izolātu bija rezistenti pret ceftazidīmu un 67 % pret ciprofloksacīnu (Rhomberg et al., 2009).

Šie rezultāti ir ievērojami sliktāki nekā tie, kas publicēti iepriekš, 2007. gadā, no tās pašas ziņošanas sistēmas – kopīgi attiecīgi 34 un 40 % (Rhombert et al., 2006). Arī jutība pret karbapenēmiem un tobramicīnu šajā īsajā laika posmā ir ievērojami samazinājusies – 92 % pret 59 % tobramicīna gadījumā un 86–92 % pret 46–52 % karbapenēmu gadījumā.

Arī citi pētījumi ir parādījuši jaunus pret karbapenēmiem rezistentus celmus visā pasaulē. Dažās valstīs ir ārkārtīgi augsts karbapenēmu rezistences līmenis (Manikal et al., 2000; Pournaras et al., 2006; Playford et al., 2007; Giske et al., 2007; Higgins et al., 2010; Jean et al., 2011). Piemēram, 51 *A. baumannii* celms jeb visi, kas 2017. gadā izolēti no Itālijas terciārās aprūpes slimnīcas intensīvās terapijas nodaļas pacientiem, bija rezistenti pret karbapenēmiem, rezistence bija saistāma ar bla OXA-23 un bla OXA-24/40 gēniem (Sacco et al., 2021).

Arābu līgas valstīs ziņotā karbapenēmu rezistences izplatība *A. baumannii* izolātiem arī ir augsta un svārstās no 36 līdz 100 % (Moghnieh et al., 2018). Dažās no šīm valstīm galvenais *Acinetobacter* sugu rezistences mehānisms ir OXA-23 laktamāžu ražošana (Kanj et al., 2018).

Trešās paaudzes cefalosporīnu, aztreonāma un imipenēma intensīva lietošana ir veicinājusi karbapenēmu rezistences problēmu (Manikal et al., 2000; Corbella et al., 2000).

Lai gan polimiksīniem, piemēram, kolistīnam, parasti ir laba *in vitro* aktivitāte pret *Acinetobacter* (Linden et al., 2006; Horton et al., 1982), tomēr ir novērota rezistence arī pret šīs klases antibakteriāliem līdzekļiem (Halstead et al., 2007; Qureshi et al., 2015).

Pieaugošā *A. baumannii* rezistences izplatība ir nopietni ietekmējusi slimnīcās iegūto infekciju epidemioloģiju.

1.6.3. Riska faktori

Neatkarīgi riska faktori ar rezistentu *Acinetobacter* celmu kolonizācijai vai infekcijai ir šādi (Tacconelli et al., 2008; Dizbay et al., 2010; Vitkauskiene et al., 2013; Karruli et al., 2021):

- iepriekšēja kolonizācija ar meticilīna rezistentu *Staphylococcus aureus*;
- iepriekšēja beta-laktāma antibakteriālo līdzekļu, īpaši karbapenēmu, lietošana;
- iepriekšēja fluorhinolonu lietošana;
- ilgstoša atrašanās guļus stāvoklī;
- pašreizējā vai iepriekšējā atrašanās intensīvās terapijas nodaļā;
- centrālā venozā katetra klātbūtne;
- neseno veikta ķirurģiska operācija;
- mākslīgā plaušu ventilācija;
- hemodialīze;
- ļaundabīgs audzējs;
- glikokortikoīdu terapija.

1.6.4. Antibakteriālo līdzekļu rezistences mehānismi

Cilvēcei vēsturiski bijusi ilgstoša cīņa ar mikroorganismiem, jo īpaši ar baktērijām, kas izraisa ievērojami plašu saslimstību un augstu mirstību dažādās populācijās visā pasaulē.

20. gs. 40. gadu sākumā sākās “antibiotiku ēra”. Tika izgudrots penicilīns, kuru plaši lietoja pret daudzām infekcijas slimībām. Tomēr, pārmērīgi lietojot penicilīnu, tā efektivitāte ir samazinājusies, jo baktērijas sāka attīstīt dažādus rezistences mehānismus.

Epidemioloģiskie pētījumi ir parādījuši tiešu saistību starp antibakteriālo līdzekļu patēriņu un rezistentu baktēriju celmu rašanos un izplatīšanos (Ventola et al., 2015).

Mikroorganismu rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem ir definēta kā mikroorganismu spēja izdzīvot un turpināt vairoties antibakteriālo līdzekļu klātbūtnē.

Antibakteriālo līdzekļu rezistences mehānismus var iedalīt:

- Iedzimtā rezistence: dažām specifiskām baktēriju ģintīm/sugām ir unikālas strukturālas/funkcionālas īpašības, kas nodrošina rezistenci pret noteiktiem antibakteriāliem līdzekļiem. Šīm baktērijām parasti nav mērķa vietas, uz kuru darbojas konkrētie līdzekļi, tāpēc tie kļūst neefektīvi. Piemēram, šūnu sienas trūkums *Mycoplasma spp.* padara tās rezistentas pret beta-laktāma antibakteriāliem līdzekļiem un glikopeptīdiem. Iedzimtā rezistence var būt arī saistīta ar baktēriju membrānu caurlaidības izmaiņām, izplūdes sūkņiem (piemēram, *E. coli* AcrAB/TolC izplūdes sūknis), kā arī degradējošo enzīmu konstitutīvu ražošanu (piemēram, *E. coli* AmpC beta-laktamāze).

Darbs veikts no 2015. gada līdz 2018. gadam, kad tika lietots termins “iedzimtā rezistence”. Kopš 2022. gada ir rekomendēts šo terminu aizstāt ar terminiem “sagaidāmi jutīgs fenotips” un “sagaidāmi rezistents fenotips”. Lai sugu iekļautu “sagaidāmi rezistentā fenotipā”, 90 vai vairāk procentu mikroorganisma sugas ir jābūt rezistentai pret antimikrobiālo līdzekli (piem., *K. pneumoniae* rezistence pret ampicilīnu). Lai sugu iekļautu “sagaidāmi jutīgā fenotipā”, mikroorganismam jābūt jutīgam pret attiecīgo antimikrobiālo līdzekli un ļoti lielai daļai (99 %) izolātu ir jābūt bez iegūtās rezistences pret attiecīgo antimikrobiālo līdzekli (piemēram, *S. pyogenes* jutība pret benzilpenicilīnu) (EUCAST, 2023).

- Iegūtā rezistence: dabiski jutīgās baktērijas var iegūt rezistenci pret antibakteriāliem līdzekļiem, pret kuriem tie bija jutīgi. Tas notiek, saņemot ģenētiskos kodus no citiem baktēriju celmiem un sugām. Šis rezistences veids parādījās tikai pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas sākšanas klīniskajā praksē (Abushaheena et al., 2020). Iegūtos rezistences mehānismus parasti iegūst ar horizontālu gēnu pārnesi. Šie mehānismi rada nopietnākus draudus cilvēku veselībai, jo mainās rezistences noteicošā faktora konteksts no hromosomu uz plazmīdu mediētu, kā rezultātā tiek pastiprināta to ekspresija un izplatīšanās. Šādas parādības piemērs ir hromosomu beta-laktamāzes ampC gēna mobilizācija plazmīdā, kas rezultējas ar to izplatīšanos visā

pasaulē. Ģenētiskā materiāla iegūšana, kas nodrošina rezistenci, ir iespējama, izmantojot visus galvenos ģenētiskos rekombinācijas ceļus, ar kuru palīdzību baktērijas var iegūt ekstrahromosomālo ģenētisko materiālu: transformāciju, transdukciju un konjugāciju rezultātā (visus kopā sauc par horizontālo gēnu pārnesi), turklāt baktērijām var notikt spontānās hromosomālas mutācijas baktēriju genomā. Konjugācijas mehānisms ir raksturīgs gramnegatīvajām baktērijām, un to nodrošina mobilie ģenētiskie elementi, transpozoni un plazmīdas. Mobilie ģenētiskie elementi, kas satur rezistences gēnus, galvenokārt kodē plazmīdu mediētās beta-laktamāzes, aminoglikozīdus modificējošos enzīmus vai arī neenzimātiskus mehānismus.

Ir četri galvenie iegūtās antibakteriālās rezistences mehānismi (skat. 1.1. attēlu):

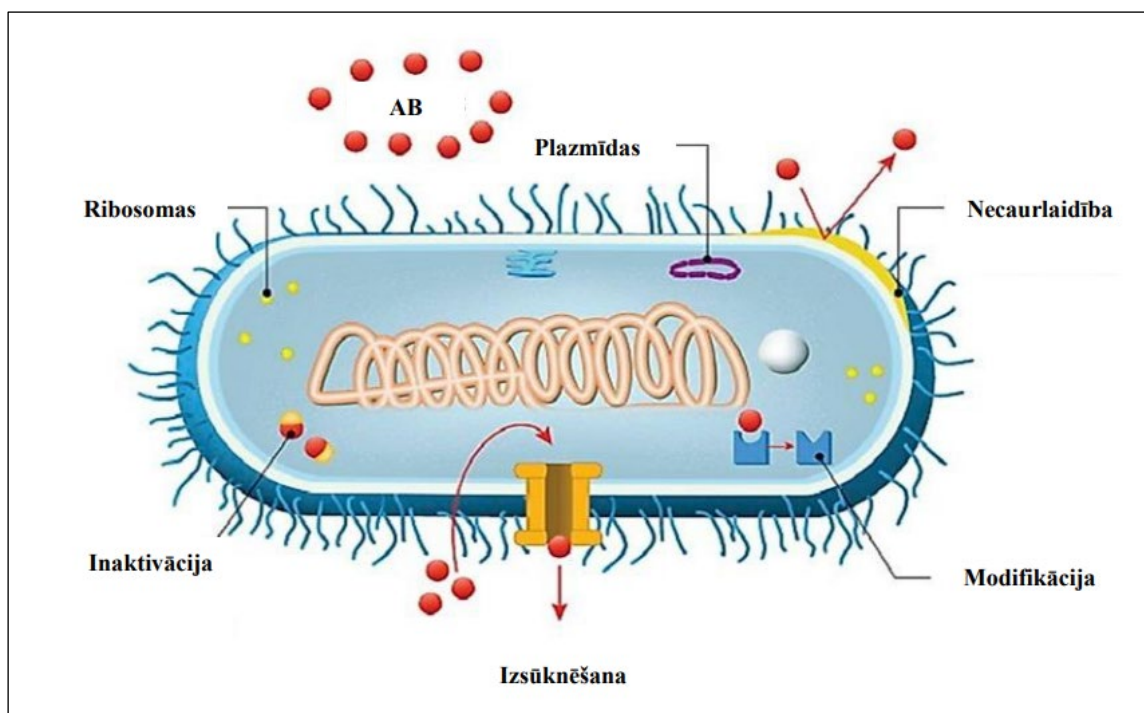
1. “Mērķa” vietas **modifikācija**. Tiek mainīta mikroorganisma struktūra – “mērķa” vieta (piemēram, receptors), pie kuras piestiprinās antibakteriālais līdzeklis. Mērķa vietas modifikācija ir viens no izplatītākajiem antibakteriālās rezistences mehānismiem baktērijās, kas ietekmē gandrīz visas antimikrobiālo līdzekļu grupas. Šīs mērķa izmaiņas var ietvert punktveidu mutācijas gēnos, kas kodē mērķa vietu; saistīšanās vietas fermentatīvās izmaiņas (piemēram, metilgrupu pievienošana) un/vai sākotnējā mērķa aizstāšanu. Neatkarīgi no izmaiņu veida gala efekts vienmēr ir vienāds – samazinās antibakteriālā līdzekļa afinitāte pret mērķa vietu.

2. Samazināta citoplazmatiskās membrānas caurlaidība vai **necaurlaidība**. Šis mehānisms ir īpaši svarīgs gramnegatīvām baktērijām, jo antibakteriālo līdzekļu mērķi atrodas baktēriju ārējā membrānā. Membrānas caurlaidības izmaiņas īpaši ietekmē hidrofilās molekulas, piemēram, beta-laktāma antibakteriālos līdzekļus, tetraciklīnus un dažus fluorhinolonus, jo tās bieži izmanto difūzijas kanālus (kas pazīstami kā porīni), lai šķērsotu citoplazmatiskās membrānas barjeru. *Pseudomonas spp.* un *A. baumannii* iedzimto zemo jutību pret beta-laktāmiem (salīdzinājumā ar *Enterobacterales* kārtas baktērijām) var vismaz daļēji izskaidrot ar samazinātu porīnu skaitu un/vai atšķirīgu porīnu ekspresiju. Ir divi galvenie veidi, kā porīna izmaiņas var samazināt antibakteriālo līdzekļu iedarbību: porīnu skaita samazināšanās un mutācijas, kas maina porīna kanāla selektivitāti. Ir zināms, ka *Enterobacterales* kārtas pārstāvji kļūst rezistenti, ja samazinās porīnu skaits (un dažkārt tiek pilnībā pārtraukta noteiktu porīnu ražošana) (Reygaert et al., 2018).

3. Izplūdes sūkņi vai **izsūkņēšana**. Citoplazmatiskās membrānas olbaltumvielas, kas izvada no šūnas antibakteriālos līdzekļus un saglabā to zemo intracelulāro koncentrāciju, sauc par izplūdes sūkņiem. Šis rezistences mehānisms ietekmē plašu antibakteriālo līdzekļu klāstu, tostarp proteīnu sintēzes inhibitorus, fluorhinolonus, beta-laktāmu antibakteriālos līdzekļus, karbapenēmus un polimiksīnus. Izplūdes sūkņi var būt antibakteriālo līdzekļu specifiski, bet

lielākā daļa no tiem ir daudzu līdzekļu transportētāji, kas spēj izvadīt plašu antibakteriālo līdzekļu klāstu – makrolīdus, tetraciklīnus un fluohinolonus, veicinot rezistentu mikroorganismu veidošanos.

4. Antibakteriālo līdzekļu **inaktivācija**. Ir trīs galvenie enzīmi, kas inaktivē vai modificē antibakteriālos līdzekļus: beta-laktamāzes, aminoglikozīdus modificējošie enzīmi un hloramfenikola acetiltransferāzes (Munita et al., 2016).



1.1. attēls. **Biežākie iegūtās antibakteriālās rezistences mehānismi**

(latviski modificēts attēls, iegūts no <https://www.worldatlas.com/articles/what-is-antimicrobial-resistance.html> [sk. 02.08.2024.])

2017. gada PVO prioritāro rezistentu baktēriju sarakstā kritiski svarīgāko prioritātes grupu veido gramnegatīvās baktērijas: pret trešās paaudzes cefalosporīniem un pret karbapenēmiem rezistentas *Enterobacterales*, pret karbapenēmiem rezistentas *A. baumannii* un pret karbapenēmiem rezistentas *Pseudomonas aeruginosa* (WHO, 2017). Pēc ECDC datiem, 2020. gadā ES / EEZ populācijā vidēja rezistence pret trešās paaudzes cefalosporīniem *Klebsiella pneumoniae* gadījumā ir 34 %, *Pseudomonas aeruginosa* rezistence pret karbapenēmiem gadījumā 18 % un *Acinetobacter spp.* 28 % (ECDC, 2022).

Multirezistences veidošanās vairākās patogēnās baktērijās ir kļuvusi par nozīmīgu sabiedrības veselības apdraudējumu, jo šo baktēriju izraisītu infekciju gadījumos bieži nav pieejami efektīvi antibakteriālie līdzekļi. Rezistentu baktēriju infekcijas var veicināt neadekvātu vai novēlotu antibakteriālo terapiju, un tās ir saistītas ar sliktākiem slimības

iznākumiem. Piemēram, neitropēnijas pacientiem tiek novērota palielināta rezistence pret karbapenēmiem, galvenokārt *Pseudomonas spp.* izraisīto infekciju gadījumos, turklāt mirstības rādītāji (galvenokārt tiem, kuriem ir ļaundabīgi hematoloģiski audzēji un noteikta karbapenēmu rezistence) svārstās no 33,3 % līdz 71,4 % asinsrites infekciju gadījumos (Bassetti et al., 2021).

Gramnegatīvo baktēriju rezistence ir izplatījusies visā pasaulē, izmantojot dažādus mehānismus, no kuriem svarīgākie ir AmpC enzīmi, ESBL un karbapenemāzes (Bassetti et al., 2021). Mobilajos ģenētiskos elementos var būt lokalizēti dažādi gēni, t. sk. vairāki rezistences gēni, kas veicina multirezistentu baktēriju veidošanos. Tās var izplatīties gan sugas robežās, gan starp sugām. ESBL un karbapenemāzi kodējošās plazmīdās bieži ir rezistences noteicēji pret citām antibakteriālo līdzekļu klasēm, tostarp aminoglikozīdiem (aminoglikozīdus modificējošiem enzīmiem vai 16S rRNS metilāzes) un fluorhinoloniem (Qnr, AAC(6')-Ib-cr vai izplūdes sūkņiem), kas veicina multirezistences izplatīšanos *Enterobacterales* kārtas baktērijām. Nefermentējošām gramnegatīvām baktērijām, piemēram, *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii* un *Stenotrophomonas maltophilia*, multirezistence var parādīties pēc spontānās hromosomu mutāciju rašanās, kas var izraisīt iedzimto beta-laktamāžu pārprodukciju, izplūdes sūkņu hiperekspresiju un membrānas caurlaidības izmaiņas. *Pseudomonas aeruginosa* un *A. baumannii* ir spēja iegūt mobilos ģenētiskos elementus. Piemēram, *Pseudomonas aeruginosa* multirezistence parasti attīstās vairāku sarežģītu rezistences mehānismu mijiedarbības rezultātā, kas iekļauj samazināto ārējās membrānas porīnu (OprD) ekspresiju, AmpC enzīmu hiperprodukciju, izplūdes sūkņu hiperekspresiju un mutācijas PBP mērķos.

Acinetobacter sugas spēj uzkrāt vairākus antibakteriālās rezistences gēnus, izraisot vairāku MDR vai XDR celmu attīstību (Hsueh et al., 2002; Paterson, 2006). *Acinetobacter* rezistences mehānismi ietver beta-laktamāzes, izmaiņas šūnu sienīņu kanālos (porīnus) un izplūdes (*efflux*) sūkņus. AmpC beta-laktamāzes ir hromosomu kodētas cefalosporināzes, kas raksturīgas visām *A. baumannii*. Parasti šādām beta-laktamāzēm ir zems ekspresijas līmenis, kas neizraisa klīniski ievērojamu rezistenci. Visvairāk satraucošais klīniskās rezistences mehānisms ir *Acinetobacter* serīna un metalo-beta-laktamāžu iegūšana, kas nodrošina rezistenci pret karbapenēmiem (Bonomo et al., 2006).

A. baumannii porīnu kanāli ir slikti raksturoti. Zināms, ka samazināta baktēriju porīna proteīnu ekspresija vai mutācijas var kavēt beta-laktāma antibakteriālo līdzekļu iekļūšanu periplazmatiskajā telpā, rezultātā izraisot rezistenci. Baktēriju izplūdes sūkņu pārmērīga ekspresija var samazināt beta-laktāma antibakteriālo līdzekļu koncentrāciju periplazmatiskajā telpā. Izplūdes sūkņi var izvadīt beta-laktāma antibakteriālos līdzekļus, kā arī hinolonus, tetraciklīnus, hloramfenikolu un tigeclīnu (Peleg et al., 2007). *A. baumannii* var kļūt

rezistenta pret hinoloniem, radot mutācijas gēnos *gyrA* un *parC*, kā arī var kļūt rezistenta pret aminoglikozīdiem, ekspresējot aminoglikozīdus modificējošos enzīmus (Bonomo et al., 2006). *Acinetobacter* rezistences mehānisms pret kolistīnu varbūt ir saistīts ar mutāciju gēnos, kas kodē *PmrA* un *B* proteīnus, bet papildu regulējošie faktori vēl ir jānosaka (Adams et al., 2009).

Gramnegatīvo baktēriju rezistences problēmas risināšanai nepieciešama gan infekciju profilakse, gan atbilstoša ārstēšana. Lai gan visā pasaulē ir bijušas iniciatīvas jaunu zāļu izstrādei pret multirezistentiem gramnegatīviem patogēniem, pēdējā desmitgadē nav panākts liels progress. Ārsti lielā mērā spiesti paļauties uz vecām antibakteriālo līdzekļu kombinācijām. Daudzsološi sasniegumi ir saistīti ar jauniem beta-laktamāzes inhibitoriem, piemēram, avibaktāmu, vaborbaktāmu un relebaktāmu, kas tika veidoti kombinācijā ar veciem preparātiem – cefalosporīniem un karbapenēmiem. Lai gan šie antibakteriālie līdzekļi efektīvi cīnās pret multirezistentiem patogēniem, joprojām ir nepieciešams izstrādāt jaunas zāles un metodes rezistences apkarošanai. Pagaidām šķiet, ka labākais uzbrukums ir laba aizsardzība (Morris et al., 2020).

1.7. *Acinetobacter baumannii* infekcijas antibakteriālās ārstēšanas vispārējā pieeja

Acinetobacter empīriskā terapija jāizvēlas, pamatojoties uz vietējiem rezistences datiem. Parasti pirmās izvēles līdzeklis ir plaša spektra cefalosporīni, beta-laktāma / beta-laktamāzes inhibitora kombinācijas vai karbapenēmi. Šo līdzekļu kombināciju lietošana var būt attaisnojama, ja vietējās rezistences līmenis pret izvēlēto antibakteriālo klasi ir augsts (virs 10–15 %). Ja rezistences līmenis pret izvēlēto antibakteriālo līdzekli ir zems (zem 10–15 %), piemērotāka ir monoterapija, jo nav datu, kas skaidri pierādītu, ka kombinētā terapija uzlabo rezultātus, izmantojot sinerģisku efektu. Tomēr, ja rezistences rādītāji ir augstāki, pieļaujams ir kombinēt kādu no iepriekš minētajiem līdzekļiem ar pretpseidomonu fluorhinolonu, aminoglikozīdu vai kolistīnu. Lai gan nav skaidru klīnisku datu, kas apstiprinātu šo praksi attiecībā uz *Acinetobacter* infekcijām, daudzi eksperti dod priekšroku empīriskai kombinētai terapijai nopietnu infekciju gadījumā, ja pastāv aizdomas par *Acinetobacter* vai citu potenciāli rezistentu gramnegatīvu organismu izraisītu infekciju, jo, uzsākot neatbilstošu empīrisku terapiju, palielinās mirstība.

Nozīmīgs riska faktors infekcijas attīstībā, kuru izraisa rezistenti mikroorganismi, t. sk. *A. baumannii*, ir neatbilstoša antibakteriālo līdzekļu lietošana, līdz ar to stratēģiski nozīmīga prioritāte cīņā pret antimikrobiālo rezistenci ir izvairīties no antibakteriālo līdzekļu lietošanas situācijās, kurās tie nav indicēti, tostarp mikroorganisma kolonizācijas apstākļos (Kollef et al., 2011).

Izvēloties empīrisko terapiju, jāņem vērā arī iepriekšēja kolonizācija un/vai infekcija ar *Acinetobacter*, un tādā gadījumā jāizvēlas empīrisks līdzeklis, lai tas būtu efektīvs pret iepriekšējo izolātu un jāņem vērā arī nesen lietotie antibakteriālie līdzekļi.

Kad ir pieejami antibakteriālās jutības dati, tad var izvēlēties terapiju, kas būtu piemērotākā konkrētās lokalizācijas infekcijai, un atsevišķos gadījumos apsvērt papildu ievades veidus, proti, inhalāciju veidā pneimonijas gadījumā vai intratekāli meningīta gadījumā.

Acinetobacter, kas ir jutīga pret pirmās rindas līdzekļiem, kā monoterapiju var izvēlēties kādu no beta-laktāma vai karbapenēmu antibakteriāliem līdzekļiem. Ieteicams izvēlēties līdzekli ar šaurāko iedarbības spektru. Lietojot jebkuru no šiem līdzekļiem, terapijas laikā pastāv rezistences rašanās risks. Tomēr nav datu, kas pierādītu, ka otra līdzekļa pievienošana ierobežo šo risku. Centrālās nervu sistēmas *Acinetobacter* infekciju gadījumos variablā antibakteriālo līdzekļu iekļūšana cerebrospinalajā šķidrumā ierobežo to izvēli.

