

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

УДК 615.03:615.015.8



ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN VITRO К ТИГЕЦИКЛИНУ В ИРАНЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

М. Рахманян¹, М.Н. Варжови², Н. Дерави^{1,3}, З. Нариман¹, А. Голамзад³, К. Кайлани¹, А. Ализаде⁴, С.П. Мусави-ан-фард¹¹ Университет медицинских наук Шахид Бехешти, Тегеран, Иран² Тебризский университет медицинских наук, Тебриз, Иран³ Исламский университет Азад, Тегеран, Иран⁴ Исламский университет Азад, Мешхед, Иран

Введение. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) — это распространенный и исключительно госпитальный микроорганизм, новая мутация которого устойчива к большинству доступных антибиотиков, за исключением тигециклина. Клиницисты выражают озабоченность в связи с недавними данными о резистентности к этому антибиотику, зафиксированными в Иране.

Цель. Оценить устойчивость *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) к тигециклину в Иране, учитывая его клиническое значение в лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. В базах данных MEDLINE, PubMed, Web of Science (WOS), Scopus проведен поиск исследований, опубликованных за все время до января 2024 г. Выполнен расширенный поиск с использованием медицинских тематических рубрик (MeSH) по таким терминам, как «*Acinetobacter baumannii*», «тигециклин». В соответствии с критериями приемлемости были отобраны название, аннотация и полный текст статей. Также были включены перекрестные исследования, в которых сообщалось об устойчивости к тигециклину у последовательных изолятов *A. baumannii* среди госпитализированных пациентов иранских клиник.

Результаты. В метаанализ было включено в общей сложности 16 исследований. Общая распространенность штаммов *A. baumannii*, устойчивых к тигециклину, составила 18,1%. Выявлены отчетливые различия в устойчивости. Несмотря на то, что исследования проводились в ограниченном количестве регионов, сообщалось о широком диапазоне резистентности: от минимальной в исследовании в Тегеране (0%) до максимальной в исследовании в Тебризе (100%).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что, несмотря на высокий уровень резистентности в некоторых городах Ирана, тигециклин по-прежнему остается одним из наиболее эффективных антибиотиков для лечения инфекции *A. baumannii*. Существует вероятность, что, улучшив контроль за применением антибиотиков, можно замедлить или остановить распространение устойчивости к ним.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*; тигециклин; антибиотикорезистентность; *in vitro*; метаанализ; множественная антибиотикорезистентность

Для цитирования: Рахманян М., Варжови М.Н., Дерави Н., Нариман З., Голамзад А., Кайлани К., Ализаде А., Мусави-ан-фард С.П. Оценка устойчивости *Acinetobacter baumannii* *in vitro* к тигециклину в Иране: систематический обзор и метаанализ. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(2):257–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

Финансирование: работа проводилась без финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Нилуфар Дерави niloofer.deravi@gmail.com

Статья поступила: 16.09.2024 **После доработки:** 25.03.2025 **Принята к публикации:** 07.05.2025 **Online first:** 04.06.2025

IN VITRO EVALUATION OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* RESISTANCE TO TIGECYCLINE IN IRAN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Mohammad Rahmadian¹, Mahdiyeh Nozad Varjovi², Niloofer Deravi^{1,3}, Zahra Nariman¹, Amir Gholamzad³, Kimia Keylani¹, Alaleh Alizadeh⁴, Seyed Reza Mousavianfard¹¹ Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran² Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran³ Islamic Azad University, Tehran, Iran⁴ Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Introduction. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is a widespread and exclusively hospital-acquired microorganism whose new mutation is resistant to most available antibiotics, with the exception of tigecycline. Clinicians are concerned about recent evidence of resistance to this antibiotic in Iran.

Objective. This study evaluates the resistance of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) to tigecycline in Iran, considering its clinical significance in treating multi-drug-resistant infections.

Methods. The MEDLINE, PubMed, Web of Science (WOS), and Scopus databases were searched for studies published over all this time to January 2024. The advanced search using Medical Subject Headings (MeSH) terms for “*Acinetobacter baumannii*” and “Tigecycline” was performed. The title, abstract, and full text of the articles were screened based on eligibility criteria. The cross-sectional studies reporting Tigecycline resistance in sequential isolates of *A. baumannii* in patients admitted to the hospitals in Iran were included.

Results. A total of 16 studies were included for meta-analysis. The overall prevalence of *A. baumannii* strains resistant to tigecycline in Iran equals 18.1%. Among the reviewed studies, distinct variances of resistance were detected. Although investigations were conducted in limited regions, the studies reported a wide range of resistance in Tehran (0%) and in Tabriz (100%) as minimum and maximum, respectively.

Conclusion. Despite the high level of resistance in some cities of Iran, tigecycline is still one of the most effective antibiotics for the treatment of *A. baumannii* infection. Improved control over the use of antibiotics may contribute to hampering the spread of resistance to these agents.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; tigecycline; drug resistance; *in vitro*; meta-analysis; multiple drug resistance

© М. Рахманян, М.Н. Варжови, Н. Дерави, З. Нариман, А. Голамзад, К. Кайлани, А. Ализаде, С.П. Мусави-ан-фард, 2025

For citation: Rahmanian M., Varjovi M.N., Deravi N., Nariman Z., Gholamzad A., Keylani K., Alizadeh A., Moosavianfard S.R. *In vitro* evaluation of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):257–266. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-318>

Funding: this study was carried out without financial sponsorship.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