Acinetobacter, kas ir rezistenta pret pirmās rindas līdzekļiem, infekcijas ārstēšanas iespējas diemžēl aprobežojas ar polimiksīniem un tigeciklīnu. Parasti lieto polimiksīnus, jo ar tiem ir uzkrāta vislielākā klīniskā pieredze rezistentu *Acinetobacter* infekciju ārstēšanā. Savukārt tigeciklīns var nesasniegt atbilstošu terapeitisku līmeni serumā, urīnceļos vai centrālajā nervu sistēmā (Benifla et al., 2004; Jacoby et al., 2005).

***Acinetobacter baumannii* infekcijas antibakteriālās ārstēšanas pieeja Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā**

Kopš 2010. gada RAKUS periodiski tiek izdotas rekomendācijas antimikrobiālai ārstēšanai un profilaksei, kuras regulāri tiek atjaunotas, balstoties uz dažādiem aspektiem, t. sk. vietējiem antibakteriālās rezistences datiem. Šobrīd aktuāls ir 2020. gadā veidotais 4. izdevums (Liepiņš, Lejnīks, 2020). Ar šo izdevumu autori vēlas parādīt, ka antimikrobiālā terapija un tās principi nav sastinguši, tie nemitīgi mainās un attīstās. Racionālas antimikrobiālās terapijas principi ir tikai palielinājuši aktualitāti, jo mirstība no antimikrobiālās rezistences 2050. gadā tiek lēsta daudz lielāka nekā no onkoloģiskām slimībām (WHO, 2014). Antimikrobiālā terapija ir viena no būtiskākām medikamentozām ārstēšanas metodēm. Ar pareizi un laikus izvēlētu un precīzi lietotu medikamentu ir iespējams izārstēt daudzas mikroorganismu izraisītas slimības vai arī neļaut akūtai slimībai pāriet hroniskā formā. Pēdējos gados strauji attīstās antimikrobiālā rezistence, kuras ārstēšanai būtu nepieciešams arvien jauni antibakteriālie līdzekļi, bet to ienākšana praksē nemaz tik strauji nenotiek. Antibakteriālos līdzekļus, biežāk vai retāk, lieto gandrīz visi specialitāšu ārsti, bet to pareiza lietošana ne vienmēr ir vienkārša un viegla. RAKUS dati par antimikrobiālo līdzekļu lietošanu liecina, ka pēdējos gados ir vērojama tendence palielināties slimnīcas pacientu īpatsvaram, kuri saņem šos līdzekļus. Autori norāda, ka 2015. gadā līdz 20 % pacientu antibakteriālos līdzekļus saņēma bez pamatotām indikācijām

un biežākās kļūdas bija vīrusinfekciju ārstēšana; ilgstoša ķirurģiskā antibakteriālā profilakse; asimptomātisku bakteriūriju ārstēšana; ar veselības aprūpi saistītu infekciju profilakse ar antibakteriāliem līdzekļiem. Zināmā mērā pateicoties kolēģu izpratnei par antimikrobiālo rezistenci un arī autoru rekomendācijām, pēdējo gadu laikā pacientu īpatsvars, kas saņēmuši antimikrobiālos līdzekļus bez pamatotām indikācijām, ir mazinājies uz pusi. Autori akcentē mikrobioloģijas laboratoriju lomu. Bez mikrobioloģisko izmeklējumu un antimikrobiālās jutības rezultātiem mūsdienās ir ļoti grūti ordinēt mērķtiecīgu terapiju. Bez šiem datiem terapija bieži vien līdzinās “zīlēšanai”, vēl jo vairāk grūta ir empīriskā terapija pacientiem ar rezistentu mikroorganismu riska faktoriem.

RAKUS antibakteriālās ārstēšanas rekomendācijās ir pievērsta uzmanība dažādas lokalizācijas un rezistences *A. baumannii* infekcijas ārstēšanai, bet nav noteikti tās riska faktori, skrīninga veikšana vai antibakteriālā ārstēšana/profilakse smagas neitropēnijas gadījumā vai profilakse pirms ķirurģiskām operācijām.

RAKUS rezistentu *A. baumannii* izraisītu infekciju ārstēšanai pamatā tiek lietots kolistīns, retāk amikacīns. Minēto antibakteriālo līdzekļu izvēle ir saistīta ar slimnīcas antibakteriālās jutības datiem par *A. baumannii*.

1.8. *Acinetobacter baumannii* antibakteriālās pārvaldības programma un infekcijas kontrole

Antibakteriālo līdzekļu pārvaldības programma ir stratēģiska pieeja, lai optimizētu antibakteriālo līdzekļu lietošanu un uzlabotu pacientu veselības aprūpi. Šīs programmas galvenais mērķis ir samazināt antibakteriālās rezistences izplatību, uzlabot pacientu ārstēšanas iznākumus un samazināt nevēlamas blakusparādības un ārstēšanas izmaksas (WHO Regional Office for Europe, 2021).

Galvenie antibakteriālo līdzekļu pārvaldības programmas komponenti:

- izglītība un apmācība par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu un antibakteriālās rezistences risku;
- pacientu izglītošana, informējot pacientus par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu un pašārstēšanās riskiem;
- vadlīniju un protokolu izstrāde par antibakteriālo līdzekļu izvēli, devām, to pielāgošanu un ārstēšanas ilgumu;
- ievērot infekcijas kontroles pasākumus, nodrošinot higiēnas un sterilizācijas standartus (roku higiēna, pacientu izolācija u.tml.);
- antibakteriālo līdzekļu lietošanas uzraudzība: sistemātiski sekot līdzi antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanai un lietošanai, lai identificētu pārmērīgas vai neatbilstošas

lietošanas gadījumus, un sniegt atgriezenisko saiti un uzlabojumu ieteikumus ārstiem;

- antibakteriālās rezistences uzraudzība: regulāri pārbaudīt un sekot infekcijas izraisītāju jutībai pret antibakteriāliem līdzekļiem;
- rezistences datu analīze: analizēt rezistences tendences un attiecīgi pielāgot ārstēšanas stratēģijas;
- multidisciplināra pieeja: komandas darbs, iesaistot dažādu specialitāšu veselības aprūpes speciālistus (ārstus, farmaceitus, mikrobiologus, infektologus utt.), lai izstrādātu un ieviestu pārvaldības stratēģijas;
- regulāras sanāksmes un apspriedes, lai nodrošinātu regulāru informācijas apmaiņu un koordināciju starp komandas locekļiem;
- jaunu antibakteriālo līdzekļu izpēte un izstrāde, atbalstot pētījumus un nodrošinot, ka jauni antibakteriālie līdzekļi tiek lietoti pārdomāti un atbilstoši;
- politikas un regulas: valsts un starptautisko vadlīniju ievērošana, sekot PVO un citu veselības organizāciju vadlīnijām un ieteikumiem, vietējo politiku izstrāde.

Antibakteriālo līdzekļu pārvaldības programma ir būtiska, lai nodrošinātu ilgstošu antibakteriālo līdzekļu efektivitāti un novērstu rezistences izplatīšanos, tādējādi uzlabojot sabiedrības veselību kopumā. Racionāla un pārdomāta antibakteriālo līdzekļu lietošana var samazināt selektīvo spiedienu.

Ļoti svarīga loma ir roku higiēnas ievērošanai (WHO, 2023) un citiem piesardzības pasākumiem saskarē ar pacientiem, kuriem ir epidemioloģiski nozīmīgi un/vai rezistenti mikroorganismi, izvairīties no nevajadzīgas hospitalizācijas un nevajadzīgu invazīvu manipulāciju veikšanas. Minētie pasākumi ir nepieciešami, lai novērstu infekciju un rezistentu mikroorganismu izplatīšanos. Atbilstoša un standartizēta pieeja vides tīrīšanai un dezinfekcijai ir papildu pasākums, lai ierobežotu rezistentu mikroorganismu izplatību. Dezinfekcija ir ļoti svarīga, jo *Acinetobacter* spēj izdzīvot uz intaktām virsmām un piesārņot citas virsmas, kas ar to saskaras (Wendt et al., 1997).

Rezistentas *Acinetobacter* infekciju kontroles mērķis ir agrīna tās atpazīšana, agresīva izplatības kontrole un endēmisku celmu veidošanās novēršana. Infekciju kontrole ir visveiksmīgākā, ja infekcijas avots tiek identificēts un novērsts (Villegas et al., 2003; Fournier et al., 2006). Ja infekcijas avots nav identificēts un nav arī zināms vides rezervuārs, tad infekciju kontrole ir atkarīga no aktīvās uzraudzības, konstatēto kontaktu izolācijas, striktas roku higiēnas ievērošanas un dažādo invazīvo ierīču aseptiskas aprūpes (Villegas et al., 2003; Urban et al., 2003).

Viena no būtiskām infekciju kontroles metodēm ir savlaicīga infekcijas avota atklāšana, t. sk. multirezistentu mikroorganismu nēsātājus. To veic ar mikrobioloģiskā skrīninga palīdzību,

ņemot iztriepes un identificējot mikroorganismus. Ir pieejami variabli dati par optimālu skrīninga ņemšanas vietu iespējami objektīvākam rezultātam atkārtotas parauga ņemšanas gadījumā, turklāt maksimāli izslēdzot parauga kontamināciju. Izraēlas pētījumā (Marchaim et al., 2007) primārais klīniskais paraugs bija multirezistentās *A. baumannii* izdalīšana no endotraheālā aspirāta, brūces, urīna, intravaskulārā katetra vai asinīm, bet atkārtoti iegūtais mikroorganisma paraugs tika iegūts no deguna (abpusēji no nāsīm), rīkles, ādas (paduses, elkoņu ieloku virsmas, cirkšņiem) vai no taisnās zarnas, bez tam papildus, ja pastāvēja iespējamība, no brūces un no endotraheālās aspirācijas materiāla, ja pacients tika intubēts. Minētajos apstākļos gandrīz pusē gadījumu pacientiem ar relatīvi nesenu (mazāk nekā 10 dienas) multirezistentās *A. baumannii* infekciju atkārtoti tā netika izdalīta. Šajā situācijā ir divi pretēji secinājumi: vai nu primārais materiāls bija kontaminēts, vai arī nepareizi izvēlēta skrīninga vieta. Darba pamatjautājums – cik ilgi pacients var būt kolonizēts ar šo mikroorganismu – ir diezgan lielā pretrunā ar *Acinetobacter* dzīvotspēju (Seifert et al., 1993; Garnacho-Montero et al., 2010). Marchaim et al. atzīmē, ka kultūru jutīgums ir zems pat tad, ja paraugi tiek ņemti no sešām dažādām ķermeņa vietām un izmantotā metodika nav optimāla, lai noteiktu rezistentā *A. baumannii* nēsāšanu, tomēr pētnieki secina, ka personu īpatsvars ar iepriekšēju rezistentas *A. baumannii* izolāciju, kas ilgstoši paliek nēsātāji, ir būtiska un šie dati ir jāņem vērā, izstrādājot infekciju kontroles pasākumus, lai ierobežotu rezistentu *A. baumannii* izplatību (Marchaim et al., 2007).

Citā pētījumā (Doi et al., 2011) centās noteikt, vai sterilu sūkļu izmantošana lielu ādas laukumu paraugu ņemšanai uzlabos *A. baumannii* kolonizācijas noteikšanas jutīgumu. Minētajā pētījumā piedalījās četrdesmit seši pacienti, par kuriem zināms, ka tie ir kolonizēti ar *A. baumannii* un viņiem šī mikroorganisma kultūra ir noteikta ar rezistenci pret vairāk nekā divām antibakteriālo līdzekļu klasēm. Skrīninga ņemšanai tika izmantotas divas metodes. Pirmā metode ietvēra tradicionālāku parauga ņemšanu, proti, ar atsevišķiem tamponiem materiāls bakterioloģiskai izmeklēšanai tika ņemts no pieres, nāsīm, vaigu gļotādas, padusēm, elkoņu ieloku virsmām, cirkšņiem un pirkstiem, bet otrā metode ietvēra parauga ņemšanu ar atsevišķiem steriliem sūkļiem no pieres, augšdelmiem un augšstilbiem. Rezultāta sterilo sūkļu metodes jutība bija robežās no 69,6 līdz 82,6 % atsevišķām vietām, bet no 21,7 līdz 52,2 % ar tradicionālo iztriepes metodi. Galvenā metožu atšķirība bija apstākļi, ka ar sūkli varēja paņemt paraugu no lielākas virsmas. Sūkļa un tradicionālās iztriepes ņemšanas vietas ar vislabāko jutību attiecīgi bija augšstilbu virsma (sterila sūkļa metodei) un vaigu gļotāda (tradicionālai iztriepei) – 82,6 % pret 52,2 %. Augšdelma un augšstilba kombinētā jutība ar sūkļa metodi bija 89,1 %. Aprakstītā skrīninga metode, izmantojot sterilus sūkļus, ir viegli izpildāma un sasniedz

augstu jutību *A. baumannii* kolonizācijas noteikšanai, turklāt tās lietošana praksē cilvēkiem neizraisīja nepatīkamas emocijas, veicot iztriepes no deguna, rīkles un taisnās zarnas.

Cits svarīgs infekciju kontroles pasākums ir pacienta izolācija, ja viņš ir multirezistenta vai epidemioloģiski bīstama mikroorganisma slimnieks vai nēsātājs (WHO, 2022(1)).

A. baumannii gadījumā minimāli ir nepieciešami kontakta tipa (WHO, 2022(1)) piesardzības pasākumi. Tas attiecas arī uz pacientiem ar jebkuras ķermeņa vietas kolonizāciju/infekciju ar multirezistentām baktērijām (metecilīna rezistents *Staphylococcus aureus*, vankomicīna rezistenti enterokoki, rezistenti gramnegatīvi mikroorganismi, tostarp rezistenta *Acinetobacter baumannii*), ar zarnu infekcijām (norovīruss, *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli* O157:H7), ar vīrusu infekcijām (*herpes simplex*, *varicella zoster*, respiratori sincitiālais vīruss, paragripa, enterovīruss, rinovīruss, daži koronavīrusi (piemēram, SARS-CoV-2, MERS-CoV)), ar kašķi, ar impetigo, ar drenētu abscesu vai izgulējumu čūlu (īpaši *Staphylococcus aureus* un A grupas *Streptococcus* ģenēzes). Šajos gadījumos ir nepieciešami šādi piesardzības pasākumi, kas tiek definēti kā kontakta tipa izolācija:

- vēlama atsevišķa palāta (ja nepieciešams, atļauta kohortēšana);
- ieejot palātā, obligāti jālieto cimdi, kas jāmaina pēc saskares ar kontaminētiem atdalījumiem;
- vienreizlietojams priekšauts vai halāts (labāk ūdensnecaurlaidīgs) ir nepieciešams, ja apģērbs var nonākt saskarē ar pacientu vai apkārtējās vides virsmām vai ja pacientam ir caureja;
- samazināt vides piesārņojuma risku pacienta transportēšanas laikā (piemēram, transportējot pacientu, viņam var lietot halātu);
- ja iespējams, nekritiski priekšmeti ir jāparedz lietošanai vienam pacientam.

Latvijā infekciju kontroles pasākumiem ir likumisks spēks, jo tas ir noteikts 2016. gada Latvijas Republikas Ministru kabineta 104. noteikumos. Šo noteikumu mērķis ir noteikt higiēniskā un pretepidēmiskā režīma pamatprasības ārstniecības iestādē, lai nepieļautu infekcijas slimību izplatīšanos. Saņemot veselības aprūpes pakalpojumu, pacientam ir jābūt pasargātam no iespējama inficēšanās riska ārstniecības iestādē. Uzskata, ka aptuveni 20–30 % gadījumu ar veselības aprūpi saistītās infekcijas slimības ir novēršamas, ievērojot pastiprinātus higiēnas un pretepidēmijas pasākumus, kuri ir atbilstoši jaunākajiem zinātniskajiem atzinumiem un PVO rekomendācijām. Saskaņā ar spēkā esošajiem noteikumiem katrai ārstniecības iestādei Latvijā ir jāizstrādā savs ārstniecības iestādes higiēniskā un pretepidēmiskā režīma plāns, balstoties uz piesardzības principu, un jāņem vērā noteikumu pamatprasības, ārstniecības iestādes darbība un tajā sniegtie pakalpojumi (LR Veselības ministrija, 2016).

Lai novērstu pacienta inficēšanos ārstniecības iestādē, viens no būtiskiem pretepidēmijas pasākumiem ir ārstniecības personu un citu ārstniecības iestādē nodarbināto roku tīrības nodrošināšana. Tādēļ saskaņā ar PVO vadlīnijām par roku higiēnu veselības aprūpē tiek aktualizētas prasības par darbinieku roku apstrādi. Balstoties uz zinātniskiem pierādījumiem un Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem (WHO, 2009), prasības jāievēro gan stacionārās, gan ambulatorās ārstniecības iestādēs. Roku higiēnai ir būtiska nozīme, jo gan stacionārā aprūpē, gan ārpus stacionārām ārstniecības iestādēm palielinās multirezistentu mikroorganismu izplatība. Katrs pacients var būt šāda mikroorganisma nēsātājs, un šie mikroorganismi tiek pārnesti tiešu un netiešu kontaktu ceļā. Zinātniskajās publikācijās ir minēts, ka ambulatorā aprūpē pareiza roku higiēna tiek ievērota mazāk nekā 50 % gadījumu no visām situācijām, rezultātā tiek radīts infekciju pārnesšanas risks (WHO, 2012).

Infekciju kontroles plānā ir iekļautas prasības darbiniekiem (apgērbam, rokām, rotaslietām), jo, kā norāda speciālisti, bieži iestāžu darbiniekiem nav izpratnes par atbilstošu apģērbu, pareizu nagu garumu un kopšanu, kā arī rotaslietu lietošanu, strādājot dažādās situācijās ar pacientiem.

Infekciju kontroles plāns paredz konkrētas prasības, tai skaitā pacienta uzņemšanas, izvietošanas un aprūpes aprakstu, pacienta ar infekcijas slimībām izolāciju. Minētās prasības ir pacientu izolācijas režīma nodrošināšana atkarībā no iespējamā inficēšanās ceļa, infekciozo pacientu grupēšana un izvietošana palātā, aizliegums infekciozo pacientu ievietot vienā palātā ar pacientu, kuram ir paaugstināts inficēšanās risks, tai skaitā pacientu ar imūndeficītu, pacientu ar brūcēm un pacientu, kuram sagaidāma ilgstoša ārstēšanās stacionārā ārstniecības iestādē.

Saskaņā ar MK noteikumiem un RAKUS higiēnas un pretepidēmiskā režīma noteikumiem ir noteikts, ka pacients ar multirezistentu mikrofloru, t. sk. ar multirezistentu *Acinetobacter baumannii*, ir pakļauts kontakta vai pilienu (atkarībā no infekcijas veida) tipa izolācijai līdz stacionēšanas beigām. Taču ne vienmēr ir iespējama pacientu izolācija, kam iemesls ir arī Latvijas slimnīcu novecojusī infrastruktūra (Gramatniece et al., 2019).

2. Darba materiāli un metodes

Zinātniskais darbs ir pacientu kohortas longitudināls analītisks pētījums. Pētījumā ir iekļauti pacienti, kas ārstējās Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā no 2015. gada 1. novembra līdz 2016. gada 30. jūnijam un kam tika izdalīts multirezistents *A. baumannii*. Šie pacienti tika novēroti ambulatori līdz 2018. gadam.

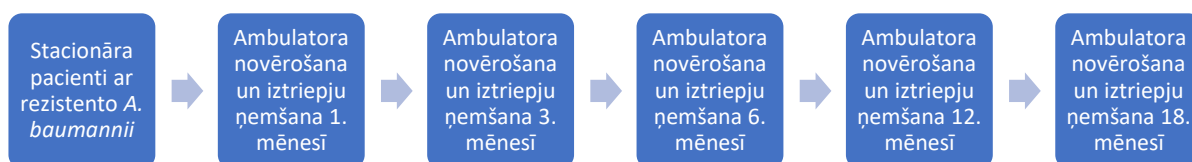
Darba veikšanai tika saņemta RAKUS Ētikas komitejas atļauja (1. pielikums).

Visi pacienti parakstīja informētas piekrišanas veidlapu daļībai biomedicīnas pētījumā (2. pielikums).

Par katru pacientu tika aizpildīta pacienta anketa (3. pielikums).

2.1. Darba dizains

Par visiem iekļautajiem pacientiem tika apkopoti vispārēji dati: dzimums; vecums; sākotnējās hospitalizācijas datums; hospitalizācijas vieta; sākotnējā diagnoze; blakusslimības; anamnēzes riska faktori; slimnīcas riska faktori un sākotnējās hospitalizācijas iznākums. Tika apkopoti dati par antibakteriālo līdzekļu lietošanu pirms *A. baumannii* noteikšanas. Par identificēto *A. baumannii* tika apkopoti sākotnējās izdalīšanas datuma, antibakteriālās jutības un sākotnējās izdalīšanas vietas jeb lokalizācijas dati. Pēc tam tika definēta *A. baumannii* kolonizācija vai infekcija atbilstoši ECDC ar veselības aprūpi saistītas infekcijas gadījuma definīcijai (ECDC, 2016(1)). Pacienti, kuri izrakstījās no slimnīcas, tika dinamiski novēroti ambulatori 1., 3., 6., 12. un 18. mēnesī, katras vizītes laikā tika ņemtas *A. baumannii* iztriepes (skat. 2.1. attēlu).



2.1. attēls. Darba dizaina shēma

2.2. Darbā izmantotās metodes

A. baumannii izolāti tika iegūti no pacientu paraugiem mikrobioloģiskās analīzes gaitā, selektīvi kultivēti *MacConkey* agarā (*HiMedia*, Indija) saskaņā ar laboratorijas darba metodiku. Kultūru identifikācija un fenotipiskā antibakteriālā jutība veikta ar *VITEK*[®] 2 *GN* identifikācijas un *VITEK*[®] *AST* buljona mikroatšķaidījuma kartēm (*bioMerieux*, Francija). Antibakteriālās jutības interpretācija veikta saskaņā ar EUCAST aktuāliem noteikumiem 2015.–2018. gadā (versija 5.0, derīga 01.01.2015.–31.12.2015.; versija 6.0, derīga 01.01.2016.–31.12.2016.; versija 7.1, derīga 01.01.2017.–31.12.2017.; versija 8.0, derīga 01.01.2018.–16.05.2018.;

versija 8.1, derīga 16.05.2018.–12.18.2018. (EUCAST, 2024)), izmantotot *VITEK*[®] *AST* mikroatšķaidījuma kartē nolasītās robežkoncentrāciju vērtības šādiem antibakteriālajiem līdzekļiem: ciprofloksacīns, piperacilīns/tazobaktāms, ampicilīns/sulbaktāms, ceftazidīms, imipenēms, meropenēms, gentamicīns, amikacīns un kolistīns. Atbilstoši iegūtajam MIC pētījumā iekļauto pacientu izolāti tika klasificēti kā jutīgi, vidēji jutīgi jeb mazjutīgi vai rezistenti. Šie jēdzieni tika izmantoti darbā, neņemot vērā jutības definīciju pārskatīšanu 2019. gadā un to ieviešanu praksē kopš 2020. gada, kad antimikrobiālās jutības interpretācija tiek definēta kā jutīga standarta devā, jutīga paaugstinātā devā un rezistentā (versija 10.0, derīga 01.01.2020.–31.12.2020.) (EUCAST, 2021).

2011. gadā Eiropas un Amerikas Savienoto Valstu Slimību kontroles un profilakses centru (ECDC un CDC) kopīgā iniciatīvā tika ierosinātas īpašas definīcijas, lai raksturotu mikroorganismu rezistenci pret antibakteriāliem līdzekļiem, kas izraisa ar veselības aprūpi saistītas infekcijas (Magiorakos et al., 2011). Tomēr gan pirms, gan pēc šīs publikācijas termins “multirezistents vai vairāku zāļu rezistence” ir plaši sastopams, kas daļēji izskaidro klīnisko pētījumu ievērojamo nevienādīgumu, novērtējot dažādos antibakteriālo līdzekļu rezistences datus *Acinetobacter* infekciju gadījumā. Tāpēc vienkāršības dēļ pētījumā ir iekļauti *A. baumannii*, kas saglabājuši antibakteriālo jutību tikai pret amikacīnu un kolistīnu vai tikai pret kolistīnu. Abas šīs grupas, no infekciju kontroles viedokļa, uzskatāmas par epidemioloģiski nozīmīgām, kas nepārprotami ir ar samazinātu antibakteriālo jutību un prasa stingrus infekciju kontroles pasākumus, un var tikt definētas kā rezistenti mikroorganismi.

Dinamiskās novērošanas laikā paraugi mikrobioloģiskai izmeklēšanai tika iegūti ar “sūkļa” metodi. Ar fizioloģiskā šķīdumā samitrinātu sterilu viskozes sūkli (*Copan Italia S.p.A, Italy*), to viegli rotējot, tika veikts nomazgājums apmēram 15×15 cm² lielam ādas rajonam, pēc tam sūkli ievietoja 50 ml triptikāzes sojas buljonā (*Tryptone Soy Broth, HiMedia Laboratories, India*) un inkubēja baktēriju pavairošanai 20–24 stundas 37 °C. Pēc 18–20 stundu inkubācijas buljonu stobriņā homogenizēja un tā 100 µl satura pārsēja uz selektīvu *MacConkey* agara (*MacConkey Agar, HiMedia Laboratories, India*) plati. Papildus gramnegatīvo baktēriju rezistento celmu selekcijai uz katras uzsētās plates tika uzlikts aztreonama disks (*Aztreonam 30 µg, Liofilchem S.r.l., Italy*). Plates inkubēja 37 °C temperatūrā. Pēc 20–24 stundu inkubācijas veica izaugušo koloniju apskati. Gaišas, laktozi nefermentējošas, oksidāzes negatīvas kolonijas, kas morfoloģiski atbilda *A. baumannii*, tālāk identificēja ar *Vitek2* sistēmu (*Vitek[®]2 GN, bioMeriuex, France*).

Lai identificētu, ka primārās stacionēšanas laikā un dinamiskās novērošanas gaitā izdalītie *A. baumannii* ir identiski, tika izmantota pilna genoma sekvencēšana (WGS). Izolāti tika kultivēti uz barības vielu agara (*Biolife, Itālija*) 37 °C temperatūrā 24 stundas. Genomiskā

DNS ekstrakcijai no katras kolonijas tika atlasīts izolāts, atkārtoti suspendēts 180 µl līzes buferšķīdumā no *QIAamp DNA Mini* komplekta (*QIAGEN Manchester Ltd.* Mančestra, Apvienotā Karaliste) un apstrādāts saskaņā ar ražotāja protokolu gramnegatīvām baktērijām. DNS koncentrācija tika mērīta uz *Qubit* un tika izmantota 1 ng konstruēšanai, izmantojot *Nextera XT* sagatavošanas komplektu (*Illumina*, Sandjego, ASV). Sekvencēšana tika veikta Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskajā institūtā “BIOR” ar *Illumina Miseq*, izmantojot V3 ķīmiju 2×300 bp gala lasījumam. Genoma montāžai tika izmantots *Velvet 1.1.04*, katra sekvenca tika apgriezta, līdz vidējā *Phred* kvalitāte bija 30 no 20 bp loga un tika veikta genoma montāža *de novo*. Paredzamais genoma lielums bija 3,9 Mb, un mērķa pārklājums bija 70-kārtīgs. Genoma montāža tika novērtēta pēc N50 (minimāli 10 000) un vidējā genoma pārklājuma (minimāli 30-kārtīgs). *A. baumannii* genomu ģenētiskā radniecība tika analizēta, izmantojot *Ridom SeqSphere+ 5.0.0* programmatūru (*Ridom*, Vācija). Genomu salīdzinājums tika veikts, pamatojoties uz daudzloku sekvenču tipēšanas (MLST) shēmu, kas izstrādāta institūtā *Pasteur*, un kodola genomu (cg) MLST.

2.3. Statistiskās metodes

Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Analizēta savstarpēja saistība starp pacientu raksturojošiem parametriem, analizē izmantoti faktoru kodējumi. Savstarpēja saistība starp parametriem tika novērtēta, izmantojot statistiskus testus: 2×2 tabula, χ^2 tests (gadījumā, ja izlases apjoms ir nepietiekams, tika izmantots eksaktais Fišera tests) un t-tests. Iegūto datu padziļinātai izpētei tika veikta loģistiskās regresijas analīze, kuru izmantojot tika izveidoti prognostiskie modeļi. Modeļa parametri tika aprēķināti statistiskas datu apstrādes paketē SPSS, izmantojot metodi, kas novērtē visu neatkarīgo mainīgo ietekmi kopumā. Katra parametra statistiskais nozīmīgums tika vērtēts, izmantojot *Wald* testu. Parametrs tika uzskatīts kā nozīmīgs, ja ar testu saistīta p vērtība ir zemāka vai vienāda ar 0,05. Loģistiskās regresijas modeļa atbilstība datu kopai kopumā tiek novērtēta, izmantojot testu *Omnibus* un Hosmera un Lemešova testu, lai izvērtētu, ka iegūtie modeļi ir adekvāti eksperimentāliem datiem. Modelis ir uzskatīts par adekvātu, ja ar testu saistītā p vērtība ir zemāka vai vienāda ar 0,05. Klasifikāciju pēc prognozētiem iznākumiem veica, salīdzinot modeļa ietvaros aprēķināto P(Y) ar izvēlēto robežvērtību. Lai salīdzinātu dažādu modeļu prognostisko spēju, tika izmantotas ROC-līknes. ROC-līknes tika iegūtas, mainot Pr un attēlojot grafikā pareizi klasificēto gadījumu ar Y iznākumu daļu pret nepareizi klasificēto gadījumu bez Y iznākuma daļas (aplami pozitīvo rezultātu daļu, FPR).

3. Rezultāti

Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā no 2015. gada 1. novembra līdz 2016. gada 30. jūnijam ar multirezistentu *A. baumannii* ārstējās 90 pacienti, no slimnīcas izrakstījās 56 pacienti, bet pārējie 34 pacienti mira.

3.1. Novērošanas grupas raksturojums

A. baumannii izraisīta infekcija novērota 30 pacientiem no 90 (33 %), pārējiem *A. baumannii* klātbūtne noteikta kā kolonizācija.

Infekciju lokalizācija starp pacientiem sadalīta šādi (skat. 3.1. tabulu):

3.1. tabula

A. baumannii infekciju lokalizācija

Lokalizācija	Pacientu skaits	(%)
Kaulu – locītavu infekcija	1	3
Asinsrites infekcija	6	20
Centrālās nervus sistēmas infekcija	1	3
Elpceļu infekcija	15	50
Ķirurģiskās brūces infekcija	5	17
Urīnceļu infekcija	2	7
Kopā	30	100

Letāls iznākums bija 38 % pacientu, kuriem tika konstatēta *A. baumannii* infekcija vai kolonizācija.

Pētījumā bija 30 sievietes (33 %) un 60 vīrieši (67 %).

Vidējais vecums bija 60 ± 17 gadi.

Uzsējums, kurā tika identificēta *A. baumannii*, tika ņemts vidēji $12. \pm 6,0$. hospitalizācijas dienā pēc klīniskām, epidemioloģiskām vai citām indikācijām.

Sākotnējā smagā stāvokļa dēļ intensīvajā terapijā tika ievietots 61 pacients no 90 (68 %), kuru stacionēšanas iemesli bija šādi (skat. 3.2. tabulu):

3.2. tabula

Iemesli stacionēšanai intensīvajā terapijā

Iemesls	Skaits	(%)
Sepse / smaga bakteriāla infekcija	19	31
Trauma / politrauma	16	26
Insults / smadzeņu hemorāģija	14	23
Cits	12	20
Kopā	61	100

19 % pacientu, kuriem tika identificēta *A. baumannii*, pirms stacionēšanas tika noskaidrots vismaz viens riska faktors (skat. 3.3. tabulu).

Anamnēzes riska faktori

Anamnēzes riska faktors	Skaitis	(%)
Iepriekšēja hospitalizācija (pēdējā gada laikā)	10	11
Ambulatora vizīte (pēdējā gada laikā)	1	1
Gan hospitalizācija, gan ambulatora vizīte	6	7
Sociālās aprūpes iestādes klienti	3	3
Kopā	17	19

16 % pacientu, kuriem tika identificēta *A. baumannii*, bija hroniskas brūces. 33 % pacientu, kuriem tika identificēta *A. baumannii*, bija vismaz viena vai vairākas blakus slimības (skat. 3.4. tabulu.).

Blakus slimības

Blakus slimība	Skaitis	(%)
Hroniska sirds mazspēja	8	9
Hroniska nieru mazspēja	5	6
Cukura diabēts	3	3
Onkoloģiska slimība	3	3
Sirds un nieru mazspēja	4	4
Sirds mazspēja un cukura diabēts	4	4
Nieru mazspēja un cukura diabēts	1	1
Sirds, nieru mazspēja un cukura diabēts	1	1
Cukura diabēts un onkoloģiskā slimība	1	1
Kopā	30	33

78 % pacientu, kuriem tika identificēta *A. baumannii*, hospitalizācijas laikā saskārās ar vismaz vienu slimnīcas riska faktoru (skat. 3.5. tabulu).

***A. baumannii* inficēšanās riska faktoru slimnīcā gadījumi pacientiem**

Slimnīcas riska faktors	Skaitis	(%)
Centrālā asinsvada katetrs	55	61
Urīna katetrs	55	61
Nazogastrālā zonde	26	29
VAC sistēma	11	12
Mākslīgā plaušu ventilācija	36	40
Hemodialīze	2	2
Cita invazīva ierīce (traheostoma, nefrostoma, ventrikulostma, PEG u.tml.)	23	26
Ķirurģiska operācija hospitalizācijas laikā	31	34
Bronhoskopija	22	24
Hemodialīze	2	2
Cita invazīva ierīce (traheostoma, nefrostoma, ventrikulostma, PEG u.tml.)	23	26

Visi *A. baumannii* bija nejutīgi (rezistenti) pret ciprofloksacīnu, piperacilīnu/tazobaktāmu, ampicilīnu/sulbaktāmu, ceftazidīmu, imipenēmu, meropenēmu un gentamicīnu.

No visiem *A. baumannii* jutība pret amikacīnu un kolistīnu bija 18 %, bet *A. baumannii* jutība tikai pret kolistīnu bija 100 %.

Sākotnēji *A. baumannii* katram pacientam tika izdalīts no vienas konkrētas lokalizācijas vietas (skat. 3.6. tabulu).

3.6. tabula

***A. baumannii* izdalīšanas vieta (lokalizācija)**

Lokalizācija	Skaitis	(%)
Asinis	7	8
Urīns	7	8
Bronhu skalojumi	28	31
Brūce	22	24
Likvors	2	2
Cits materiāls (no kaula, skrīnings u.tml.)	24	27
Kopā	90	100

41 % pacientu pirms *A. baumannii* atklāšanas pamatslimību ārstēšanai saņēma antibakteriālo ārstēšanu (skat. 3.7. tabulu).

3.7. tabula

Antibakteriālo līdzekļu lietošana pirms *A. baumannii* noteikšanas

Antibakteriālo līdzekļu lietošana	Skaitis	(%)
Nelieto	53	59
1 preparāts	12	13
2 preparāti	22	24
3 preparāti	2	2
Preparāti nav zināmi	1	1
Kopā	90	100

Pacientu sākotnējo pamatslimību ārstēšanai pirms *A. baumannii* noteikšanas tika lietoti noteiktu klašu antibakteriālie līdzekļi (skat. 3.8. tabulu).

3.8. tabula

Antibakteriālo līdzekļu klases pirms *A. baumannii* noteikšanas

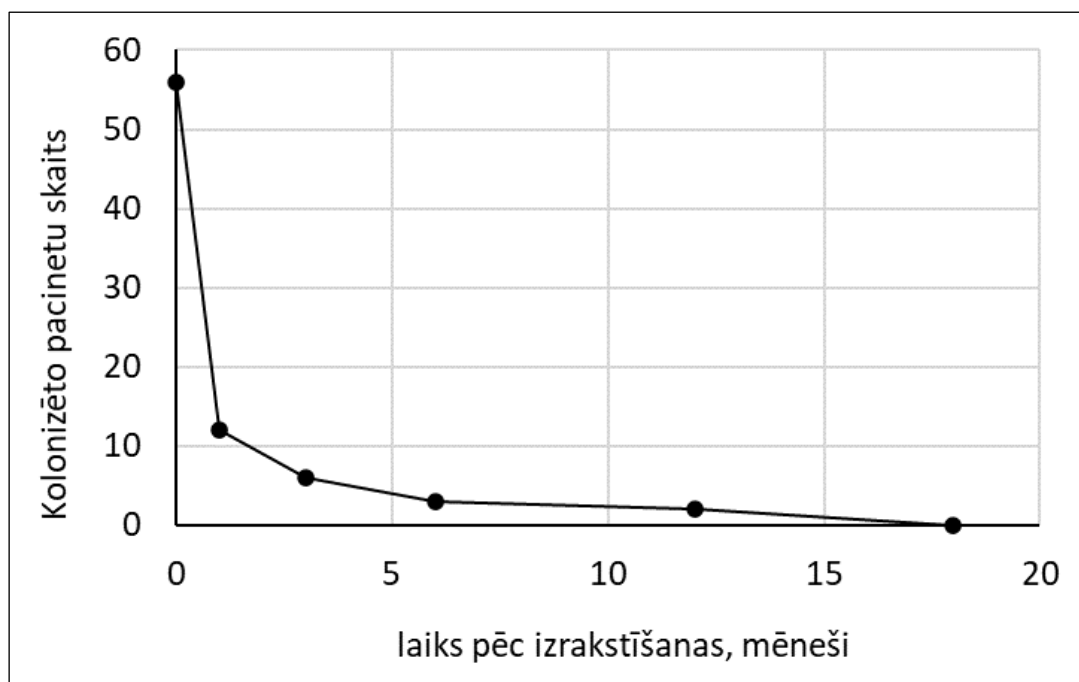
Preparāts	Skaitis	(%)
3. paaudzes cefalosporīni	12	13
Pretpseidomonu fluorhinoloni	3	3
Pretpseidomonu penicilīni ar beta-laktamāžu inhibitoru	8	9
Karbapenēmi	16	18
Polimiksīni	1	1
Citi	22	24

Pēc izrakstīšanās no slimnīcas pētījuma pacienti tika dinamiski novēroti ambulatori 18 mēnešu periodā. No slimnīcas izrakstījās 56 pacienti ar *A. baumannii* klātbūtni. Dinamiskās ambulatorās vizītes tika noteiktas 1., 3., 6., 12. un 18. mēnesī pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Vizīšu laikā tika ņemts materiāls *A. baumannii* noteikšanai. Šajā periodā tika novērots ar *A. baumannii* kolonizēto pacientu skaita samazinājums (skat. 3.9. tabulu un 3.1. attēlu).

3.9. tabula

A. baumannii kolonizēto pacientu skaits uzraudzības periodā

Uzraudzības periods	Kolonizēto pacientu skaits	(%)
Pēc izrakstīšanas	56	100
1 mēnesis	12	21
3 mēneši	6	11
6 mēneši	3	5
12 mēneši	2	4
18 mēneši	0	0



3.1. attēls. *A. baumannii* kolonizēto pacientu skaits uzraudzības periodā

3.2. Parametru savstarpējo saistību rezultāti

Pētījuma rezultātu ietekmējošo faktoru analīzē tika salīdzināti pētījumā iegūtie rezultāti, lai saprastu, kuri faktori ir un kuri nav būtiski. Tika apskatītas faktoru p vērtības, lai skaidrāk izprastu ietekmējošo faktoru nozīmīgumu.

Letāla iznākuma saistība ar raksturojošiem faktoriem (skat. 3.10. tabulu).

Letāla iznākuma saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Infekcija	0,40	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Dzimums	0,32	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Vecums	0,67	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	0,67	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Anamnēzes riski**	0,97	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Hroniskas brūces	0,07	Iespējams	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Stacionēšana intensīvajā terapijā	0,66	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Slimnīcas riski***: A	0,11	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
B	0,29	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
C	0,22	Neietekmē	2×3 tabula, χ^2 tests
Blakusslimības	0,03	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,24	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,01	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

** visi riski apvienoti kopā, grupējums: 0 – nav risku, 1 – ir vismaz 1 riska faktors.

*** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

No analizētajiem datiem redzams, ka statistiska korelācija ir starp letālu iznākumu un blakusslimību esamību ($p = 0,03$) un starp letālu iznākumu un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,01$).

Ir statistiski nozīmīga atšķirība starp letālu iznākumu biežumu pacientiem ar blakusslimībām un bez blakusslimībām ($p = 0,03$). Pacientiem ar blakusslimībām letālu iznākumu daļa ir ievērojami augstāka (53 %) nekā pacientiem bez blakusslimībām (30 %) (skat. 3.11. tabulu). Šis rezultāts norāda, ka blakusslimības ir būtisks faktors, kas ietekmē letālo iznākumu risku.

Letālu iznākumu skaits pacientiem ar/bez blakusslimībām

Blakusslimības	Pacientu skaits	Letālu iznākumu skaits
Nav	60	18 (30 %)
Ir vismaz viena (vai vairāk)	30	16 (53 %)

Sakarā ar sākotnējās pamatslimības ārstēšanu daļa pacientu pirms *A. baumannii* noteikšanas saņēma antibakteriālo ārstēšanu. Ir statistiski nozīmīga atšķirība starp letālo iznākumu biežumu pacientiem ar antibakteriālo terapiju un bez tās pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,01$). Pacientiem ar antibakteriālo terapiju letālu iznākumu daļa ir ievērojami

augstāka (54 %) nekā pacientiem bez antibakteriālās terapijas (26 %) (skat. 3.12. tabulu). Šis rezultāts norāda, ka antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ir būtisks faktors, kas ietekmē letālo iznākumu risku.

3.12. tabula

Letālu iznākumu skaits pacientiem, kuriem līdz *A. baumannii* noteikšanai tika/netika veikta antibakteriālā terapija

Antibakteriālā terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	Pacientu skaits	Letālu iznākumu skaits
Nav veikta	53	14 (26 %)
Ir veikta	37	20 (54 %)

A. baumannii izraisītas infekcijas saistība ar raksturojošiem faktoriem (skat. 3.13. tabulu).

3.13. tabula

***A. baumannii* izraisītas infekcijas saistība ar raksturojošiem faktoriem**

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Dzimums	0,033	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests
Vecums	0,266	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	< 0,001	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem
Anamnēzes riski**	0,924	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Hroniskās brūces	0,258	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Intensīvā terapija	0,013	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests
Slimnīcas riski***: A	0,09	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
B	0,0016	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests
C	< 0,001	Ietekme	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Blakusslimības	0,813	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,626	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,019	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

** visi riski apvienoti kopā, grupējums: 0 – nav risku, 1 – ir vismaz 1 riska faktors.

*** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskas korelācijas ir starp *A. baumannii* izraisītu infekciju un dzimumu ($p = 0,033$), analīzes ņemšanas dienu ($p < 0,001$), ārstēšanos intensīvajā terapijā ($p = 0,013$), ar slimnīcas manipulācijām saistītiem riskiem ($p < 0,001$) un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,01$).

A. baumannii izraisīta infekcija biežāk izpaudās vīriešiem (42 %, 25 gadījumi starp 60 vīriešiem) nekā sievietēm (17 %, 5 gadījumi starp 30 sievietēm) ($p = 0,033$) (skat. 3.14. tabulu).

3.14. tabula

***A. baumannii* izraisītu infekciju skaita dalījums starp dzimumiem**

Dzimums	Pacientu skaits	<i>A. baumannii</i> izraisītu infekciju gadījumu skaits
Sievietes	30	5 (17 %)
Vīrieši	60	25 (42 %)

Pacientiem ar *A. baumannii* izraisītu infekciju uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, tika paņemts vidēji $17,2 \pm 5,4$ hospitalizācijas dienā, savukārt pacientiem bez infekcijas jeb uzsējuma rezultāts tika interpretēts kā kolonizācija – $9,5 \pm 4,4$ dienā ($p < 0,001$).

A. baumannii infekcija biežāk izpaudās pacientiem, kuri tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā: 43 % pacientu intensīvās terapijas grupā un 14 % neintensīvās terapijas grupā ($p = 0,013$) (skat. 3.15. tabulu).

3.15. tabula

***A. baumannii* izraisītu infekciju gadījumu skaits intensīvā un neintensīvā terapijā**

Terapija	Pacientu skaits	Infekciju gadījumu skaits
Neintensīvā	29	4 (14 %)
Intensīvā	61	26 (43 %)

Ar slimnīcā veiktām dažādām manipulācijām saistītie riska faktori palielina inficēšanas biežumu attiecīgās grupās ($p < 0,001$): *A. baumannii* izraisītā infekcija biežāk izpaucas pacientiem, kuri ārstējās intensīvās terapijas nodaļā: 43 % pacientu intensīvās terapijas grupā un 14 % neintensīvās terapijas grupā ($p = 0,013$). Grupā, kas netika pakļauta riska faktoriem vai ne vairāk kā vienam faktoram, infekciju gadījumu skaits bija 12 %, grupā, kurā riska faktoru skaits bija 2–4, infekciju gadījumu skaits pieauga līdz 42 %, un, ja riska faktoru skaits ir 5–7, tad 50 % ($p < 0,001$) (skat. 3.16. tabulu).

3.16. tabula

***A. baumannii* izraisīto infekciju gadījumu skaits atkarībā no slimnīcā veikto dažādo manipulāciju skaita**

Slimnīcā veikto dažādo manipulāciju skaits	Pacientu skaits	<i>A. baumannii</i> izraisīto infekciju gadījumu skaits
0–1	34	4 (12 %)
2–4	26	11 (42 %)
5–7	30	15 (50 %)

A. baumannii izraisītu infekciju skaits grupā no 53 pacientiem, kam netika veikta antibakteriāla terapija, bija 23 % (12 gadījumi), savukārt no 37 pacientiem, kam tika veikta antibakteriāla terapija, infekcija tika novērota 49 % (18 gadījumi) ($p = 0,01$) (skat. 3.17. tabulu).

3.17. tabula

***A. baumannii* izraisīto infekciju gadījumu skaits atkarībā no veiktas/neveiktas antibakteriālās terapijas pirms *A. baumannii* noteikšanas**

Antibakteriālā terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	Pacientu skaits	<i>A. baumannii</i> izraisīto infekciju gadījumu skaits
Nav veikta	53	12 (23 %)
Ir veikta	37	18 (49 %)

Dzimuma saistība ar raksturojošiem faktoriem (skat. 3.18. tabulu).

3.18. tabula

Dzimuma saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Vecums	0,112	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	0,640	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Anamnēzes riski**	0,924	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Hroniskās brūces	0,918	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Intensīvā terapija	0,175	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Slimnīcas riski***:			
A	0,32	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
B	0,32	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
C	0,63	Neietekmē	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Blakusslimības	0,477	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,205	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,405	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

** visi riski apvienoti kopā, grupējums: 0 – nav risku, 1 – ir vismaz 1 riska faktors.

*** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskās saistības starp šiem faktoriem nav novērotas – visiem testiem p ir lielāks par 0,1 (skat. 3.18. tabulu.). Vecuma saistību ar raksturojošiem faktoriem skat. 3.19. tabulā.

Vecuma saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	0,144	Neietekmē	t-tests korelācijas koeficientam
Anamnēzes riski	0,352	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Hroniskās brūces	0,444	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Intensīvā terapija	0,793	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Slimnīcas riski***: A	0,87	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
B	0,54	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
C	0,694	Neietekmē	Vienfaktoru ANOVA**
Blakusslimības	0,023	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem
Jutība pret amikacīnu	0,102	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,056	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem

* $p < 0,05$

** vienfaktoru dispersijas analīzes metode (ANOVA) – t-testa analogs trim un vairākām grupām.

*** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskas korelācijas ir starp vecumu un blakusslimību esamību ($p = 0,023$) un starp vecumu un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,056$).

Pacientu grupā, kuriem ir blakusslimības, vidējais vecums ir lielāks nekā pacientiem bez blakusslimībām ($p = 0,023$) (skat. 3.20. tabulu).

Grupu vidējā vecuma saistība ar blakusslimību esamību/neesamību

	Grupas vidējais vecums
Bez blakusslimībām	53,1 ± 18,5
Ar blakusslimībām	61,7 ± 11,1

Pacientiem, kuriem pirms *A. baumannii* identifikācijas tika veikta antibakteriāla terapija, vidējais vecums bija lielāks ($p = 0,056$).

Hospitalizācijas dienas, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, saistību ar raksturojošiem faktoriem skat. 3.21. tabulā.

Hospitalizācijas dienas, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Anamnēzes riski	0,154	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Hroniskās brūces	0,036	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Intensīvā terapija	< 0,001	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem
Slimnīcas riski***: A	0,11	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
B	0,02	Ietekme	t-tests nesapārotiem datiem
C	0,010	Ietekme	vienfaktoru ANOVA**
Blakusslimības	0,563	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Juūtība pret amikacīnu	0,256	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,202	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Anamnēzes riski	0,154	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem

* $p < 0,05$

** vienfaktoru dispersijas analīzes metode (ANOVA) – t-testa analogs trim un vairākām grupām.

*** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskas korelācijas ir starp hospitalizācijas dienu, kurā paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, un brūču esamību ($p = 0,036$), kā arī ar ārstēšanos intensīvajā terapijā ($p < 0,001$) un ar slimnīcas manipulācijām saistītiem riskiem ($p = 0,01$).

Pacientiem ar hronisku brūci *A. baumannii* tika identificēts vēlākā hospitalizācijas dienā (skat. 3.22. tabulu.).

3.22. tabula

Hospitalizācijas dienas, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, saistība ar hronisku brūču esamību/neesamību

	Hospitalizācijas diena, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts <i>A. baumannii</i>
Bez hroniskām brūcēm	11,5 ± 5,7
Ar hroniskām brūcēm	15,1 ± 6,5

Pacientiem, kuri ārstējās intensīvās terapijas nodaļā, *A. baumannii* tika identificēts vēlākā hospitalizācijas dienā (skat. 3.23. tabulu).

3.23. tabula

Hospitalizācijas dienas, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, saistība ar ārstēšanos intensīvajā terapijā

	Hospitalizācijas diena, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts <i>A. baumannii</i>
Neintensīvā terapija	8,8 ± 5,5
Intensīvā terapija	13,6 ± 5,5

Slimnīcas riska faktori vairāk sastopami pacientiem, kuri ārstējas intensīvās terapijas nodaļā (skat. 3.31., 3.32. tabulu); jo vairāk ir šo riska faktoru, jo vēlāk tika ņemts uzsējums, kurā identificēja *A. baumannii* (skat. 3.24. tabulu).

3.24. tabula

Hospitalizācijas dienas, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts *A. baumannii*, saistība ar slimnīcas riska faktoriem

Slimnīcas riska faktori	Hospitalizācijas diena, kad tika paņemts uzsējums, kurā identificēts <i>A. baumannii</i>
0–1	10,2 ± 6,1
2–4	11,5 ± 6,6
5–7	14,6 ± 4,2

Anamnēzes riska faktoru saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.25. tabulā.

3.25. tabula

Anamnēzes riska faktoru saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Hroniskās brūces	0,456	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Intensīvā terapija	0,249	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Slimnīcas riski**:	0,11	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
A	0,09	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
B	0,139	Neietekmē	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
C	0,029	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests
Blakusslimības	0,298	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,002	Ietekme	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas			

* p < 0,05

** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskas korelācijas ir starp visiem anamnēzes riska faktoriem un blakusslimību esamību (p = 0,029), ārstēšanos intensīvās terapijas nodaļā (p < 0,001) un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas (p = 0,002).

Pacienti ar blakusslimībām ir biežāk pakļauti anamnēzes riska faktoriem (33 %), nekā pacienti bez blakusslimībām (12 %) (p = 0,029) (skat. 3.26. tabulu).

3.26. tabula

Anamnēzes risku saistība ar blakusslimību esamību/neesamību

Blakusslimības	Pacientu skaits	Pacienti ar anamnēzes riskiem
Bez blakusslimībām	60	7 (12 %)
Ar blakusslimībām	30	10 (33 %)

Pacienti, kam tika veikta antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas, ir biežāk pakļauti anamnēzes riska faktoriem (35 %), nekā pacienti bez tiem (8 %) ($p = 0,002$) (skat. 3.27. tabulu).

3.27. tabula

Anamnēzes risku saistība ar antibakteriālās terapijas veikšanu/neveikšanu pirms *A. baumannii* noteikšanas

Antibakteriālā terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	Pacientu skaits	Pacienti ar anamnēzes riskiem
Nav	53	4 (8 %)
Ir	37	13 (35 %)

Hronisku brūču saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.28. tabulā, bet statistiskas korelācijas starp šiem faktoriem nav novērotas – visiem testiem p lielāks par 0,1.

3.28. tabula

Hronisku brūču saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Intensīvā terapija	0,369	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Slimnīcas riski**: A	1,0	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
B	0,90	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
C	0,715	Neietekmē	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Blakusslimības	0,918	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,264	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,383	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests

* $p < 0,05$

** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.29. tabulā.

3.29. tabula

Ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Slimnīcas riski**: A	< 0,001	Ietekme	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
B	< 0,001	Ietekme	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
C	< 0,001	Ietekme	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Blakusslimības	0,936	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jūtība pret amikacīnu	0,002	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,013	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

** izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Statistiskas korelācijas ir starp ārstēšanos intensīvās terapijas nodaļā ($p < 0,001$) un jutību pret amikacīnu ($p = 0,002$), un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,013$).

Pacientu grupā, kam ir 2–4 slimnīcas riska faktori, pārsvarā (88 %) ir pacienti no intensīvās terapijas, savukārt grupā, kam ir 5–7 riska faktori, visi pacienti ir no intensīvās terapijas (skat. 3.30. tabulu).

3.30. tabula

Pacientu skaita intensīvajā terapijā saistība ar slimnīcas riska faktoru daudzumu

Slimnīcas riska faktori	Pacientu skaits	Intensīvās terapijas pacientu skaits
0–1	34	8 (24 %)
2–4	26	23 (88 %)
5–7	30	30 (100 %)

90 % neintensīvās terapijas pacientiem riska faktoru skaits ir 0 vai 1, tajā pašā laikā grupā nav pacientu, kam riska faktoru būtu vairāk par 4. Pacienti ar vairāk par 4 faktoriem 100 % gadījumu ir intensīvās terapijas pacienti (skat. 3.31. tabulu).

3.31. tabula

Pacientu skaita intensīvajā un neintensīvajā terapijā saistība ar slimnīcas riska faktoru daudzumu

Slimnīcas riska faktori	Neintensīvās terapijas pacientu skaits		Intensīvās terapijas pacientu skaits	
	Skaits	(%)	Skaits	(%)
0–1	26	(90 %)	8	(13 %)
2–4	3	(10 %)	23	(38 %)
5–7	0	(0 %)	30	(49 %)
Kopā	29	(100 %)	61	(100 %)

Intensīvās terapijas pacientiem retāk sastopama *A. baumannii* jutība pret amikacīnu (8 %) salīdzinājumā ar neintensīvās terapijas pacientiem (38 %) ($p = 0,002$) (skat. 3.32. tabulu).

***A. baumannii* jutības pret amikacīnu saistība ar pacienta atrašanos/neatrašanos intensīvajā terapijā**

Terapija	Pacientu skaits	Jutība pret amikacīnu
Intensīvā	29	5 (8 %)
Neintensīvā	61	11 (38 %)

Intensīvās terapijas pacientiem biežāk tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas (51 %) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri neatradās intensīvās terapijas nodaļā (21 %) ($p = 0,013$) (skat. 3.33. tabulu).

Antibakteriālās terapijas pirms *A. baumannii* noteikšanas saistība ar atrašanos intensīvajā/neintensīvajā terapijā

Terapija	Pacientu skaits	Antibakteriālā terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas
Intensīvā	29	31 (51 %)
Neintensīvā	61	6 (21 %)

Ar slimnīcas manipulācijām saistīto risku ar raksturojošiem faktoriem noteikšanai izskatīti trīs slimnīcas risku grupēšanas varianti. Slimnīcas riska faktorus skatīt 3. pielikumā.

Slimnīcas riski: A variants – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz viens riska faktors (skat. 3.34. tabulu).

Ar slimnīcas manipulācijām saistīto risku saistība ar raksturojošiem faktoriem, A variants

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Blakusslimības	0,061	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Jutība pret amikacīnu	0,20	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	< 0,001	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

Slimnīcas riski: B variants – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā viens (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par vienu (2 vai vairāk) riska faktoru (skat. 3.35. tabulu).

Ar slimnīcas manipulācijām saistīto risku saistība ar raksturojošiem faktoriem, B variants

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Blakusslimības	0,077	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Jutība pret amikacīnu	0,16	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	< 0,001	Ietekme	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

Slimnīcas riski: C variants – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā viens (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori (skat. 3.36. tabulu).

3.36. tabula

Ar slimnīcas manipulācijām saistīto risku saistība ar raksturojošiem faktoriem, C variants

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Blakusslimības	0,239	Neietekmē	2×3 tabula, χ^2 tests
Jutība pret amikacīnu	0,223	Neietekmē	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,001	Ietekme	2×3 tabula, χ^2 tests

* p < 0,05

Statistiska saistība ir starp slimnīcas riska faktoriem un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas (p = 0,001).

Pacientiem ar vairākiem slimnīcas riska faktoriem biežāk tika veikta antibakteriāla terapija (skat. 3.37. tabulu).

3.37. tabula

Antibakteriālās terapijas pirms *A. baumannii* noteikšanas saistība ar slimnīcas riska faktoru skaitu

Slimnīcas riska faktori	Pacientu skaits	Pacienti ar antibakteriālo terapiju pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas
0–1	34	5 (15 %)
2–4	26	16 (62 %)
5–7	30	16 (53 %)

Pacienti, kuriem ir blakusslimības, biežāk ir pakļauti slimnīcas riskiem: no pacientiem ar blakusslimībām 77 % ir grupā ar lielāku riska faktoru skaitu, bet no pacientiem bez blakusslimībām tikai 55 % ir šajā grupā (p = 0,077) (skat. 3.38. tabulu).

3.38. tabula

Slimnīcas riska faktoru skaita saistība ar blakusslimību esamību/neesamību

Blakusslimības	Pacientu skaits	No tiem pakļauti diviem un vairāk faktoriem
Nav	60	33 (55 %)
Ir	30	23 (77 %)

Ar blakusslimībām saistīto risku saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.39. tabulā.

3.39. tabula

Ar blakusslimībām saistīto risku saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Jutība pret amikacīnu	0,064	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,058	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests

* p < 0,05

Novēro saistības tendenci starp blakusslimību esamību un *A. baumannii* jutību pret amikacīnu ($p = 0,064$) un to, ka pacientiem tika veikta antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,058$). P vērtība nav pietiekama, lai noraidītu hipotēzi par šo faktoru neietekmēšanu (abos gadījumos $p > 0,05$), tomēr p vērtības ir nelielas. Nepieciešams pētījums ar palielinātu novērošanas grupu.

A. baumannii jutības pret amikacīnu saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.40. tabulā.

3.40. tabula

***A. baumannii* jutības pret amikacīnu saistība ar raksturojošiem faktoriem**

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Antibakteriāla terapija	0,965	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests

* $p < 0,05$

Statistikās saistības starp šiem faktoriem nav novērotas – visiem testiem p lielāks par 0,1.

Parametra “Kolonizācija 1 mēneša laikā pēc izrakstīšanas” saistību ar raksturojošiem faktoriem skatīt 3.41. tabulā.

3.41. tabula

Parametra “Kolonizācija 1 mēneša laikā pēc izrakstīšanas” saistība ar raksturojošiem faktoriem

Faktors	p vērtība*	Faktora ietekme	Testa veids
Dzimums	0,744	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Vecums	0,317	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	0,708	Neietekmē	t-tests nesapārotiem datiem
Anamnēzes riski	0,230	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Hroniskas brūces	0,390	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Intensīvā terapija	0,324	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Slimnīcas riski**:			
A	0,061	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
B	0,027	Ietekme	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
C	< 0,001	Ietekme	2×3 tabula, eksaktais Fišera tests
Blakusslimības	1,00	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Jutība pret amikacīnu	0,441	Neietekmē	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	0,966	Neietekmē	2×2 tabula, χ^2 tests
Infekcija (<i>A. baumannii</i> izraisīta)	0,018	Ietekme	2×2 tabula, eksaktais Fišera tests

* $p < 0,05$

* izskatīti trīs dažādi grupējumi: A – pirmajā grupā pacientiem nav riska faktoru, otrajā grupā ir vismaz 1 riska faktors; B – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir vairāk par 1 (2 vai vairāk) riska faktoru; C – pirmajā grupā pacientiem ir ne vairāk kā 1 (t. i., 0 vai 1) riska faktors, otrajā grupā pacientiem ir 2–4 riska faktori, trešajā grupā pacientiem ir 5–7 riska faktori.

Faktori, kas saistīti ar kolonizāciju, ir *A. baumannii* izraisīta infekcija un “Slimnīcas riski”, kas daļēji sakrīt ar loģistiskās regresijas analīzes rezultātu.

Kolonizācija biežāk sastopama pacientiem, kam bija *A. baumannii* izraisīta infekcija (skatīt 3.42. tabulu).

3.42. tabula

Kolonizācijas saistība ar iepriekšēju *A. baumannii* izraisītu infekciju

<i>A. baumannii</i> izraisīta infekcija	Pacientu skaits	Kolonizācijas gadījumu skaits
Nav	56	4 (7 %)
Ir	22	8 (27 %)

Kolonizācija biežāk sastopama grupās, kas tika pakļautas slimnīcas riska faktoriem: grupā, kas netika pakļauta šiem riska faktoriem vai ne vairāk kā vienam faktoram, kolonizāciju gadījumu skaits bija 3 %, grupā, kurā riska faktoru skaits ir 2–4, infekciju gadījumu skaits pieaug līdz 15 %, un, ja riska faktoru skaits ir 5–7, tad 23 % ($p < 0,001$) (skat. 3.43. tabulu).

3.43. tabula

Kolonizācijas saistība ar slimnīcas faktoriem

Slimnīcas riska faktori	Pacientu skaits	Kolonizācijas gadījumu skaits
0–1	34	1 (3 %)
2–4	26	4 (15 %)
5–7	30	7 (23 %)

3.3. Loģistiskā regresija un prognostiskie modeļi

Darbā iegūtie dati tika pakļauti loģistiskās regresijas statistiskās analīzes metodei, lai padziļināti izpētītu un modelētu saistības starp atkarīgiem mainīgajiem, kam ir divvērtīga nozīme – letāls iznākums, *A. baumannii* izraisīta infekcija un kolonizācija dinamiskā novērošanā –, un vienu vai vairākiem neatkarīgiem mainīgajiem (darbā tādi bija dzimums, vecums, anamnēzes un slimnīcas riski, blakusslimības u. c.). Rezultāti sniedza informāciju par to, kā katrs neatkarīgais mainīgais ietekmēja divvērtīgā mainīgā varbūtību.

Sekojošais palīdzēja izveidot, novērtēt un interpretēt parametra “letāls iznākums” loģistiskās regresijas modeli ar visu faktoru modeli (skat. 3.44. tabulu) un letālā iznākuma prognozēšanu (skat. 3.45. tabulu).

3.44. tabula

Loģistiskās regresijas modelis parametram “Letāls iznākums”

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp(b)**
–	b0	1,68	1,27	1,76	1	0,185	5,37
Infekcijas izpausme	b1	–1,04	0,79	1,74	1	0,187	0,35
Dzimums	b2	–1,26	0,60	4,40	1	0,036	0,29
Vecums	b3	–0,03	0,02	3,63	1	0,057	0,97

3.44. tabulas turpinājums

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp(b)**
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	b4	0,01	0,06	0,01	1	0,914	1,01
Anamnēzes riski	b5	-0,44	0,73	0,36	1	0,547	0,65
Hroniskas brūces	b6	-1,16	0,92	1,59	1	0,208	0,31
Intensīvā terapija	b7	-0,17	0,87	0,04	1	0,846	0,84
Slimnīcas riski	b8	-0,06	0,48	0,02	1	0,902	0,94
Blakusslimības	b9	1,66	0,63	6,91	1	0,009	5,27
Jūtība pret amikacīnu	b10	-1,54	0,90	2,93	1	0,087	0,21
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b11	1,91	0,66	8,48	1	0,004	6,76

* p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Analizējot parametru “Letāls iznākums”, testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 27,8, brīvības pakāpju skaits 11 un attiecīga p vērtība ir 0,003 << 0,05, kas nozīmē, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 4,50, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir 0,809 > 0,05, kas arī liecina, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

3.45. tabula

Parametra “Letāls iznākums” prognostiskais modelis (11 parametriem)

		Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Izdzīvoja	Letāls	
Novērots iznākums	Izdzīvoja	48	8	85,7
	Letāls	15	19	55,9
Kopējā pareizo daļa, %:				74,4

Modeļa nozīmīgie parametri ir “Blakusslimības” un “Antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas”. Tas sakrīt ar jau iegūtiem parametru savstarpējas saistības novērtēšanas rezultātiem. Modeļa daļēji nozīmīgie parametri ir “Dzimums” un “Vecums” – tiem p vērtība ir lielāka par 0,05, bet mazāka par 0,10. *A. baumannii* infekcijas izpausme, ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā un slimnīcas riski relatīvi maz ietekmē letālu iznākumu un nav nozīmīgi (p > 0,2). Modelis pareizi klasificē 74,4 % iznākumu – tam ir zināma prognostiskā spēja.

Lai uzlabotu regresijas modeļa vienkāršību un interpretējamību, vienlaikus saglabājot vai uzlabojot modeļa veiktspēju, tika izmantota pakāpeniskā izslēgšanas (regresijas) metode, kurā pakāpeniski izslēdza tos, kuriem ir mazākā ietekme uz divvērtīgo iznākumu (šajā gadījumā uz parametru “Letāls iznākums”), pakāpeniski tika izslēgti mainīgie, izmantojot p vērtības.

Rezultātā izveidots 6 parametru modelis (skat. 3.46. tabulu) un prognostiskais modelis (skat. 3.47. tabulu).

3.46. tabula

Parametra “Letāls iznākums” regresijas modeļa parametri

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp (b)**
–	b0	1,44	1,04	1,90	1	0,168	4,20
Infekcijas izpausme	b1	-1,20	0,62	3,72	1	0,054	0,30
Dzimums	b2	-1,20	0,58	4,31	1	0,038	0,30
Vecums	b3	-0,03	0,02	3,67	1	0,055	0,97
Blakusslimības	b9	1,53	0,61	6,23	1	0,013	4,63
Jūtība pret amikacīnu	b10	-1,66	0,82	4,10	1	0,043	0,19
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b11	1,87	0,60	9,65	1	0,002	6,46

*p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 15,1, brīvības pakāpju skaits 4 un attiecīga p vērtība ir 0,004 << 0,05, kas nozīmē, ka modelis arī ir adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 7,22, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir 0,513 > 0,05, kas liecina, ka modelis arī ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

3.47. tabula

Parametra “Letāls iznākums” prognostiskais modelis (6 parametriem)

Novērots iznākums	Izdzīvoja	Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Izdzīvoja	Letāls	
	Izdzīvoja	48	8	85,7
	Letāls	16	18	52,9
Kopējā pareizo daļa (%):				73,3

“Blakusslimības” un “Antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas” joprojām ir parametri, kam ir lielāka ietekme (lielākais exp(b)). Šī modeļa ietvaros nozīmīgi vai daļēji nozīmīgi ir arī pārējie modeļa parametri. *A. baumannii* izraisītai infekcijai ir salīdzinoši neliela ietekme. Modelis pareizi klasificē 73,3 % iznākumu, kas ir nedaudz mazāk, nekā 11 parametru modeļa gadījumā.

Līdz ar to bija vēlme atrast tos neatkarīgos mainīgos, kuri būtiski uzlabo modeļa veiktspēju, tas ir īpaši noderīgi, jo ir daudz potenciālo mainīgo un jāatrod tie, kuriem ir vislielākā ietekme uz atkarīgo mainīgo. Tas tika paveikts, izmantojot pakāpenisko

pievienošanas metodi, pievienojot parametrus, kam ir lielāka ietekme. Rezultātā tika izveidots viena parametra modelis (skat. 3.48. tabulu) un prognostiskais modelis (skat. 3.49. tabulu).

3.48. tabula

Parametra “Letāls iznākums” regresijas modeļa parametri (1 parametrs)

Faktors		b**	SD**	<i>Wald**</i>	df**	p vērtība*	exp (b)**
	b0	-1,03	0,31	10,81	1	0,001	0,36
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b11	1,19	0,45	6,84	1	0,009	3,28

* p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; *Wald* – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 7,1, brīvības pakāpju skaits 1 un attiecīga p vērtība ir 0,008 << 0,05, kas nozīmē, ka modelis arī ir adekvāts eksperimentāliem datiem (skat. 3.49. tabulu). Hosmera un Lemešova tests nav piemērots modelim ar vienu brīvības pakāpi.

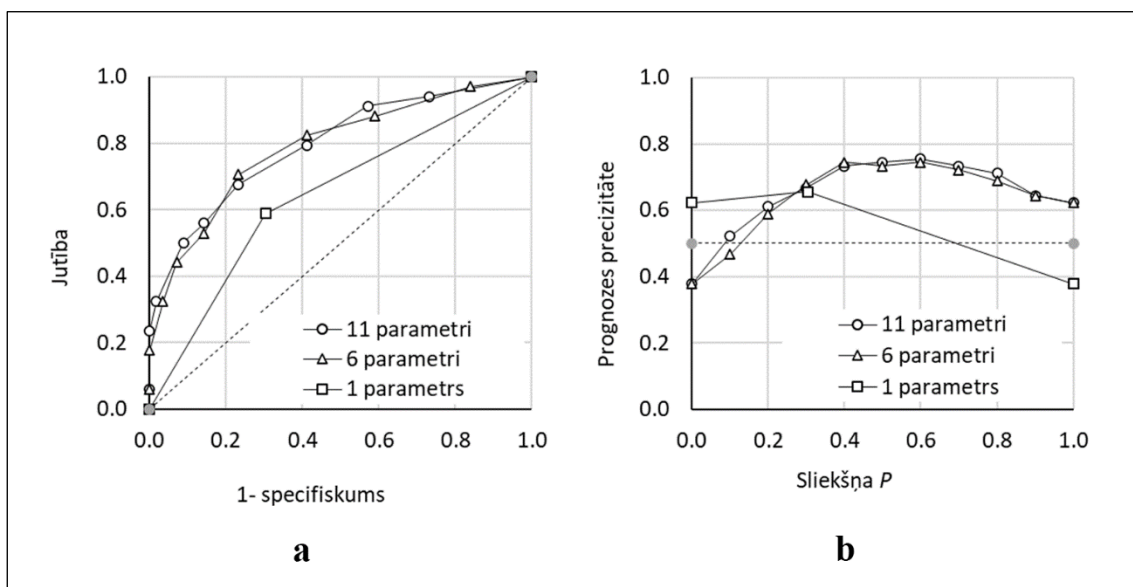
3.49. tabula

Parametra “Letāls iznākums” prognostiskais modelis (1 parametram)

		Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Izdzīvoja	Letāls	
Novērots iznākums	Izdzīvoja	39	17	69,6
	Letāls	14	20	58,8
Kopējā pareizo daļa (%):				65,6

Pēdējā analizētajā modelī parametrs “Antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas” ir vienīgais ietekmējošais parametrs.

Parametra “Letāls iznākums” modeļi tika salīdzināti, izmantojot ROC līknes (skat. 3.2. attēlu).



3.2. attēls. ROC līknes trim letāla iznākuma prognozēšanas modeļiem (a) un modeļu precizitātes atkarība no P_r – sliekšņa varbūtības (b)

Punktēta līnija atbilst nejaušam klasifikatoram

ROC līknes rāda, ka 11 parametru un 6 parametru modeļu prognostiskās spējas ir līdzīgas. Savukārt viena parametra modelis ir ievērojami sliktāks.

Ar loģistiskās regresijas statistiskās analīzes metodi tika analizēts parametrs “Infekcijas izpausme” ar visu faktoru modeli (skat. 3.50. tabulu) un tā prognostiskais modelis (skat. 3.51. tabulu).

3.50. tabula

Loģistiskās regresijas modelis parametram “Infekcijas izpausme”

Faktors		b^{**}	SD^{**}	$Wald^{**}$	df^{**}	P vērtība*	$\exp(b)^{**}$
–	b_0	-6,94	2,07	11,26	1	0,001	0,00
Dzimums	b_1	1,90	0,85	5,05	1	0,025	6,71
Vecums	b_2	-0,02	0,02	0,42	1	0,517	0,99
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	b_3	0,37	0,10	14,76	1	< 0,001	1,44
Anamnēzes riski	b_4	0,42	1,14	0,13	1	0,715	1,52
Hroniskas brūces	b_5	0,54	0,92	0,34	1	0,561	1,71
Intensīvā terapija	b_6	-1,39	1,18	1,38	1	0,239	0,25
Slimnīcas riski	b_7	1,00	0,57	3,06	1	0,08	2,71
Blakusslimības	b_8	-0,30	0,77	0,15	1	0,7	0,74
Jūtība pret amikacīnu	b_9	-0,10	1,02	0,01	1	0,924	0,91
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b_{10}	1,38	0,79	3,02	1	0,082	3,96

* $p < 0,05$

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze, $Wald$ – Valda testa statistika (var nerādīt); df – brīvības pakāpju skaits (var nerādīt); p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; $\exp(b)$ – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 55,0, brīvības pakāpju skaits 10 un attiecīga p vērtība ir $< 0,001 \ll 0,05$, kas nozīmē, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 13,9, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir $0,085 > 0,05$, kas liecina, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

3.51. tabula

Parametra “Infekcijas izpausme” prognostiskais modelis (10 parametriem)

		Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Nav infekcijas	Infekcija	
Novērots iznākums	Nav infekcijas	55	5	91,7
	Infekcija	6	24	80,0
Kopējā pareizo daļa (%):				87,8

Modeļa nozīmīgie parametri ir “Dzimums” un “*A. baumannii* noteikšanas diena”, daļēji nozīmīgi parametri ir “Slimnīcas riski” un “Antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas” – tiem p vērtība lielāka par 0,05, bet mazāka par 0,10. Kopumā tas sakrīt ar jau iegūtiem parametru savstarpējas saistības novērtēšanas rezultātiem. Modelis pareizi klasificē 87,8 % iznākumu – tam ir zināma prognostiskā spēja.

Turpinājumā tika izmantota pakāpeniskā izslēgšanas metode, atstājot parametrus, kam ir lielāka ietekme. Rezultātā izveidots trīs parametru regresijas modelis (skat. 3.52. tabulu) un tā prognostiskais modelis (skat. 3.53. tabulu).

3.52. tabula

Parametra “Infekcijas izpausme” regresijas modeļa parametri (3 parametriem)

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp(b)**
–	b0	-7,39	1,56	22,55	1	< 0,001	0,00
Dzimums	b2	1,65	0,75	4,80	1	0,028	5,21
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	b3	0,36	0,08	18,54	1	< 0,001	1,43
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b11	1,35	0,65	4,27	1	0,039	3,84

* p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

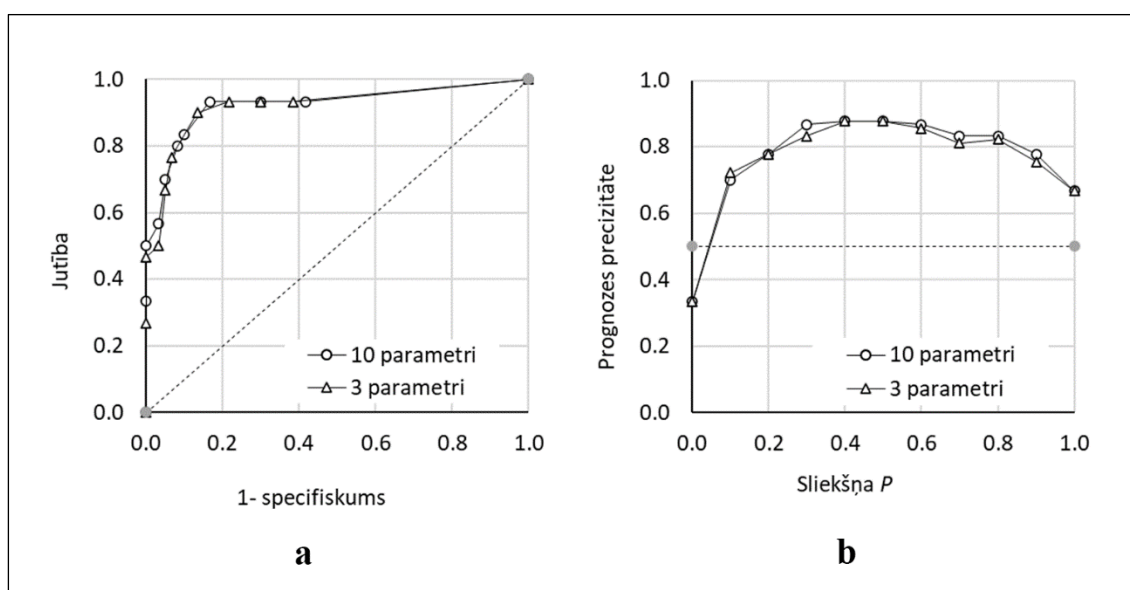
Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 50,8, brīvības pakāpju skaits 3 un attiecīga p vērtība ir $< 0,001 \ll 0,05$, kas nozīmē, ka modelis arī ir adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 36,3, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir $< 0,001 < 0,05$, kas liecina, ka modelis nav adekvāts eksperimentāliem datiem.

Parametra “Infekcijas izpausme” prognostiskais modelis (3 parametriem)

		Prognozētais iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Nav infekcijas	Infekcija	
Novērots iznākums	Nav infekcijas	56	4	93,3
	Infekcija	7	23	76,7
Kopējā pareizo daļa (%):				87,8

“Dzimums”, “*A. baumannii* noteikšanas diena” un “Antibakteriāla terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas” ir parametri, kam ir lielāka ietekme (lielākais $\exp(b)$) uz *A. baumannii* infekcijas izpausmi. Modelis pareizi klasificē 87,8 % iznākumu, kas rāda, ka šis modelis var būt izmantots infekcijas izpausmes prognozēšanai. Pakāpeniskā pievienošanas metode dod tādu pašu rezultātu.

Parametra “Infekcijas izpausme” modeļi tika salīdzināti, izmantojot ROC līknes (skat. 3.4. attēlu).



3.4. attēls. ROC līknes diviem infekcijas izpausmes prognozēšanas modeļiem (a) un modeļu precizitātes atkarība no Pr – sliekšņa varbūtības

Punktēta līnija atbilst nejaušam klasifikatoram

Ar loģistiskās regresijas statistiskās analīzes metodi tika analizēts parametrs “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanas” ar visu faktoru modeli (skat. 3.54. tabulu) un tā prognostiskais modelis (skat. 3.55. tabulu).

Loģistiskās regresijas modelis parametram “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās”

Faktors		b*	SD**	Wald**	df**	P vērtība*	exp (b)**
–	b0	-1,60	1,88	0,73	1	0,395	0,20
Dzimums	b1	-0,23	0,98	0,06	1	0,813	0,79
Vecums	b2	-0,02	0,03	0,82	1	0,366	0,98
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	b3	-0,18	0,11	2,84	1	0,092	0,84
Anamnēzes riski	b4	0,93	1,01	0,84	1	0,359	2,54
Hroniskas brūces	b5	0,11	0,96	0,01	1	0,91	1,12
Intensīvā terapija	b6	0,87	1,66	0,27	1	0,601	2,38
Slimnīcas riski	b7	1,16	0,71	2,66	1	0,103	3,19
Blakusslimības	b8	-0,80	1,01	0,63	1	0,427	0,45
Jūtība pret amikacīnu	b9	1,44	1,11	1,69	1	0,194	4,22
Antibakteriāla terapija pirms <i>A. baumannii</i> noteikšanas	b10	-1,12	0,90	1,55	1	0,213	0,33
Infekcijas izpausme	b11	2,91	1,21	5,75	1	0,017	18,29

* $p < 0,05$

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 12,3, brīvības pakāpju skaits 10 un attiecīga p vērtība ir $0,27 > 0,05$, kas nozīmē, ka modelis nav adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 10,1, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir $0,26 > 0,05$, kas liecina, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

Parametra “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās” prognostiskais modelis

Novērots iznākums	Nav kolonizācijas Kolonizācija	Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Nav kolonizācijas	Kolonizācija	
	Nav kolonizācijas	76	2	97,4
	Kolonizācija	8	4	33,3
Kopējā pareizo daļa (%):				88,9

Modeļa vienīgais nozīmīgais parametrs ir “Infekcijas izpausme”, daļēji nozīmīgi ir “*A. baumannii* noteikšanas diena” un “Slimnīcas riski”. Modelis pareizi klasificē 88,9 % iznākumu, modelim var būt prognostiskā spēja.

Lietojot regresijas metodi, tika atstāti parametri ar lielāko ietekmi. Rezultātā izveidots trīs parametru modelis (skat. 3.56. tabulu) un tā prognostiskais modelis (skat. 3.57. tabulu).

Parametra “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās” regresijas modeļa parametri (3 parametri)

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp (b)**
–	b0	-2,49	0,90	7,58	1	0,006	0,08
<i>A. baumannii</i> noteikšanas diena	b3	-0,13	0,07	3,14	1	0,077	0,88
Slimnīcas riski	b7	1,02	0,53	3,68	1	0,055	2,78
Infekcijas izpausme	b11	2,11	0,86	6,00	1	0,014	8,27

* p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 13,0, brīvības pakāpju skaits 3 un attiecīga p vērtība ir 0,005 << 0,05, kas nozīmē, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

Hosmera un Lemešova testa statistikas χ^2 vērtība ir 6,86, brīvības pakāpju skaits ir 8 un attiecīga p vērtība ir 0,55 > 0,05, kas liecina, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem.

Parametra “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās” prognostiskais modelis (3 parametri)

		Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Nav kolonizācijas	Kolonizācija	
Novērots iznākums	Nav kolonizācijas	77	1	98,7
	Kolonizācija	11	1	8,3
Kopējā pareizo daļa (%):				86,7

“Infekcijas izpausme” ir nozīmīgs parametrs, “*A. baumannii* noteikšanas diena” un “Slimnīcas riski” ir daļēji nozīmīgi. Modelis pareizi klasificē 86,7 % iznākumu, kas ir līdzīgs 10 parametru (visu parametru) modeļa gadījumam. Pakāpeniskās pievienošanas metode sniedz tādu pašu rezultātu.

Izmantojot pakāpenisko pievienošanas metodi (regresijas modelis), tika izveidots viena parametra modelis (skat. 3.58. tabulu) un tā prognostiskais modelis (skat. 3.59. tabulu).

Parametra “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās” regresijas modeļa parametri (1 parametrs)

Faktors		b**	SD**	Wald**	df**	p vērtība*	exp (b)**
	b0	-2,64	0,52	26,00	1	< 0,001	0,07
Infekcijas izpausme	b3	1,63	0,66	6,04	1	0,014	5,09

* p < 0,05

** b – modeļa parametra aprēķināta vērtība; SD – modeļa parametra vērtības standartnovirze; Wald – Valda testa statistika; df – brīvības pakāpju skaits; p vērtība – ja lielāka par 0,05, parametrs nenozīmīgs; exp(b) – lielums, kas rāda, cik lielu ieguldījumu parametrs dod kopējā varbūtības novērtējumā.

Testa *Omnibus* statistikas χ^2 vērtība ir 6,5, brīvības pakāpju skaits 1 un attiecīga *p* vērtība ir 0,011 \ll 0,05, kas nozīmē, ka modelis ir adekvāts eksperimentāliem datiem. Hosmera un Lemešova tests nav piemērots (brīvības pakāpju skaits 1).

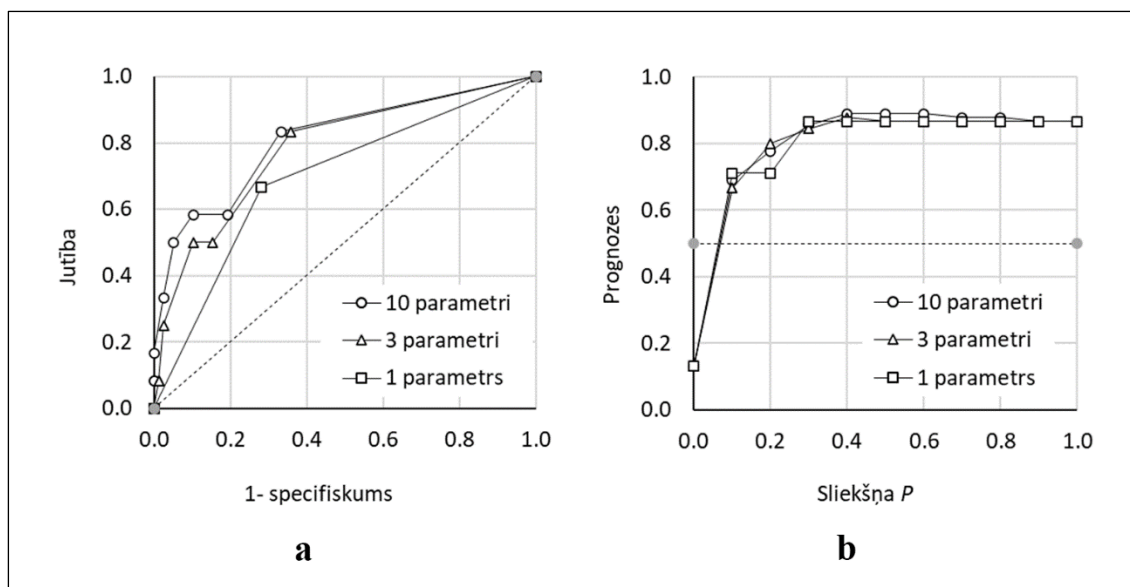
3.59. tabula

Parametra “Kolonizācija 1 mēnesi pēc izrakstīšanās” prognostiskais modelis (1 parametrs)

		Prognozēts iznākums		Pareizo prognožu daļa (%)
		Nav kolonizācijas	Kolonizācija	
Novērots iznākums	Nav kolonizācijas	78	0	100
	Kolonizācija	12	0	0,0
Kopējā pareizo daļa (%):				86,7

Ir tikai viens nozīmīgs parametrs – “Infekcijas izpausme”. Modelis pareizi klasificē 86,7 % iznākumu.

Modeļi tika salīdzināti, izmantojot ROC līknes (skat. 3.5. attēlu).



3.5. attēls. ROC līknes trim infekcijas izpausmes prognozēšanas modeļiem (a) un modeļu precizitātes atkarība no P_r – sliekšņa varbūtības

Punktēta līnija atbilst nejaušam klasifikatoram

Loģistiskās regresijas analīzes rezultāti labi sakrīt ar rezultātiem, kas ir iegūti, izmantojot citas statistiskās metodes.

3.4. Molekulārbioloģiskais raksturojums

Visiem *A. baumannii* izolātiem, kurus izdalīja pacientiem primārās hospitalizācijas laikā un dinamiskās novērošanas laikā, tika iegūti šo izolātu pilna genoma sekvenčēšanas dati un noteikti sekvenču tipi (ST). Analīzes pamatmērķis bija noteikt, ka pacientam dinamiskās

A. baumannii izolātu kloni uzraudzības periodā

<i>A. baumannii</i> izolāta numurs primārās hospitalizācijas laikā	<i>A. baumannii</i> ST klons				
	1. mēnesī	3. mēnesī	6. mēnesī	12. mēnesī	18. mēnesī
Ab-16001161-H	ST2	ST2	ST2	ST2	–
Ab-16001131-B	ST286	ST286	ST286	ST286	–
Ab-15007733-B	ST2	ST2	ST2	–	–
Ab-15008359-B	ST2	ST2	ST2	–	–
Ab-16003773-H	ST2	ST2	ST2	–	–
Ab-15006837-B	ST2	ST2	–	–	–
Ab-16005188-H	ST2	ST2	–	–	–
Ab-16002341-B	ST2	ST2	–	–	–
Ab-15008675-H	ST2	ST2	–	–	–
Ab-16002500-H	ST2	ST2	–	–	–
Ab-15009493-H	ST2	ST2	–	–	–
Ab-15006767-B	ST2	–	–	–	–

Darbā tika analizēts 71 gēns, kas atbild par dažādiem *A. baumannii* patoģenēzes mehānismiem (piem., adhēziju, invāziju, apoptozes indukciju, biofilmu veidošanos un rezistenci). Katrs izolāts saturēja 53–71 virulences gēnu, bet netika atklātas nekādas saistības starp *A. baumannii* virulences gēnu profilu un citiem parametriem – *A. baumannii* izraisītās infekcijas veidu, pacienta diagnozi un izolāta avotu. Ņemot vērā *A. baumannii* ģenētisko dažādību, ir nepieciešami turpmāki pētījumi (Liepiņš et al., 2021).

Diskusija

Darbā vienu mēnesi pēc izrakstīšanās *A. baumannii* atkārtoti tika identificēts 21 % gadījumu, pēc trim mēnešiem – 11 %, pēc sešiem mēnešiem – 5 % un 12 mēnešus pēc izrakstīšanās – 4 % gadījumu. 18 mēnešu periodā *A. baumannii* nevienam pacientam vairs netika identificēts. Nelielā Izraēlas pētījumā par nēsāšanas ilgumu (Marchaim et al., 2007) no 30 pacientiem, kuriem ne agrāk kā pirms sešiem mēnešiem tika konstatēta multirezistenta *A. baumannii*, atkārtotas skrīninga kultūras bija pozitīvas 5 pacientiem (17 %) ar vidējo ilgumu 17,5 mēneši pēc pēdējās izdalītās kultūras. Savukārt 12 no 22 (55 %) pacientiem pozitīva skrīninga kultūra bija tajos gadījumos, kad multirezistentā *A. baumannii* tika izolēta ne mazāk kā pirms 10 dienām. Var secināt, ka noteiktā laika periodā, darbā tie bija 12 mēneši, pacienti pēc izrakstīšanās no slimnīcas var būt infekcijas avots gan sabiedrībā, gan veselības aprūpes iestādēs atkārtotas hospitalizācijas gadījumā. Nozīmīgākais secinājums par *A. baumannii* ir fakts, ka tā izzušanai nozīmīgs ir laika faktors.

Darbā kolonizācija novērošanas periodā biežāk bija sastopama pacientiem, kam bija *A. baumannii* izraisīta infekcija un biežāk sastopama grupās, kas tika pakļautas slimnīcas riska faktoriem: grupā, kas netika pakļauta riska faktoriem vai ne vairāk kā vienam faktoram, kolonizāciju gadījumu skaits bija 3 %, grupā, kurā riska faktoru skaits bija 2–4, infekciju gadījumu skaits pieauga līdz 15 %, un, ja riska faktoru skaits bija 5–7, tad 23 % ($p < 0,001$).

Dinamiskās novērošanas laikā izdalīto *A. baumannii* izolātu molekulārbioloģiskā analizē konstatēja, ka izolāti pārstāvēja to pašu ST klonu, kas sākotnēji tika izdalīts primārās hospitalizācijas laikā.

A. baumannii kolonizācija vienu mēnesi pēc izrakstīšanās ir saistīta ar *A. baumannii* izraisītu infekciju sākotnējās hospitalizācijas laikā un slimnīcas riska faktoriem.

Loģistiskās regresijas statistiskās analīzes rezultātā apkopojot visu darbā pētīto parametru ietekmi uz *A. baumannii* kolonizāciju pēc primārās inficēšanās, konstatēts, ka viena mēneša laikā pēc izrakstīšanās kolonizācijas risks ir lielāks, ja pacientam bija *A. baumannii* izraisīta infekcija ($p = 0,014$). Daļēji kolonizācijas ilgumu ietekmē slimnīcas riska faktori ($p = 0,055$).

Darbā *A. baumannii* izraisīta infekcija bija apstiprināta 33 % pacientu, pārējiem pacientiem tika konstatēta *A. baumannii* kolonizācija. Kolonizācijas gadījumā antibakteriālā ārstēšana nav nepieciešama. Ārkārtīgi būtiski ir konkrētā gadījumā izvērtēt un atšķirt kolonizāciju no infekcijas – tikai tas palīdzētu izvairīties no nepamatotas terapijas uzsākšanas ar antibakteriāliem līdzekļiem. Darbā tika konstatēti pieci *A. baumannii* kolonizācijas gadījumi, kad nebija *A. baumannii* izraisītas infekcijas pazīmju, bet pacienti tomēr tika ārstēti ar kolistīnu.

66,6 % pacientu *A. baumannii* mikroorganisma klātbūtne tika definēta kā kolonizācija. Pētījumos novērots, ka *A. baumannii* kolonizācijas gadījumi pieaug, palielinoties vispārējam *A. baumannii* sastopamības līmenim (Corbella et al., 2000; Playford et al., 2007; Arvaniti et al., 2012). Jāatzīst, ka RAKUS ir novērojams ilgstošs endēmisks uzliesmojums.

Ikdienā daži ārsti un pētnieki uzskata, ka *A. baumannii* izraisītās infekcijas nav saistītas ar augstu letalitāti. Darbā tika konstatēts, ka 30 % (9 no 30) pacientu ar *A. baumannii* klātbūtni nomira no mikrobioloģiski apstiprinātas *A. baumannii* infekcijas: 6 pacienti ar *A. baumannii* izraisītu pneimoniju, 2 pacienti ar *A. baumannii* izraisītu asinsrites infekciju un 1 pacients ar *A. baumannii* izraisītu ķirurģiskās brūces infekciju. Veselības aprūpes speciālisti apgalvo, ka šis mikroorganisms nav radījis ievērojami paaugstinātu mirstību hospitalizētiem pacientiem, tāpēc *A. baumannii* infekcijas izraisītā mirstība joprojām paliek strīdīgs jautājums (Park et al., 2013; Xiao et al., 2017). Viena no darba analizēm bija vērsta, lai novērtētu *A. baumannii* kolonizācijas vai infekcijas ietekmi uz mirstību. Pēc literatūras datiem, mirstība svārstās no 34 līdz 50 % kolonizētiem pacientiem un no 31 līdz 58 % inficētiem pacientiem (Falagas et al., 2007). Pētījumu neviennozīmīgums tiek uzskatīts par faktoru, kas apdraud statistisko atšķirību iegūšanu starp kolonizētiem un inficētiem gadījumiem. Darbā ar rezistentu *A. baumannii* kolonizēto pacientu mirstība bija 41,6 %, bet ar klīniski izteiktu *A. baumannii* infekciju pacientu mirstība – 30 %. Darbā nebija iespējams pateikt, vai *A. baumannii* infekcija bija tiešais nāves iemesls ($p = 0,187$), tomēr 30 % mirstība pacientu grupā ar *A. baumannii* izraisītu infekciju ir augsts procents. Vairāki pētījumi norāda, ka mirstība, kas saistīta ar *A. baumannii* infekciju, veido 8–43 % no kopējās mirstības (del Mar Tomas et al., 2005; Falagas et al., 2007; Livermore et al., 2010).

Mirstība no *A. baumannii* izraisīta septiska šoka svārstās no 20 līdz 60 %, lai gan mirstību, kas attiecināma uz pašu bakteriēmiju, ir grūti noteikt vairāku blakusslimību apstākļos (Seifert et al., 1995; Cisneros et al., 1996; Wisplinghoff et al., 2000; Chen et al., 2005(1); Grupper et al., 2007; Lee et al., 2012; Brotfain et al., 2016). Darbā letālam iznākamam ir saistība ar blakusslimībām, tādām kā hroniska sirds mazspēja, hroniska nieru mazspēja, cukura diabēts, onkoloģiska slimība, un šo blakusslimību dažādām kombinācijām – tas tika novērots 33 % pacientu, kuriem bija viena vai vairākas blakusslimības ($p = 0,009$). Konstatētais norāda, ka blakusslimības ir nozīmīgs letalitātes riska faktors, ja pacientam tiek konstatēta *A. baumannii* izraisīta infekcija.

Darba rezultāti liecina, ka letāls iznākums korelē ar antibakteriālo terapiju pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,004$). Šī ārstēšana parasti bija saistīta ar hospitalizācijas sākotnējo iemeslu, visbiežāk sepsi vai citu smagu bakteriālu infekciju. Šis fakts vairāk norāda uz *A. baumannii* kā ar veselības aprūpes saistītas infekcijas cēloni. Arī izmantojot loģistiskās

regresijas statistisko metodi letāla iznākuma analīzē, konstatēts, ka tā ir augstāka pacientiem, kuri saņēma antibakteriālo ārstēšanu pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,004$), pacientiem ar blakusslimībām ($p = 0,009$) un vīriešiem ($p = 0,036$).

Nav iespējams apgalvot, ka pacients ar apstiprinātu *A. baumannii* infekciju miris tieši no šīs infekcijas, jo papildus bija vēl citi faktori, kuri varēja ietekmēt letālu iznākumu, jo pamatā bija nopietni sākotnējie hospitalizācijas iemesli: insults, cerebrāla hemorāģija, smaga sepse vai politrauma. Darbā netika atrastas saistības starp letālu iznākumu un *A. baumannii* izraisītu infekciju ($p = 0,187$).

Mirusajiem pacientiem salīdzinājumā ar izdzīvojušajiem nebija būtisku atšķirību slimnīcas riska faktoru (centrālā asinsvada katetra klātbūtne, urīna katetra klātbūtne, nazogastrālās zondes klātbūtne, VAC sistēmas klātbūtne, mākslīgā plaušu ventilācija, hemodialīze, ķirurģiska iejaukšanās hospitalizācijas laikā, bronhoskopija vai cita invazīva ierīce) biežumā ($p = 0,902$). Tomēr novērots, ka pacientu mirstība ir lielāka, ja ir blakusslimības ($p = 0,009$).

A. baumannii infekcijas izraisītā mirstība ir un paliek pretrunīgs jautājums. Mirstības analīzi, kas būtu saistāma tieši ar *A. baumannii* infekciju, ierobežo vairāki faktori – pētījumā izmantotā metodoloģija, respektīvi, iekļauto infekciozo iemeslu spektrs, un pacientu sākotnēji kritiskais veselības stāvoklis.

Darbā bija vīriešu pārsvars – 67 %. Interesants ir fakts, ka darbā *A. baumannii* izraisītu infekciju biežāk novēroja vīriešiem ($p = 0,036$), lai gan, ja salīdzina dzimuma ietekmi ar mirstības riska faktoriem pacientiem ar *Acinetobacter* infekciju, tad tajā minēts, ka sieviešu dzimums ir riska faktors (Dizbay et al., 2010), tas raisa vairāk diskusiju un turpmākus pētījumus par dzimuma ietekmi.

Loģistikās regresijas statistiskās analīzes rezultātā konstatēts, ka tiem pacientiem, kuriem *A. baumannii* ir identificētā vēlākā hospitalizācijas dienā ($p < 0,001$), ir augstāks risks, ka tieši *A. baumannii* ir infekcijas izraisītājs. Šis fakts pilnīgi atspoguļo jau zināmo, ka *A. baumannii* parasti izraisa vēlīnas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas (Montefour et al., 2008; Aiman El-Saed et al., 2013).

A. baumannii izraisīta infekcija daļēji biežāk bija sastopama pacientiem ar slimnīcas riska faktoriem ($p = 0,08$), bet nebija korelācijas ar intensīvās terapijas nodaļu ($p = 0,239$).

A. baumannii izolātu pilna genoma sekvencēšanas dati parādīja, ka darba primāro datu uzkrāšanas laikā, 2015.–2016. gadā, Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā cirkulēja vairāki ST2 klonu tipi. ST2 genotips ir saistīts ar vairāku zāļu rezistenci un bija jau iepriekš ziņots kā endēmisks celms Eiropas un ASV slimnīcās, kas bieži ir saistīts ar uzliesmojumiem slimnīcās (Fitzpatrick et al., 2016; Liepiņš et al., 2021). Darbā sekvencēšana tika izmantota, lai

pierādītu, ka pirmreizēji izdalītais *A. baumannii* izolāts ir identisks dinamiskā novērošanā identificētajam izolātam, vienam un tam pašam pacientam. Izmantojot pilna genoma sekvencēšanu, ir iespējams izsekot konkrētā mikroorganisma kolonizācijai vai infekcijas attīstībai vienam pacientam, metode sniedz augstāku un precīzāku intrahospitālo uzliesmojumu uzraudzību (Kim et al., 2018; Gramatniece et al., 2019). Tomēr tā ir dārga un laikietilpīga, kas pašreiz sniedz tikai retrospektīvus datus. Sekvencēšanā konstatēts, ka slimnīcā plaši izplatītie ST2 genotipi satur specifiskus gēnus, piemēram, *bap* un *bauA*, kas ir iesaistīti *A. baumannii* plašajā izplatībā salīdzinājumā ar citiem ST izolātiem. Zināms, ka *bap* ir iesaistīts biofilmas veidošanā, savukārt *bauA* ir saistīts ar dzelzs uzņemšanu (Brossard et al., 2012; Sefid et al., 2015). Konstatētie rezultāti palīdz vērsties pret konkrētiem *A. baumannii* inficēšanās un pārnesanas riska faktoriem vai šo faktoru ietekmes mazināšanas slimnīcā.

Infekciju kontrolei ir ārkārtīgi būtiska nozīme, lai maksimāli samazinātu turpmāku rezistentu mikroorganismu, t. sk. multirezistentā *Acinetobacter*, izplatību. Rezistentu *A. baumannii* kolonizēto pacientu identifikācija un izolēšana ir ļoti svarīgs pasākums, lai novērstu tās izplatīšanos (Siegel et al., 2007).

Darbā 19 % pacientu ar *A. baumannii* klātbūtni tika pakļauti vismaz vienam anamnēzes riska faktoram, lai pirms stacionēšanās inficētos ar *A. baumannii* ($p = 0,715$), bet būtiskākais no šiem faktoriem bija tas, ka 11 % no šiem pacientiem pēdējā gada laikā bijuši hospitalizēti. 78 % pacientu tika pakļauti vismaz vienam slimnīcā iegūtam riska faktoram, lai inficētos ar *A. baumannii*, taču tam bija daļēja ietekme uz *A. baumannii* izraisītu infekciju ($p = 0,08$). Biežākie slimnīcas faktori, lai iegūtu *A. baumannii*, bija centrālā asinsvada katetrs vai urīna katetrs – abi 61 % gadījumu – un 40 % pacientu tika veikta mākslīgā plaušu ventilācija. 90 % pacientu, kuri neārstējās intensīvās terapijas nodaļā, slimnīcas riska faktoru skaits bija 0 vai 1, un nebija pacientu, kam būtu vairāk par četriem riska faktoriem. Pacienti ar vairāk par četriem slimnīcas faktoriem 100 % gadījumu bija intensīvās terapijas pacienti, turklāt pacientiem ar vairākiem slimnīcas faktoriem biežāk tika ordinēta antibakteriālā ārstēšana. Dienvidkorejā veikts pētījums (Jung et al., 2010) parādīja, ka infekcijas klātbūtne un elpošanas mazspēja pacienta uzņemšanas laikā intensīvās terapijas nodaļā, nesena centrālā venozā katetra ievietošana, bakteriēmija, ko izraisa citi mikroorganismi pēc kolonizācijas ar multirezistentu *A. baumannii*, un iepriekšēja antibakteriāla terapija bija neatkarīgi rezistentās *A. baumannii* izraisītas bakteriēmijas riska faktori. Turklāt kombinētie faktori, kas saistīti ar mākslīgās plaušu ventilācijas iekārtas dezinficējošo apstrādi un mākslīgās plaušu ventilācijas pāreju uz endotraheālās caurules ievietošanu traheostomā, palielināja multirezistentās *A. baumannii* bakteriēmijas risku. *A. baumannii* bakteriēmijas riska faktori intensīvās terapijas nodaļā jau iepriekš pierādīti ar gadījumu kontroles un kohortu pētījumiem. Daudzfaktoru analīze par

A. baumannii bakteriēmijas riska faktoriem pierādīja, ka galvenie faktori ir vīriešu dzimums, APACHE II punktu skaits, uzturēšanās ilgums intensīvās terapijas nodaļā, mākslīgā plaušu ventilācija, iepriekšēja infekcija, antibakteriālā ārstēšana un kolonizācija (Garca-Garmendia et al., 2001; Lee et al., 2004; Shih et al., 2008; Jang et al., 2009). Vīriešu dzimums kā riska faktors minēts darbā, kas bija saistīts ar kara apstākļiem (Shih et al., 2008). Darbā, loģistiskās regresijas statistiskās analīzes rezultātā apkopojot parametru ietekmi uz *A. baumannii* izraisītu infekciju, ir konstatēts, ka klīniska infekcija biežāk izpaužas vīriešiem ($p = 0,028$).

Darba dati parādīja, ka *A. baumannii* izraisīta infekcija neizpaužas biežāk pacientiem, kuri ārstējās intensīvās terapijas nodaļā ($p = 0,239$).

41 % pacientu tika veikta antibakteriāla terapija, pirms tiem tika konstatēta *A. baumannii* klātbūtne, pie tam uzsējums, kurā identificēta *A. baumannii*, tika paņemts vidēji $12. \pm 6,0$ hospitalizācijas dienā. Tas liecina, ka antibakteriālā terapija, pamatoti vai nepamatoti pirms *A. baumannii* atklāšanas pacientam, ir daļēji nozīmīgs riska faktors pacientam inficēties ar rezistentu *A. baumannii* ($p = 0,082$). Loģistiskās regresijas statistiskās analīzes rezultātā ir konstatēts, ka tie pacienti, kuri pirms *A. baumannii* izraisītas infekcijas ir saņēmuši antibakteriālo ārstēšanu, ir augstāks *A. baumannii* izraisītas infekcijas risks ($p = 0,039$). Šajā kontekstā atzīmējams fakts, ka 31 % pacientu sākotnēji tika stacionēti ar sepsi vai citu smagu bakteriālu infekciju intensīvās terapijas nodaļā un 51 % pacientu pirms *A. baumannii* identifikācijas saņēma antibakteriālo terapiju. Visbiežāk pacienti saņēma karbapenēmus (18 %), kam sekoja 3. paaudzes cefalosporīni (13 %) un pretpseidomonu penicilīni ar beta-laktamāžu inhibitoru (9 %). Kādā prospektīvā pētījumā par intensīvās terapijas pacientiem secināts, ka ir tikai divi galvenie riska faktori multirezistentu mikroorganismu izraisītai infekcijai: karbapenēmu lietošana pēdējā pusgada laikā un hospitalizācijas ilgums intensīvas terapijas nodaļā (Vasudevan et al., 2014).

Daudzfaktoru analīzē hospitalizācija intensīvas terapijas nodaļā bija viens no faktoriem, kas saistīts ar infekciju, turklāt infekcijas risks pieauga par 2 % par katru nākamo slimnīcā pavadīto dienu, kā arī ar hronisku blakusslimību klātbūtni, kas saskaņā ar *McCabe* klasifikāciju klasificēta kā neletāla, bet bija saistīta ar lielāku infekcijas iespējamību (Martin-Aspas et al., 2018). Darba dati liecina, ka statistiska korelācija ir starp *A. baumannii* izraisītu infekciju un dzimumu ($p = 0,033$), ārstēšanos intensīvās terapijas nodaļā ($p = 0,013$), ar slimnīcas manipulācijām saistītiem riska faktoriem ($p < 0,001$) un to, ka pacientam tika veikta antibakteriālā terapija pirms *A. baumannii* noteikšanas ($p = 0,01$).

Darbā biežākā *Acinetobacter* infekcijas klīniska izpausme bija pneimonija, kas sakrīt ir citiem pētījumiem (Hernández-Torres et al., 2010; Munoz-Price et al., 2013; Villar et al., 2014). Mirstība pacientu grupā ar *A. baumannii* pneimoniju ir augsta, 40 % pacientu nomira, bet

vairāku citu pētījumu dati ir pretrunīgi (Bouza et al., 2003; Craven et al., 2009; Dallas et al., 2011; Craven et al., 2013).

Viens no diskutabliem darba jautājumiem un vājajām pusēm bija fakts, ka pētījums ietvēra arī gadījumus, kad *A. baumannii* nebija vienīgais izolāts primārajā klīniskajā paraugā. Citos pētījumos pat vairāk nekā 60 % gadījumu ietvēra polimikrobiālu infekciju klātbūtni (Livermore et al., 2010; López-Cortés et al., 2014). Rezultātā tas ierobežo objektīvu spēju atšķirt kolonizācijas gadījumu no patiesas infekcijas gadījuma, it sevišķi mirstības analīzē. Jau iepriekš ir vērtētas atšķirības starp inficētiem un kolonizētiem pacientiem, bet kohortu nevienādīgums, pētīto parametru mainīgums un/vai ierobežotais pacientu skaits ir ietekmējis secinājumus.

A. baumannii infekcija vai kolonizācija ir saistīta ar paaugstinātu mirstību, saslimstību un ilgstošāku uzturēšanos slimnīcā, izraisot arī augstākas finansiālās izmaksas (Young et al., 2007; Lautenbach et al., 2009). Lai samazinātu medicīnisko iekārtu un ierīču piesārņojumu, pacientu kolonizāciju biežumu, kā arī piesārņojumu gaisā, primāriem ir jābūt infekciju kontroles pasākumiem. Nepieciešams ievērot dažādās vadlīnijas par aprūpes un kopšanas komplektu lietošanu intensīvās aprūpes gadījumā, piemēram, mākslīgās plaušu ventilācijas iekārtu palīg līdzekļu/iekārtu komplektu un centrālo asinsvadu katetru aprūpes komplektu lietošanas gadījumā, jo īpaši pacientiem, kas kolonizēti ar rezistentu mikrofloru. Svarīgi ir iespējami ātrāk pacientam evakuēt invazīvās ierīces un iekārtas, piemēram, endotraheālo cauruli vai centrālo asinsvada katetru, lai novērstu multirezistentās *Acinetobacter* bakteriēmiju ar šo mikroorganismu kolonizētiem pacientiem (Falagas et al., 2006; Erbay et al., 2009; Metan et al., 2009).

Pētījumam bija vairāki ierobežojumi. Tās varēja būt kļūdas *A. baumannii* kolonizācijas vai infekcijas interpretācijā. Lielākā daļa infekcijas gadījumu bija pneimonijas ar samērā skaidri noteiktiem infekcijas definēšanas kritērijiem, turpretim liela daļa kolonizācijas paraugu bija no brūcēm vai skrīninga materiāla bez skaidri noteiktas klīniskas ainas. Pacientu skaits darbā bija 90, kas ir salīdzinoši lielāks par dažiem pētījumiem (Playford EG et al., 2007), bet mazāks nekā citos pētījumos (Corbella et al., 2000; Jang et al., 2009), tāpēc paredzams, ka novirzes būs grūti interpretējamas.

Secinājumi

1. Rezistentā *A. baumannii* atkārtoti tika identificēta 12 mēnešus pēc primārās inficēšanās, bet 18 mēnešu periodā pēc primārās inficēšanās *A. baumannii* vairs netika identificēta.
2. Rezistentās *A. baumannii* nēsāšanas riska faktori pēc izrakstīšanās no slimnīcas ir *A. baumannii* izraisīta infekcija primārās hospitalizācijas laikā un slimnīcā veiktās manipulācijas un faktori.
3. Visbiežāk rezistentā *A. baumannii* izraisa pneimoniju, asinsrites infekciju un ķirurģiskās brūces infekciju.
4. Inficēšanās riska faktori ar rezistentu *A. baumannii* ir slimnīcā veiktās manipulācijas un faktori (centrālā asinsvada katetrs, urīna katetrs, nazogastrālā zonde, VAC sistēma, mākslīgā plaušu ventilācija, hemodialīze, ķirurģiska operācija hospitalizācijas laikā, bronhoskopija un citu invazīvu ierīču klātbūtne) un antibakteriālā ārstēšana pirms *A. baumannii* infekcijas.
5. 33 % gadījumu klīniskajā materiālā identificētā *A. baumannii* izraisīja infekcijas klīniskas izpausmes.
6. Visbiežāk *A. baumannii* kā kolonizējošs mikroorganisms ir identificēta no bronhu skalojumiem un dažādas lokalizācijas brūcēm.
7. *A. baumannii* pilna genoma sekvencēšana darbā pierādīja, ka primārā inficēšanās brīdī identificētā *A. baumannii* ir identiska dinamiskā novērošanā identificētai *A. baumannii* vienam un tam pašam pacientam.

Praktiskās rekomendācijas

1. Slimnīcas infekciju kontroles pasākumu kompleksu papildināt ar rekomendāciju veikt *A. baumannii* skrīningu ar “sūkļa” metodi pacientiem ar šādiem riska faktoriem:
 - 1.1. *A. baumannii* izraisīta infekcija pēdējo 12 mēnešu laikā.
 - 1.2. Pacientam ir bijuši riska faktori pēdējo 12 mēnešu laikā:
 - centrālā asinsvada katetrs;
 - urīna katetrs;
 - nazogastrālā zonde;
 - VAC sistēma;
 - mākslīgā plaušu ventilācija;
 - hemodialīze;
 - ķirurģiska operācija;
 - bronhoskopija;
 - citu invazīvu ierīču klātbūtne.
2. Slimnīcas antibakteriālo līdzekļu lietošanas rekomendācijās veikt izmaiņas, kas paredz antibakteriālo līdzekļu lietošanas gadījumus *A. baumannii* biežāk izraisīto infekciju (pneimonija, asinsrites infekcija, ķirurģiskās brūces infekcija) ārstēšanā.
3. Izstrādāt (potenciāli ar mākslīgā intelekta palīdzību/atbalstu) *A. baumannii* izraisītas infekcijas klīniskās izpausmes prognostisko modeli, balstoties uz *A. baumannii* identifikācijas dienu, antibakteriālo terapiju pirms *A. baumannii* noteikšanas un pacienta dzimumu.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Liepiņš, M., Sīmanis, R., Lejnieks, A. 2016. Decreasing prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Riga East university hospital. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Section B, Vol. 70 (2016), No. 4 (703), pp. 20–30.
2. Liepiņš, M., Krūmiņa, A. Meistere, I., Kosjkina, D., Ķibilds, J., Valciņa, O., Lejnieks, A. 2021. Retrospective study of genetic diversity of *Acinetobacter baumannii* -resistant strains isolated from patients in Riga East University Hospital in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. Vol. 75 , no. 2, pp. 142–148. <https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0022> ISSN: 2255-890X

Literatūras saraksts

1. Abushaheen, M. A., Muzaaheed Fatani, J. A., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., Jhugroo, P. 2020. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon.* 2020 Jun;66(6):100971. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201008
2. Adams, M. D., Nickel, G. C., Bajaksouzian, S., Lavender, H., Murthy, A. R., Jacobs, M. R., Bonomo, A. R. 2009. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3628. Epub 2009 Jun 15.
3. Adler, B. L., Krausz, A., Friedman, J. A. 2014. *Acinetobacter baumannii* emerging as a multidrug-resistant skin and soft-tissue pathogen: parallels to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA Dermatol.* 2014 Aug;150(8):905-6.
4. Aiman El-Saed, Hanan, H. Balkhy, Hasan M. Al-Dorzi, Raymond Khan, Asgar H. Rishu, Yaseen M. Arabi. 2013. *Acinetobacter* is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases.* Volume 17, Issue 9, September 2013, pages e696-e701.
5. Albrecht, M. C., Griffith, M. E., Murray, C. K., Chung, K. K., Horvath, E. E., Ward, J. A., Hospenthal, D. R., Holcomb, J. B., Wolf, S. E. 2006. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):546.
6. Alrahmany, D., Omar, A. F., Harb, G., El Nekidy, W. S., Ghazi, I. M. 2021. *Acinetobacter baumannii* Infections in Hospitalized Patients, Treatment Outcomes. *Antibiotics* 2021, 10, 630. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060630>
7. Anstey, N. M., Currie, B. J., Hassell, M., Palmer, D., Dwyer, B., Seifert, H. 2002. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):685.
8. Anstey, N. M., Currie, B. J., Withnall, K. M. 1992. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the Northern Territory of Australia. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):83.
9. Arvaniti, K., Lathyris, D., Ruimy, R. 2012. The importance of colonization pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit. *Crit Care.* 2012;16(3):R102.
10. Ash, R. J., Mauck, B., Morgan, M. 2002. Antibiotic resistance of gram-negative bacteria in rivers, United States. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(7):713.
11. Beceiro, A., Llobet, E., Aranda, J., Bengoechea, J., Doumith, M., Hornsey, M. et al. 2011. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 55 (7) (2011), pp. 3370–3379.
12. Bachmeyer, C., Landgraf, N., Cordier, F., Lemaitre, P., Blum, L. 2005. *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(3):256.
13. Bassetti, M., Garau, J. 2021. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(Supplement_4), pp.iv23-iv37.

14. Benaïssa, E., Belouad, E., Maleb, A., Elouennass, M. 2023. Risk factors for acquiring *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit: experience from a Moroccan hospital. *Microbiol.* 2023 Sep 7;5(8):acmi000637.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000637.v3. PMID: 37691842; PMCID: PMC10484316.
15. Benifla, M., Zucker, G., Cohen, A., Alkan, M. 2004. Successful treatment of *Acinetobacter meningitis* with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):290. Epub 2004 Jun 9.
16. Berg, D. E., Hershov, R. C., Ramirez, C. A., Weinstein, R. A. 1995. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):588.
17. Bernards, A. T., Harinck, H. I., Dijkshoorn, L., van der Reijden, T. J., van den Broek, P. J. 2004. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(11):1002.
18. Bert, F., Lambert-Zechovsky, N. 1996. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(7):533.
19. Bonomo, R. A., Szabo, D. 2006. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S49.
20. Bouza, E., Pérez, A., Muñoz, P. 2003. Cardiovascular Infection Study Group Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1964–1970.
21. Brossard, K. A., Campagnari, A. A. 2012. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells. *Infect. Immun.*, 80 (1), 228–233.
22. Brotfain, E., Borer, A., Koyfman, L., Saidel-Odes, L., Frenkel, A., Gruenbaum, S. E., Rosenzweig, V., Zlotnik, A., Klein, M. 2016. Multidrug Resistance *Acinetobacter* Bacteremia Secondary to Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Outcome. *J Intensive Care Med.* 2016 Feb.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2004. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(45):1063.
24. Chapartegui-González, I., Lázaro-Díez, M., Bravo, Z., Navas, J., Icardo, J., Ramos-Vivas, J. 2018. *Acinetobacter baumannii* maintains its virulence after long-time starvation. *PLoS One*, 13 (8) (2018).
25. Chen, H. P., Chen, T. L., Lai, C. H., Fung, C. P., Wong, W. W., Yu, K. W., Liu, C. Y. 2005 (1). Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38(2):127.
26. Chen, H. P., Lai, C. H., Chan, Y. J., Chen, T. L., Liu, C. Y., Fung, C. P., Liu, C. Y. 2005 (2). Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(9):669.
27. Chen, M. Z., Hsueh, P. R., Lee, L. N., Yu, C. J., Yang, P. C., Luh, K. T. 2001. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest.* 2001;120(4):1072.
28. Chen, S. F., Chang, W. N., Lu, C. H., Chuang, Y. C., Tsai, H. H., Tsai, N. W., Chang, H. W., Lee, P. Y., Chien, C. C., Huang, C. R. 2005 (3). Adult *Acinetobacter meningitis* and its comparison with non-*Acinetobacter* gram-negative bacterial meningitis. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(3):131.
29. Chiang, W. C., Su, C. P., Hsu, C. Y., Chen, S. Y., Chen, Y. C., Chang, S. C., Hsueh, P. R. 2003. Community-acquired bacteremic cellulitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Formos Med Assoc.* 2003;102(9):650.

30. Chuang, Y. C., Sheng, W. H., Li, S. Y., Lin, Y. C., Wang, J. T., Chen, Y. C., Chang, S. C. 2011. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with acinetobacter bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):352.
31. Cisneros, J. M., Reyes, M. J., Pachón, J., Becerril, B., Caballero, F. J., García-Garmendía, J. L., Ortiz, C., Cobacho, A. R. 1996. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1026.
32. Cisneros, J. M., Rodríguez-Baño, J. 2002. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):687.
33. Coelho, J. M., Turton, J. F., Kaufmann, M. E., Glover, J., Woodford, N., Warner, M., Palepou, M. F., Pike, R., Pitt, T. L., Patel, B. C., Livermore, D. M. 2006. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol.* 2006;44(10):3623.
34. Corbella, X., Montero, A., Pujol, M., Dominguez, M. A., Ayats, J., Argerich, M. J., Garrigosa, F., Ariza, J., Gudiol, F. 2000. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of clinical microbiology* 2000, 38(11):4086–4095.
35. Corrigan, K. M., Harmis, N. Y., Willcox, M. D. 2001. Association of acinetobacter species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea.* 2001;20(5):463.
36. Craven, D. E., Chroneou, A., Zias, N., Hjalmarson, K. I. 2009. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest.* 2009;135(2):521–528.
37. Craven, D. E., Lei, Y., Ruthazer, R., Sarwar, A., Hudcova, J. 2013. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med.* 2013;126(6):542–549.
38. Dallas, J., Skrupky, L., Abebe, N., Boyle, W. A., Kollef, M. H. 2011. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest.* 2011;139(3):513–518.
39. Dandecha, P., Sangthawan, P. 2002. Peritonitis in acute peritoneal dialysis in a university hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(4):477.
40. Davis, J. S., McMillan, M., Swaminathan, A., Kelly, J. A., Piera, K. E., Baird, R. W., Currie, B. J., Anstey, N. M. 2014. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter* pneumonia: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest.* 2014;146(4):1038.
41. Davis, K. A., Moran, K. A., McAllister, C. K., Gray, P. J. 2005. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1218.
42. Dezza, F. C., Covino, S., Petrucci, F., Sacco, F., Viscido, A., Gavaruzzi, F., Ceccarelli, G., Raponi, G., Borrazzo, C., Alessandri, F., Mastroianni, C. M., Venditti, M., Oliva, A. 2023. Risk factors for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) bloodstream infections and related mortality in critically ill patients with CRAB colonization. *JAC-Antimicrobial Resistance.* Volume 5, Issue 4, August 2023, dlad096, <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad096>
43. Dexter, C., Murray, G. L., Paulsen, I. T., Peleg, A. Y. 2015. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 13, 567–573.

44. Diekema D. J., Hsueh, P. R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., Jones, R. N. 2019. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019;63:10–1128. doi: 10.1128/AAC.00355-19.
45. Dijkshoorn, L., van der Toorn, J. 1992. Acinetobacter species: which do we mean? *Clin Infect Dis.* 1992;15(4):748.
46. Dijkshoorn, L., Nemec, A., Seifert, H. 2007. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(12):939.
47. Dizbay, M., Tunccan, O. G., Sezer, B. E., Hizel, K. 2010. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(10):741.
48. Doi, Y., Onuoha, E. O., Adams-Haduch, J. M., Pakstis, D. L., McGaha, T. L., Werner, C. A., Parker, B. N., Brooks, M. M., Shutt, K. A., Pasculle, A. W., Muto, C. A., Harrison, L. H. 2011. Screening for *Acinetobacter baumannii* Colonization by Use of Sponges. *Journal Of Clinical Microbiology*, Jan. 2011, Vol. 49, No. 1, 154–158.
49. Eberle, B. M., Schnüriger, B., Putty, B., Barmparas, G., Kobayashi, L., Inaba, K., Belzberg, H., Demetriades, D. 2010. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: a matched cohort study. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2133.
50. ECDC 2016(1). European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Iegūts no: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf> [sk.01.07.2024.].
51. ECDC 2016(2). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Iegūts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare> [sk. 09.07.2024.].
52. ECDC 2022. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
53. ECDC 2024. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2024. Iegūts no: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4> [sk. 09.07.2024.].
54. ECDC, WHO. 2023. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. Iegūts no <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf> [sk. 09.07.2024.].
55. Eijkelkamp, B., Hassan, K., Paulsen, I., Brown, M. 2011. Investigation of the human pathogen *Acinetobacter baumannii* under iron limiting conditions. *BMC Genomics*, 12 (1) (2011).
56. Erbay, A., Idil, A., Gzel, M.G., Mumcuoğlu, I., Balaban, N. 2009. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International journal of antimicrobial agents* 2009, 34(6):575–579.
57. EUCAST 2021. Iegūts no https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=425&cHash=a886772b1fcd86b0aa055faa6a2527f9 [sk. 09.07.2024.].

58. EUCAST 2023. Iegūts no https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes/expected_phenotypes [sk. 16.07.2024.].
59. EUCAST 2024. Iegūts no https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents [sk. 19.07.2024.].
60. Eveillard, M., Joly-Guillou, M. L. 2012. Infections émergentes à *Acinetobacter baumannii* et circonstances favorisant leur survenue [Emerging *Acinetobacter baumannii* infections and factors favouring their occurrence]. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 Oct;60(5):314-9. French. doi: 10.1016/j.patbio.2011.08.002. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963271.
61. Eveillard, M., Kempf, M., Belmonte, O., Pailhoriès, H., Joly-Guillou, M. L. 2013. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int J Infect Dis*. 2013 Oct;17(10):e802-5. Epub 2013 May 11.
62. Fagon, J. Y., Chastre, J., Domart, Y., Trouillet, J. L., Gibert, C. 1996. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):538.
63. Fagon, J. Y., Chastre, J., Hance, A. J., Montravers, P., Novara, A., Gibert, C. 1993. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94(3):281.
64. Falagas, M. E., Bliziotis, I. A., Siempos, I. 2006. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical care* 2006, 10(2):R48-R48.
65. Falagas, M. E., Rafailidis, P. I. 2007. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11(3):134.
66. Fang, G., Keys, T. F., Gentry, L. O., Harris, A. A., Rivera, N., Getz, K., Fuchs, P. C., Gustafson, M., Wong, E. S., Goetz, A., Wagener, M. M., Yu, V. L. 1993. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1993;119(7 Pt 1):560.
67. Fitzpatrick, M. A., Ozer, E. A., Hauser, A. R. 2016. Utility of whole genome sequencing in characterizing *Acinetobacter* epidemiology and analyzing hospital outbreaks. *J. Clin Microbiol*, 54, 593–612.
68. Fournier, P. E., Richet, H. 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):692.
69. Gaddy, J., Arivett, B., McConnell, M., López-Rojas, R., Pachón, J., Actis L. 2012. Role of acinetobactin-mediated Iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice. *Infect. Immun.*, 80 (3) (2012), pp. 1015–1024.
70. Gaynes, R., Edwards, J. R. 2005. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848.
71. Galvao, C., Swartz, R., Rocher, L., Reynolds, J., Starmann, B., Wilson, D. 1989. *Acinetobacter* peritonitis during chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(2):101.

72. Garca-Garmendia, J. L., Ortiz-Leyba, C., Garnacho-Montero, J., Jimnez-Jimnez, F. J., Prez-Paredes, C., Barrero-Almodvar, A. E., Gili-Miner, M. 2001. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical infectious diseases* 2001, 33(7):939–946.
73. Garnacho, J., Sole-Violan, J., Sa-Borges, M., Diaz, E., Rello, J. 2003. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2478.
74. Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R. 2010. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(4):332.
75. Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Fernández-Hinojosa, E., Aldabó-Pallás, T., Cayuela, A., Marquez-Vácaro, J. A., Garcia-Curiel, A., Jiménez-Jiménez, F.J. 2005. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):649. Epub 2005 Mar 23.
76. Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Jiménez-Jiménez, F.J., Barrero-Almodóvar, A. E., García-Garmendia, J. L., Bernabeu-Wittel, M., Gallego-Lara, S.L., Madrazo-Osuna, J. 2003. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1111. Epub 2003 Apr 14.
77. Gerner-Smidt, P., Tjernberg, I., Ursing, J. 1991. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):277.
78. Getchell-White, S. I., Donowitz, L. G., Gröschel, D. H. 1989. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989;10(9):402.
79. Giske, C. G., Monnet, D. L., Cars, O., Carmeli, Y., ReAct-Action on Antibiotic Resistance. 2007. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Mar;52(3):813-21. Epub 2007 Dec 10.
80. Glew, R. H., Moellering, R. C. Jr., Kunz, L. J. 1977. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): clinical and laboratory studies. *Medicine (Baltimore).* 1977;56(2):79.
81. Goel, V. K., Kapil, A. 2001. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiol.* 2001;1:16. Epub 2001 Aug 9.
82. Gómez, J., Simarro, E., Baños, V., Requena, L., Ruiz, J., García, F., Canteras, M., Valdés, M. 1999. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(5):358.
83. Gopal, L., Ramaswamy, A. A., Madhavan, H. N., Saswade, M., Battu, R. R. 2000. Postoperative endophthalmitis caused by sequestered *Acinetobacter calcoaceticus*. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(3):388.
84. Gordon, N. C., Wareham, D. W. 2010. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(3):219.
85. Gradon, J. D., Chapnick, E. K., Lutwick, L. I. 1992. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14(5):1145.

86. Gramatniece, A., Silamikelis, I., Zahare, I., Urtans, V., Zahare, I., Dimina, E., Saule, M., Balode, M., Radovica-Spalvina, I., Klovinis, J., Fridmanis, D., Dumpis, U. 2019. Control of *Acinetobacter baumannii* outbreak in the neonatal intensive care unit in Latvia: Whole-genome sequencing powered investigation and closure of the ward. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 8, 84.
87. Greene, C., Wu, J., Rickard, A., Xi, C. 2016. Evaluation of the ability of *Acinetobacter baumannii* to form biofilms on six different biomedical relevant surfaces. *Lett. Appl. Microbiol.*, 63 (4) (2016), pp. 233–239.
88. Greene, C., Vadlamudi, G., Newton, D., Foxman, B., Xi, C. 2016. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2016 May;44(5):e65-71. Epub 2016 Feb 2.
89. Griffith, M. E., Lazarus, D. R., Mann, P. B., Boger, J. A., Hospenthal, D. R., Murray, C. K. 2007. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(6):720. Epub 2007 May 16.
90. Groisman, E. 2016. Feedback control of two-component regulatory systems. *Annu. Rev. Microbiol.*, 70 (1) (2016), pp. 103–124.
91. Grupper, M., Sprecher, H., Mashiach, T., Finkelstein, R. 2007. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):293. Epub 2007 Feb 7.
92. Gundi, V. A., Dijkshoorn, L., Burignat, S., Raoult, D., La Scola, B. 2009. Validation of partial *rpoB* gene sequence analysis for the identification of clinically important and emerging *Acinetobacter* species. *Microbiology*. 2009 Jul;155(Pt 7):2333–41. Epub 2009 Apr 23.
93. Guo, N., Xue, W., Tang, D., Ding, J., Zhao, B. 2016. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex in a hospital of Northern China. *Am J Infect Control*. 2016 Apr;44(4):e37-9. Epub 2016 Jan 21.
94. Gusten, W. M., Hansen, E. A., Cunha, B. A. 2002. *Acinetobacter baumannii* pseud meningitis. *Heart Lung*. 2002;31(1):76.
95. Halstead, D. C., Abid, J., Dowzicky, M. J. 2007. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus*-*baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect*. 2007;55(1):49. Epub 2007 Jan 23.
96. Harding, C. M., Hennon, S. W., Feldman, M. F. 2018. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018, 16, 91–102.
97. Hartstein, A. I., Rashad, A. L., Liebler, J. M., Actis, L. A., Freeman, J., Rourke, J. W. Jr., Stibolt, T. B., Tolmasky, M. E., Ellis, G. R., Crosa, J. H. 1988. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med*. 1988;85(5):624.
98. Hauser, A. 2013. Antibiotic Basics for Clinicians: the ABCs of choosing the right antibacterial agent. *Lippincott Williams & Wilkins*. 2 ed., p. 17-96, ISBN 978-1-4511-1221-4.
99. Hawley, J. S., Murray, C. K., Griffith, M. E., McElmeel, M. L., Fulcher, L. C., Hospenthal, D. R., Jorgensen, J. H. 2007. Susceptibility of *acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):376. Epub 2006 Oct 16.
100. Hernández-Torres, A., García-Vázquez, E., Gómez, J. 2010. Colonización/infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. *Med Clin (Barc)* 2010;135(9):389–396.

101. Higgins, P. G., Dammhayn, C., Hackel, M., Seifert, H. 2010. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Feb;65(2):233-8. Epub 2009 Dec 8.
102. Horton, J., Pankey, G. A. 1982. Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. *Med Clin North Am.* 1982;66(1):135.
103. Houang, E. T., Chu, Y. W., Leung, C. M., Chu, K. Y., Berlau, J., Ng, K. C., Cheng, A. F. 2001. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2001;39(1):228.
104. Hsueh, P. R., Teng, L. J., Chen, C. Y., Chen, W. H., Yu, C. J., Ho, S. W., Luh, K. T. 2002. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):827.
105. Hujer, K. M., Hujer, A. M., Hulten, E. A., Bajaksouzian, S., Adams, J. M., Donskey, C. J., Ecker, D. J., Massire, C., Eshoo, M. W., Sampath, R., Thomson, J. M., Rather, P. N., Craft, D. W., Fishbain, J. T., Ewell, A. J., Jacobs, M. R., Paterson, D. L., Bonomo, A. R. 2006. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4114. Epub 2006 Sep 25.
106. Hung, Y. T., Lee, Y. T., Huang, L. J., Chen, T. L., Yu, K. W., Fung, C. P., Cho, W. L., Liu, C. Y. 2009. Clinical characteristics of patients with *Acinetobacter junii* infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;42(1):47.
107. Jacoby, G. A., Munoz-Price, L. S. 2005. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352(4):380.
108. Jang, T. N., Lee, S. H., Huang, C. H., Lee, C. L., Chen, W. Y. 2009. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *The Journal of hospital infection* 2009, 73(2):143–150.
109. Jean, S. S., Hsueh, P. R. 2011. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Apr;37(4):291-5. Epub 2011 Mar 5.
110. Jin, J., Kwon, S., Moon, D., Gurung, G., Lee, J., Kim, S. 2011. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles. *PLoS One*, 6 (2) (2011), p. e17027, 10.1371/journal.pone.0017027
111. Jung, J. Y., Park, M. S., Kim, S. E. 2010. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis* 10, 228 (2010).
112. Juni, E. J. 1972. Interspecies transformation of *Acinetobacter*: genetic evidence for a ubiquitous genus. *Bacteriol.* 1972;112(2):917.
113. Juni, E. 1978. Genetics and physiology of *Acinetobacter*. *Annu Rev Microbiol.* 1978;32:349.
114. Kanj, S. S., Tayyar, R., Shehab, M., El-Hafi, B., Rasheed, S. S., Kissoyan, K. A. B., Kanafani, Z. A., Wakim, R. H., Kara Zahreddine, N., Araj, G. F., Dbaibo, G., Matar, G. M. 2018. Increased blaOXA-23-like prevalence in *Acinetobacter baumannii* at a tertiary care center in Lebanon (2007-2013). *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(4):228. Epub 2018 Apr 30.
115. Kaplan, N., Rosenberg, E., Jann, B., Jann, K. 1985. Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus* BD4. *Eur J Biochem.* 1985;152(2):453.

116. Karruli, A., Boccia, F., Gagliardi, M., Patauner, F., Ursi, M. P., Sommese, P., De Rosa, R., Murino, P., Ruocco, G., Corcione, A., Andini, R., Zampino, R., Durante-Mangoni, E. 2021. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. *Microb Drug Resist.* 2021;27(9):1167. Epub 2021 Feb 17.
117. Kelkar, R., Gordon, S. M., Giri, N., Rao, K., Ramakrishnan, G., Saikia, T., Nair, C. N., Kurkure, P. A., Pai, S. K., Jarvis, W. R. 1989. Epidemic iatrogenic *Acinetobacter* spp. meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect.* 1989;14(3):233.
118. Kim, S. J., Kim, Y.-J., Ko, K.S. 2018. Genomic analysis of consecutive *Acinetobacter baumannii* strains from a single patient. *Front Microbiol.*, 9, 2840.
119. Kollef, M. H., Golan, Y., Micek, S. T., Shorr, A. F., Restrepo, M. I. 2011. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant Gram-negative bacterial infections-proceedings and data from the Gram-negative resistance summit. *Clin Infect Dis.* 2011;53(suppl 2):S33–S55.
120. Kondratiuk, V., Jones, B. T., Kovalchuk, V., Kovalenko, I., Ganiuk, V., Kondratiuk, O. et al.. 2021. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. *J Hosp Infect.* 2021;112:69–76. 10.1016/j.jhin.2021.03.020
121. Korinek, A. M., Baugnon, T., Golmard, J. L., van Effenterre, R., Coriat, P., Puybasset, L. 2006. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59(1):126.
122. Koulenti, D., Tsigou, E., Rello, J. 2016. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jun.
123. Kucukler, E. 2014. Risk factors of *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Infectious Diseases.* Volume 21, Supplement 1, 2014, Page 420, ISSN 1201-9712. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1287>.
124. Lautenbach, E., Synnestvedt, M., Weiner, M. G., Bilker, W. B., Vo, L., Schein, J., Kim, M. 2009. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30(12):1186–1192.
125. Lee, S., Kim, N. J., Choi, S., Kim, T. H., Chung, J., Woo, J., Ryu, J., Kim, Y. S. 2004. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004, 48(1):224–228.
126. Lee, Y. T., Kuo, S. C., Yang, S. P., Lin, Y. T., Tseng, F. C., Chen, T. L., Fung, C. P. 2012. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):209.
127. Leung, W. S., Chu, C. M., Tsang, K. Y., Lo, F. H., Lo, K. F., Ho, P. L. 2006. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest.* 2006;129(1):102.
128. Levin, A. S., Levy, C. E., Manrique, A. E., Medeiros, E. A., Costa, S. F. 2003. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(1):58.
129. Liepiņš, M., Krūmiņa, A., Meistere, I., Kosjkiņa, D., Ķibilds, J., Valciņa, O., Lejnieks, A. 2021. Retrospective study of genetic diversity of *Acinetobacter Baumannii* resistant strains isolated from patients in Riga East university hospital in Latvia. *Proceedings Of The Latvian Academy Of Sciences.* Section B, Vol. 75 (2021), No. 2 (731), pp. 142–148.

130. Liepiņš, M., Lejnieks, A. 2020. Rekomendācijas empīriskai un etiotropai antimikrobiālai ārstēšanai (4. redakcija). Rīga. 2020. ISBN: 978-9934-8857-6-1 Izdevējs SIA “Medikamentu informācijas centrs”.
131. Lindberg, R. B., Wetzler, T. F., Marshall, J. D., Newton, A., Strawitz, J. G., Howard, J. M. 1955. The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement; a study of the Korean battle casualty. *Ann Surg.* 1955;141(3):369.
132. Linden, P. K., Paterson, D. L. 2006. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S89.
133. Liu, H., Cao, C. Y., Qiu, F. L., Huang, H. N., Xie, H., Dong, R., Shi, Y. Z., Hu, X. N. 2021. Iron-Rich Conditions Induce OmpA and Virulence Changes of *Acinetobacter baumannii*. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 725194.
134. Livermore, D. M., Hill, R. L., Thomson, H. 2010. C-MRAB Study Group Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):19–24.
135. Logan, L. K., Gandra, S., Trett, A., Weinstein, R. A., Laxminarayan, R. 2019. *Acinetobacter baumannii* Resistance Trends in Children in the United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):136.
136. Lolans, K., Rice, T. W., Munoz-Price, L. S., Quinn, J. P. 2006. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):2941.
137. López-Cortés, L. E., Cisneros, J. M., Fernández-Cuenca, F. 2014. GEIH/REIPI-Ab2010 Group Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3119–3126.
138. LR Veselības ministrija. 2016. Noteikumi par higiēniskā un pretepidēmiskā režīma pamatprasībām ārstniecības iestādē. Ministru kabinets. Noteikumi Nr. 104. Pieņemti 16.02.2016. Publicēts: *Latvijas Vēstnesis*, 34, 18.02.2016. Iegūts no: <https://likumi.lv/ta/id/280360-noteikumi-par-higieniska-un-pretepidemiska-rezima-pamatprasibam-arstniecibas-iestade> [sk. 03.08.2024.].
139. Maegele, M., Gregor, S., Steinhausen, E., Bouillon, B., Heiss, M. M., Perbix, W., Wappler, F., Rixen, D., Geisen, J., Berger-Schreck, B., Schwarz, R. 2005. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Crit Care Med.* 2005;33(5):1136.
140. Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., Monnet, D. L. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. Epub 2011 Jul 27.
141. Mahajan, V. M. 1984. Postoperative ocular infections: an analysis of laboratory data on 750 cases. *Ann Ophthalmol.* 1984;16(9):847.
142. Malik, A. S. 1995. *Acinetobacter* endocarditis in children: a case report and review of the literature. *Infection.* 1995;23(5):306.

143. Manikal, V. M., Landman, D., Saurina, G., Oydna, E., Lal, H., Quale, J. 2000. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):101.
144. del Mar Tomas, M., Cartelle, M., Pertega, S. 2005. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(7):540–546.
145. Maragakis, L. L., Cosgrove, S. E., Song, X., Kim, D., Rosenbaum, P., Ciesla, N., Srinivasan, A., Ross, T., Carroll, K., Perl, T. M. 2004. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*. 2004;292(24):3006.
146. Marchaim, D., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Tarabeia, J., Fefer, I., Schwaber, M. J., Carmeli, Y. 2007. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(5):1551. Epub 2007 Feb 21.
147. Mark, D. B., Gaynon, M. W. 1983. Trauma-induced endophthalmitis caused by *Acinetobacter anitratus*. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(2):124.
148. Martín-Aspas, A. (Andrés), Francisca, M. Guerrero-Sánchez, Francisco, García-Colchero., Sebastián, Rodríguez-Roca., José-Antonio, Girón-González. 2018. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: risk factors, clinical picture, and mortality. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 861–872.
149. Mathews, D., Mathews, J. P., Kwartz, J., Inkster, C. 2005. Preseptal cellulitis caused by *Acinetobacter lwoffii*. *Indian J Ophthalmol*. 2005;53(3):213.
150. McDonald, L. C., Banerjee, S. N., Jarvis, W. R. 1999. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1133.
151. McGann, P. T., Lebreton, F., Jones, B. T., Dao, H. D., Martin, M. J., Nelson, M. J., Luo, T., Wyatt, A. C., Smedberg, J. R., Kettlewell, J. M., Cohee, B. M., Hawley-Molloy, J. S., Bennett, J. W. 2023. Six Extensively Drug-Resistant Bacteria in an Injured Soldier, Ukraine. *Emerg Infect Dis*. 2023 Aug;29(8):1692–1695. doi: 10.3201/eid2908.230567. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37406356; PMCID: PMC10370857.
152. Mea, H. J., Yong, P. V. C., Wong, E. H. 2021. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. *Microbiological Research*, Volume 247, 2021, 126722, ISSN 0944-5013, <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126722>.
153. Metan, G., Sariguzel, F., Sumerkan, B. 2009. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *European journal of internal medicine* 2009, 20(5):540–544.
154. Miller, J. 2005. *Acinetobacter* as a causative agent in preseptal cellulitis. *Optometry*. 2005;76(3):176.
155. Moghnieh, R. A., Kanafani, Z. A., Tabaja, H. Z., Sharara, S. L., Awad, L. S., Kanj, S. S. 2018. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):e379. Epub 2018 Oct 3.
156. Montaña, S., Vilacoba, E., Traglia, G., Almuzara, M., Pennini, M., Fernández, A. et al. 2015. Genetic variability of AdeRS two-component system associated with tigecycline resistance in XDR-*Acinetobacter baumannii* isolates. *Curr. Microbiol.*, 71 (1) (2015), pp. 76–82.

157. Montefour, K., Frieden, J., Hurst, S., Helmich, C., Headley, D., Martin, M. et al. 2008. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse*. 2008;28:15–25, quiz 26.
158. Morris, S., Cerceo, E. 2020. Trends, Epidemiology, and Management of Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospitalized Setting. *Antibiotics* 2020, 9, 196. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040196>
159. Munita, J., Arias, C. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.
160. Munoz-Price, L. S., Weinstein, A. R. 2008. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271.
161. Munoz-Price, L. S., Arheart, K., Nordmann P. 2013. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med*. 2013;41(12):2733–2742.
162. Murray, C. K., Yun, H. C., Griffith, M. E., Hospenthal, D. R., Tong, M. J. 2006. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):383. Epub 2006 Jun 15.
163. Naas, T., Coignard, B., Carbonne, A., Blanckaert, K., Bajolet, O., Bernet, C., Verdeil, X., Astagneau, P., Desenclos, J.C., Nordmann, P. 2006. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. French Nosocomial Infection Early Warning Investigation and Surveillance Network. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1214.
164. Ng, G., Sharma, B. K., Fox, G. F. 2004. *Acinetobacter* skin abscess in a neonate. *J Perinatol*. 2004 Aug;24(8):526–7.
165. Ng, J., Gosbell, I. B., Kelly, J. A., Boyle, M. J., Ferguson, J. K. 2006. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):1078. Epub 2006 Aug 17.
166. Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, Z., Luo, X., Mao, X., Xue, X. 2020. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *Journal of Biomedical Science* (2020) 27:26.
167. Noto, M. J., Boyd, K. L., Burns, W. J., Varga, M. G., Peek, R. M., Jr., Skaar, E. P. 2015. Toll-like Receptor 9 Contributes to Defense against *Acinetobacter baumannii* Infection. *Infect. Immun*. 2015, 83, 4134–4141.
168. Nutman, A., Wullfhart, L., Temkin, E., Feldman, S. F., Schechner, V., Schwaber, M. J., Carmeli, Y. 2022. Hospital-Onset Bloodstream Infections Caused by Eight Sentinel Bacteria: A Nationwide Study in Israel, 2018–2019. *Microorganisms*. 2022;10:1009. doi: 10.3390/microorganisms10051009.
169. Oncül, O., Keskin, O., Acar, H. V., Küçükardali, Y., Evrenkaya, R., Atasoyu, E. M., Top, C., Nalbant, S., Ozkan, S., Emekdaş, G., Cavaşlu, S., Us, M. H., Pahsa, A., Gökben, M. 2002. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect*. 2002;51(1):47.

170. O'Neill, J. 2014. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014. Iegūts no https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf [sk. 18.07.2024.].
171. Ong, C. W., Lye, D. C., Khoo, K. L., Chua, G. S., Yeaoh, S. F., Lea, Y. S. et al. 2009. Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. *Respirology*, 14 (2009), pp. 1200–1205.
172. Owens, R. C. Jr., Rice, L. 2006. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42 Suppl 4:S173-81. doi: 10.1086/500664. PMID: 16544268.
173. Özvatan, T., Akalın, H., Sınırtaş, M., Ocakoğlu, G., Yılmaz, E., Heper, Y., Kelebek, N., İşçimen, R., Kahveci, F. 2016. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016 Feb;21(2):363-9. Epub 2015 Dec 3.
174. Park, S. Y., Choo, J. Y., Kwon, S. H., Yu, S. N., Lee, E. J., Kim, T. H., Choo, E. J., Jeon, M. H. 2013. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother*. 2013 Sep;45(3):325-30. doi: 10.3947/ic.2013.45.3.325. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24396634; PMCID: PMC3848511.
175. Paterson, D. L. 2006. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S43.
176. Peleg, A. Y., Adams, J., Paterson, D. L. 2007. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):2065. Epub 2007 Apr 9.
177. Peng, C., Zong, Z., Fan, H. 2012. *Acinetobacter baumannii* isolates associated with community-acquired pneumonia in West China. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18(12):E491-3. doi: 10.1111/1469-0691.12017. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23057470.
178. Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., Bonomo, R. A. 2007. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3471-84. doi: 10.1128/AAC.01464-06. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17646423; PMCID: PMC2043292.
179. Petrova, O., Sauer, K. 2012. Sticky situations: key components that control bacterial surface attachment. *J. Bacteriol.*, 194 (10) (2012), pp. 2413–2425.
180. Playford, E. G., Craig, J. C., Iredell, J. R. 2007. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *The Journal of hospital infection* 2007, 65(3):204–211.
181. Pneumatikos, I., Konstantonis, D., Tsagaris, I., Theodorou, V., Vretzakis, G., Danielides, V., Bouros, D. 2006. Prevention of nosocomial maxillary sinusitis in the ICU: the effects of topically applied alpha-adrenergic agonists and corticosteroids. *Intensive Care Med*. 2006;32(4):532.
182. Pogue, J. M., Zhou, Y., Kanakamedala, H. et al. 2022. Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019. *BMC Infect Dis* 22, 36 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-07024-4>
183. Pournaras, S., Markogiannakis, A., Ikonomidis, A., Kondyli, L., Bethimouti, K., Maniatis, A.N., Legakis, N. J., Tsakris, A. 2006. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):557. Epub 2006 Jan 23.

184. Ren, J., Li, X., Wang, L., Liu, M., Zheng, K., Wang, Y. 2019. Risk Factors and Drug Resistance of the MDR *Acinetobacter baumannii* in Pneumonia Patients in ICU. *Open Med (Wars)*. 2019 Oct 25;14:772-777. doi: 10.1515/med-2019-0090. PMID: 31667355; PMCID: PMC6814959.
185. Rosenberg, E., DeLong, E., Lory, S., Stackebrandt, E., Thompson F. 2013. *The Prokaryotes: Human Microbiology*. (4th edn), Springer, Berlin, Heidelberg (2013), pp. 107–123.
186. Qureshi, Z. A., Hittle, L. E., O'Hara, J. A., Rivera, J. I., Syed, A., Shields, R. K., Pasculle, A. W., Ernst, R. K., Doi, Y. 2015. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1295. Epub 2015 Jan 28.
187. Reygaert, W. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018 Jun 26;4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482. PMID: 31294229; PMCID: PMC6604941.
188. Rhomberg, P. R., Jones, R. N. 2007. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(2):207. Epub 2006 Sep 1.
189. Rhomberg, P. R., Jones, R. N. 2009. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999–2008). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(4):414.
190. Richards, A. M., Abu Kwaik, Y., Lamont, R. J. 2015. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol*. 2015 Feb;30(1):2-15. Epub 2014 Sep 27.
191. Riddles, T., Judge, D. 2023. Community-Acquired, Bacteraemic *Acinetobacter baumannii* Pneumonia: A Retrospective Review of Cases in Tropical Queensland, Australia. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2023, 8, 419. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8080419>
192. Rzos, I., Tsiodras, S., Papatheanasiou, S., Rigopoulos, A., Barbetseas, J., Stefanadis, C. 2007. Prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter* spp: a rare case and literature review. *Am J Med Sci*. 2007;333(3):197.
193. Rodríguez Guardado, A., Maradona, J. A., Asensi, V., Cartón, J. A., Pérez, F., Blanco, A., Arribas, J. M. 2001. Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp*. 2001;201(9):497.
194. Runci, F., Gentile, V., Frangipani, E., Rampioni, G., Leoni, L., Lucidi, M., Visaggio, D., Harris, G., Chen, W., Stahl, J. et al. 2019. Contribution of Active Iron Uptake to *Acinetobacter baumannii* Pathogenicity. *Infect. Immun*. 2019, 87, e00755-18.
195. Sacco, F., Visca, P., Runci, F., Antonelli, G., Raponi, G. 2021. Susceptibility Testing of Colistin for *Acinetobacter baumannii*: How Far Are We from the Truth? *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(1) Epub 2021 Jan 5.
196. Scannapieco, F. A., Bush, R. B., Paju, S. 2003. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):54–69.
197. Schoch, C. L. et al. 2020. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187.

198. Scott, P., Deye, G., Srinivasan, A., Murray, C., Moran, K., Hulten, E., Fishbain, J., Craft, D., Riddell, S., Lindler, L., Mancuso, J., Milstrey, E., Bautista, C. T., Patel, J., Ewell, A., Hamilton, T., Gaddy, C., Tenney, M., Christopher, G., Petersen, K., Endy, T., Petrucci, B. 2007. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1577.
199. Sefid, F., Rasooli, I., Jahangiri, A., Bazmara, H. 2015. Functional exposed amino acids of BauA as potential immunogen against *Acinetobacter baumannii*. *Acta Biotheor.* 2015 Jun;63(2):129-49. doi: 10.1007/s10441-015-9251-2. Epub 2015 Apr 4. PMID: 25840681.
200. Seifert, H., Baginski, R., Schulze, A., Pulverer, G., Zentralb, L. 1993. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Bakteriol.* 1993;279(4):544.
201. Seifert, H., Strate, A., Pulverer, G. 1995. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(6):340.
202. Seifert, H., Dijkshoorn, L., Gerner-Smidt, P., Pelzer, N., Tjernberg, I., Vaneechoutte, M. 1997. Distribution of *Acinetobacter* Species on Human Skin: Comparison of Phenotypic and Genotypic Identification Methods. *Journal Of Clinical Microbiology*, Nov. 1997, p. 2819–2825.
203. Sheldon, J. R., Skaar, E. P. 2020. *Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence. *PLoS Pathog.* 2020, 16, e1008995.
204. Sheppard, F. R., Keiser, P., Craft, D. W., Gage, F., Robson, M., Brown, T. S., Petersen, K., Sincock, S., Kasper, M., Hawksworth, J., Tadaki, D., Davis, T. A., Stojadinovic, A., Elster, E. 2010. The majority of US combat casualty soft-tissue wounds are not infected or colonized upon arrival or during treatment at a continental US military medical facility. *Am J Surg.* 2010 Oct;200(4):489–95.
205. Shih, M., Lee, N., Lee, H., Chang, C., Wu, C., Chen, P., Ko, N., Ko, W. 2008. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Journal of microbiology, immunology and infection* 2008, 41(2):118–123.
206. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35:S65.
207. Siegman-Igra, Y., Bar-Yosef, S., Gorea, A., Avram, J. 1993. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17(5):843.
208. Siempos, I. I., Vardakas, K. Z., Kyriakopoulos, C. E., Ntaidou, T. K., Falagas, M. E. 2010. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock.* 2010;33(6):590.
209. Sinha, N., Niazi, M., Lvovsky, D. 2014. A fatal case of multidrug resistant *Acinetobacter* necrotizing fasciitis: the changing scary face of nosocomial infection. *Case Rep Infect Dis.* 2014;2014:705279. Epub 2014 10 2.
210. Song, W. Y., Kim, H. J. 2020. Current biochemical understanding regarding the metabolism of acinetobactin, the major siderophore of the human pathogen *Acinetobacter baumannii*, and outlook for discovery of novel anti-infectious agents based thereon. *Nat. Prod. Rep.* 2020, 37, 477–487.
211. Sunenshine, R. H., Wright, M. O., Maragakis, L. L., Harris, A. D., Song, X., Hebden, J., Cosgrove, S. E., Anderson, A., Carnell, J., Jernigan, D. B., Kleinbaum, D. G., Perl, T. M., Standiford, H. C., Srinivasan, A. 2007. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):97.

212. Tacconelli, E., Cataldo, M. A., De Pascale, G., Manno, D., Spanu, T., Cambieri, A., Antonelli, M., Sanguinetti, M., Fadda, G., Cauda, R. 2008. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):1130.
213. Tatman-Otkun, M., Gürcan, S., Ozer, B., Shokrylanbaran, N. 2004. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol.* 2004;27(1):21.
214. Tilley, P. A., Roberts, F. J. 1994. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis.* 1994;18(6):896.
215. Titelman, E., Hasan, C. M., Iversen, A., Naucmér, P., Kais, M., Kalin, M., Giske, C. G. 2014. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae is common 12 months after infection and is related to strain factors. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan 23. doi: 10.1111/1469-0691.12559.
216. Towner, K. J. 1997. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *J Med Microbiol.* 1997;46(9):721.
217. Towner, K. J. 2009. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):355. Epub 2009 Aug 22.
218. Turnidge, J., Bell, J., Biedenbach, D. J., Jones, R. N. 2002. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998–1999. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):10.
219. Urban, C., Segal-Maurer, S., Rahal, J. J. 2003. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 2003;36(10):1268. Epub 2003 May 1.
220. Valdez, J. M., Asperilla, M. O., Smego, R. A. Jr. 1991. *Acinetobacter* peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *South Med J.* 1991;84(5):607.
221. Valero, C., Fariñas, M. C., García Palomo, D., Mazarrasa, J. C., González Macías, J. 1999. Endocarditis due to *Acinetobacter lwoffii* on native mitral valve. *Int J Cardiol.* 1999;69(1):97.
222. Vasudevan, A., Mukhopadhyay, A., Li, J., Yuen, E. G., Tambyah, P. A. 2014. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant Gram-negative bacilli infections in critically ill patients – prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:615.
223. Ventola, C. 2015. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. PubMed Central (PMC). Iegūts no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521> [sk. 18.07.2024].
224. Villar, M., Cano, M. E., Gato, E. 2014. GEIH/GEMARA/REIPI-Ab20101 Group Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(5):202–210.
225. Villegas, M. V., Hartstein, A. I. 2003. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):284.
226. Villers, D., Espaze, E., Coste-Burel, M., Giauffret, F., Ninin, E., Nicolas, F., Richet, H. 1998. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):182.

227. Vitkauskiene, A., Dambrauskiene, A., Cerniauskiene, K., Rimdeika, R., Sakalauskas, R. 2012. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis*. 2013 Mar;45(3):213-8. Epub 2012 Oct 31.
228. Wang, A. G., Wu, C. C., Liu, J. H. 1998. Bacterial corneal ulcer: a multivariate study. *Ophthalmologica*. 1998;212(2):126.
229. Wang, J. T., McDonald, L. C., Chang, S. C., Ho, M. 2002. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia in adult patients in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2002;40(4):1526.
230. Weiner, L. M., Webb, A. K., Limbago, B., Dudeck, M. A., Patel, J., Kallen, A. J., Edwards, J. R., Sievert, D. M. 2016. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288.
231. Wendt, C., Dietze, B., Dietz, E., Rüdén, H. 1997. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1394.
232. WHO 2009. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge. Clean Care is Safer Care. 2009. Iegūts no <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906> [sk. 18.07.2024.].
233. WHO 2012. WHO Hand Hygiene in Outpatient and Home-based Care and Long-term Care Facilities, A Guide to the Application of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy and the “My Five Moments for Hand Hygiene” Approach 2012. Iegūts no <https://iris.who.int/handle/10665/78060> [sk. 18.07.2024.].
234. WHO 2014. Antimicrobial Resistance Global Report On Surveillance 2014. Iegūts no <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748> [sk.17.08.2024.].
235. WHO 2017. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Iegūts no <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [sk. 18.07.2024.].
236. WHO Regional Office for Europe; 2021. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. Copenhagen. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Iegūts no <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340709/9789289054980-eng.pdf> [sk.18.07.2024.].
237. WHO 2022(1). WHO/UHL/IHS/IPC/2022.2 World Health Organization 2022. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence. Iegūts no <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356853/WHO-UHL-IHS-IPC-2022.2-eng.pdf?sequence=1> [sk. 18.07.2024.].
238. WHO 2022(2). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Iegūts no <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> [sk. 18.07.2024.].
239. WHO 2023. WHO research agenda for hand hygiene in health care 2023–2030: summary. 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Iegūts no <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073715> [sk. 18.07.2024.].
240. Wisplinghoff, H., Edmond, M. B., Pfaller, M. A., Jones, R. N., Wenzel, R. P., Seifert, H. 2000. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):690.

241. Wroblewska, M. M., Dijkshoorn, L., Marchel, H., van den Barselaar, M., Swoboda-Kopec, E., van den Broek, P. J., Luczak, M. 2004. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect.* 2004;57(4):300.
242. Xiao, D., Wang, L., Zhang, D., Xiang, D., Liu, Q., Xing, X. 2017. Prognosis of patients with *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit: A retrospective analysis. *Exp Ther Med* 13: 1630–1633, 2017.
243. Young, L. S., Sabel, A. L., Price, C. S. 2007. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology* 2007, 28(11):1247–1254.
244. Zarrilli, R., Giannouli, M., Tomasone, F., Triassi, M., Tsakris, A. 2009. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(5):335.
245. Zhou, H., Yao, Y., Zhu, B., Ren, D., Yang, Q., Fu, Y., Yu, Y., Zhou, J. 2019. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(13):e14937.
246. Zhu, X., Tong, A., Wang, D., Sun, H., Chen, L., Dong, M. 2016. Antibiotic resistance patterns of Gram-negative and Gram-positive strains isolated from inpatients with nosocomial infections in a tertiary hospital in Beijing, China from 2011 to 2014. *J Chemother.* 2017 Oct;29(5):317–320. doi: 10.1080/1120009X.2016.1157946. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27347770.

Pateicības

Vēlos izteikt visdziļāko pateicību par profesionālo palīdzību un morālo atbalstu daudzu gadu garumā darba vadītājiem profesoram Aivaram Lejniekam un asociētajam profesoram Raimondam Sīmanim.

Īpaši sirsnīgs paldies profesorei Ludmilai Vīksnai par dzīves un darba skolu un atbalstu.

Pateicos par profesionālo palīdzību Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskā institūta "BIOR" kolēģiem Irēnai Meisterei, Jurim Ķibildam un Olgai Valciņai.

Sirsnīgākais paldies manām īpašajām kolēģēm mikrobioloģēm Dacei Rudzītei, Elvīrai Lavrinovičai un jo īpaši infektoloģei Montai Madelānei.

Liels paldies par morālo atbalstu profesorei Ilzei Konrādei.

Liels paldies VISAM Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas kolektīvam.

Sirsnīgs paldies pacientiem par piekrišanu piedalīties pētījumā.

Vissirsnīgākais Paldies un pateicība manai sievai Diānai un bērniem Līvai, Armandam, Lotei un Ārijam par sapratni, mīlestību un rūpēm.

Pielikumi

RAKUS Ētikas komitejas lēmums

afonds.ētika
MEDICĪNISKO UN BIOMEDICĪNISKO PĒTĪJUMU ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 9-A/14
10.07.2014.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Multirezistentās *Acinetobacter baumannii*
nēsāšanas ilgums un tās ietekme uz infekciju kontroles
pasākumiem un antibakteriālo līdzekļu lietošanu

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Māris Liepiņš

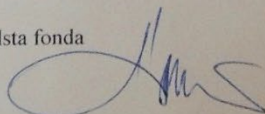
Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta: SIA „Rīgas Austrumu klīniskā
universitātes slimnīca”

SIA “Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas” atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot. 05/14., 05.06.14.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis



Pacienta informētas piekrišanas veidlapa

Informētas piekrišanas veidlapa dalībai biomedicīnas pētījumā

Cienītā kundze!
Godātais kungs!

Mēs uzaicinām Jūs piedalīties pētījumā **Multirezistentās *Acinetobacter baumannii* nēsāšanas ilgums un tās ietekme uz infekciju kontroles pasākumiem un antibakteriālo līdzekļu lietošanu**, ko veic **Rīgas Stradiņa universitātes doktorants Māris Liepiņš**. Vēlamies Jūs iepazīstināt ar pētījuma mērķi, norisi un saturu. Pirms šī dokumenta parakstīšanas rūpīgi izlasiet visu informāciju! Pirms dokumenta parakstīšanas Jums ir tiesības uzdot jautājumus par pētījumu un saņemt uz tiem atbildes.

Pētījuma mērķis:

Mērķis – noskaidrot multirezistentās *Acinetobacter baumannii* (MRAB) nēsāšanas ilgumu pēc inficēšanās un tās ietekmi uz infekciju kontroles pasākumu kompleksu, kā arī uz sekojošo antibakteriālo līdzekļu pielietojumu. Pētījuma rezultāti tiks izmantoti, lai uzlabotu/precizētu infekciju kontroles pasākumus attiecībā uz MRAB un paaugstinātu drošības sajūtu slimnīcā nākotnē sabiedrībai kopumā, kā arī pētāmā personas sniedz ieguldījumu sabiedrības veselībai kopumā.

Pētījuma norise:

Pētījumā paredzēts iekļaut pacientu grupu, kas ārstēsies Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) viena gada laikā kopš pētījuma uzsākšanas. Atlases grupā tiks iekļauti visi pacienti ar mikrobioloģiski apstiprinātu MRAB klātbūtni. Tiks veikta šo pacientu slimības medicīniskās dokumentācijas analīze ar mērķi precizēt MRAB iegūšanas riskus, iespējamās klīniskās izpausmes un izvērtēta MRAB kolonizācijas/infekcijas izpausmes attiecība.

Turpmākos pētījuma datus atlases grupai ir paredzēts iegūt ar divām metodēm.

- Dati tiks iegūti no atkārtoti stacionētiem pacientiem ar MRAB infekcijas anamnēzi, kura ir reģistrēta IS *Ārsta birojs* bez laika limita, bet ne vēlāk kā 6 mēneši pirms pētījuma beigām.
- Dati tiks iegūti no pacientiem, kuri ir reģistrēti IS *Ārsta birojs* ar MRAB infekciju, ielūdzot viņus atkārtotai dinamiskai novērošanai 1., 3., 6., 12. un 18. mēnesī.

Darba mērķa sasniegšanai paredzēts iegūt datus par pacienta vecumu, saskarsmi ar veselības aprūpes iestādēm pirms un pētījuma laikā, jebkura tipa invazīvu ierīču klātbūtni, veselības stāvokli attiecībā uz infekcijas klīniskām pazīmēm, kuras novērtē laboratoriski, kā arī ņemt iztriepes mikrobioloģiskai testēšanai par MRAB klātbūtni ar sekojošu MRAB molekulārbioloģiskās genotipēšanas testēšanu.

Ieguvumi:

Pētījuma rezultāti tiks izmantoti, lai uzlabotu/precizētu infekciju kontroles pasākumus attiecībā uz MRAB un paaugstinātu drošības sajūtu slimnīcā nākotnē sabiedrībai kopumā, kā arī pētāmā persona sniedz ieguldījumu sabiedrības veselībai kopumā.

Iespējamie riski:

Pētījumā laikā nav paredzēts pakļaut pacientus riskam.

Konfidencialitāte:

Pētījuma laikā iegūtie personas dati tiks šifrēti un izmantoti tikai šā pētījuma ietvaros. Personas dati līdz šifrēšanai būs zināmi tikai pētījuma veicējam un uzglabājami slēgtā vidē.

Brīvprātīga piedalīšanās:

Piedalīšanās šajā pētījumā ir brīvprātīga. Jums ir tiesības atteikties piedalīties pētījumā vai pārtraukt dalību pētījumā jebkurā laikā. Jūsu atteikšanās piedalīties pētījumā vai dalības pārtraukšana neradīs nekādu nevēlamu ietekmi uz Jums sniegtās veselības aprūpes kvalitāti.

Ja jums ir jebkādi jautājumi par šo pētījumu, lūdzu, sazinieties ar **Māri Liepiņu**, *epasts:* maris.liepins@aslimnica.lv *telefona nr.* 67042355

Šis dokuments ir sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs – pie pētāmās personas.

Es ar savu parakstu apliecinu, ka esmu iepazinies/usies ar šī dokumenta saturu. Es saprotu, ka mana dalība šajā pētījumā ir brīvprātīga un atteikšanās piedalīties neizraisīs nekādas nelabvēlīgas sekas. Man ir tiesības pārtraukt dalību pētījumā jebkurā laikā.

Vārds, uzvārds

Datums

Paraksts

Pētnieks:

Vārds, uzvārds

Datums

Paraksts

Pacienta anketa

Multirezistentās *Acinetobacter baumannii* nēsāšanas ilgums un tās ietekme uz infekciju kontroles pasākumiem un antibakteriālo līdzekļu lietošanu

Pacienta anketa

Vispārējie dati

Dzimums:

Sieviete	
Vīrietis	

Vecums (gados):

Pirmreizējās hospitalizācijas datums:

Hospitalizācijas vieta:

	Jā	Nē
Intensīvās terapijas nodaļa/palāta		

Sākotnējā diagnoze/pamatslimība:

	Jā	Nē
Sepse/smaga bakteriāla infekcija		
Politrauma/trauma		
Insults/cerebrāla hemorāģija		
Cits		

Blakusslimības:

	Jā	Nē
Hroniska sirds mazspēja		
Hroniska nieru mazspēja		
Cukura diabēts		
Onkoloģiska saslimšana		

Hroniska brūce:

	Jā	Nē

Anamnēzes riska faktori:

	Jā	Nē
Iepriekšēja hospitalizācija (pēdējā gada laikā)		
Ambulatora vizīte (pēdējā gada laikā)		
Gan hospitalizācija, gan ambulatora vizīte		
Sociālās aprūpes iestādes klienti		

Slimnīcas riska faktori:

	Jā	Nē
Centrālā asinsvada katetrs		
Urīna katetrs		
Nazogastrālā zonde		
VAC sistēma		
Mākslīgā plaušu ventilācija		
Hemodialīze		
Cita invazīva ierīce (traheostoma, nefrostoma, ventrikulostma, PEG u.tml.)		
Ķirurģiska operācija hospitalizācijas laikā		
Bronhoskopija		

Letāls iznākums:

Jā	Nē

***Acinetobacter baumannii* dati**

Pirmreizējās identificēšanas datums:

Antibakteriālā rezistence:

	Jutīgs	Nejutīgs	Jutīgs	Nejutīgs
Amikacīns				
Kolistīns				

Pirmreizējās izdalīšanas vieta (lokālizācija):

	Jā	Nē
Asinis		
Urīns		
Bronhu skalojumi		
Brūce		
Likvors		
Cits materiāls (no kaula, skrīnings u.tml.)		

Atkārtotas izdalīšanas laiks:

	Pēc izrakstīšanās	1 mēnesis	3 mēneši	6 mēneši	12 mēneši	18 mēneši
Jā						
Nē						

***Acinetobacter baumannii* infekcijas/kolonizācija sākotnējās hospitalizācijas laikā**

	Jā	Nē
Kolonizācija		
Kaulu – locītavu infekcija		
Asinsrites infekcija		
Centrālās nervu sistēmas infekcija		
Elpceļu infekcija		
Ķirurģiskās brūces infekcija		
Urīnceļu infekcija		

Antibakteriālie līdzekļi

Antibakteriālo līdzekļu lietošana pirms *A. baumannii* noteikšanas:

	Jā	Nē
Nelieto		
1 preparāts		
2 preparāti		
3 preparāti		
Preparāti nav zināmi		

Antibakteriālo līdzekļu klases pirms *A. baumannii* noteikšanas:

	Jā	Nē
3. paaudzes cefalosporīni		
Pretpseidomonu fluorhinoloni		
Pretpseidomonu penicilīni ar beta-laktamāžu inhibitoru		
Karbapenēmi		
Polimiksīni		
Citi		