✉ Niloofer Deravi niloofer.deravi@gmail.com

Received: 16 Sept. 2024 **Revised:** 25 Mar. 2025 **Accepted:** 7 May 2025 **Online first:** 4 Jun. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) — это повсеместно встречающаяся аэробная грамотрицательная коккобацилла, широко распространенная в воде, почве, больничной среде и способная выживать в течение длительного времени [1, 2]. Кроме того, *A. baumannii* является наиболее распространенным патогеном, высеваемым с поверхности кожи, из крови, мочи, плевральной жидкости и мокроты [3]. Миграция патогена из окружающей среды, способность длительно сохранять свою патогенность, в том числе в больничных условиях, а также сложности его эрадикации привели к увеличению частоты встречаемости данной бактериальной инфекции и к росту госпитальной инфекции [4]. Более того, ситуация осложнилась появлением, размножением и распространением нового лекарственно-устойчивого вида *A. baumannii*, способного к передаче наследуемой генетической информации относительно устойчивости к различным антибиотикам [5]. В опубликованных исследованиях сообщалось о резистентности *A. baumannii* к самым разным классам противомикробных препаратов: аминогликозидам, β-лактамам, хинолонам, а также карбапенемам. Таким образом, для лечения лекарственно-устойчивых инфекций, вызываемых *A. baumannii*, одним из потенциальных лекарственных препаратов можно рассматривать тигециклин [2, 6].

Тигециклин — бактериостатическое средство с более высокой аффинностью и структурой, сходной с другими тетрациклинами. Его механизм действия аналогичен иным препаратам тетрациклинового ряда, в том числе препарат препятствует трансляции бактериального белка посредством гибкого связывания со спиральным участком (H34) на 30S-субъединице рибосомы. Фактически тигециклин препятствует интеграции аминокислотных остатков для расширения пептидных последовательностей и вызывает нарушение конфигурации пептидов и деления бактериальных клеток [7]. Механизм резистентности к тетрациклинам, как правило, опосредован получением генетических участков, передающих гены резистентности, особенно к тетрациклину, мутациями внутри области прикрепления рибосом и/или мутациями в хромосомах, приводящих к усиленной экспрессии основных механизмов резистентности [8].

Тигециклин — это полусинтетическое средство, известное как основной антибиотик класса глицилциклинов. Тигециклин, антибиотик, созданный на основе миноциклина, обладает широким спектром действия и способен преодолевать основные механизмы устойчивости бактерий к тетрациклинам, такие как эффлюкс и защита рибосом. Это достигается благодаря добавлению глицикламидного фрагмента к молекуле

миноциклина [7]. Это доступный препарат для борьбы с инфекцией *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [9]. Он проявляет активность в отношении многих патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, таких как энтеробактерии, золотистый стафилококк и ацинетобактерии [10]. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2005 г. одобрило этот препарат для лечения внебольничной пневмонии, неосложненных и осложненных кожных инфекций, за исключением инфекции диабетической стопы, и осложненных абдоминальных инфекций [11].

Тигециклин обладает заметной активностью в отношении грамотрицательных бактерий с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и МЛУ, в частности *A. baumannii*, но недавно появились сообщения об устойчивости к нему [12–14]. Некоторые механизмы, такие как хромосомный или дополнительный кодирующий процесс генов, также ответственны за устойчивость к тигециклину [7]. Поскольку этот препарат является одним из немногих оставшихся средств для лечения инфекции, вызываемой *A. baumannii* с МЛУ, необходимо своевременно определить его потенциальную резистентность. Поскольку эффективность превентивных мер в области здравоохранения в развитых странах значительно выше, в развивающихся странах, таких как Иран, необходимо внедрение надлежащих мер по контролю назначения лекарств, распространения информации об антибиотикорезистентности среди пациентов, механизмов регулирования правильного применения лекарственных препаратов [15]. Таким образом, исследование устойчивости *A. baumannii* к тигециклину у пациентов в Иране является важной и актуальной задачей.

Цель работы — оценка устойчивости *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) к тигециклину в Иране с учетом его клинического значения в лечении инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это исследование было проведено на основе стандартной методологии Кокрейновского руководства по систематическим обзорам вмешательств на основе чек-листа PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов).

Систематический поиск опубликованных исследований проводили в базах данных Google Scholar, PubMed, Web of Science и Scopus для выявления всех доступных публикаций за все время до января 2024 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их комбинации, соответствующие предметным рубрикам: *Acinetobacter baumannii*, Тигацил[®], тигециклин. Кроме

того, для повышения результативности мы провели поиск научной литературы на основе цитирования (CoCites), который более эффективен, чем традиционные методы поиска по ключевым словам.

Критерии включения и исключения в исследование

Записи, полученные в результате поиска в базах данных, были объединены в библиотеке Endnote 20 (Thomson Reuters, Торонто, Онтарио, Канада), а дублирующие материалы были удалены.

Для анализа были отобраны материалы поперечных исследований *in vitro*, в которых изучали устойчивость *A. baumannii* к тигециклину, при этом возбудитель был получен из биологических сред, взятых у пациентов, поступивших в стационары Ирана, с использованием различных методов, включая микродилюцию в бульоне, дисковую диффузию и *E*-тест [16]. Более того, в это исследование были включены только пациенты с МЛУ, которую определяли как невосприимчивость по крайней мере к одному антибиотику из трех классов антимикробных препаратов, признанных в качестве вариантов лечения заболеваний, связанных с *A. baumannii* [17]. Были исключены биологические и биомедицинские исследования на животных моделях, а также отчеты о случаях, серии случаев, контрольные случаи и исследования, в которых оценивались переменные, не имеющие отношения к уровню резистентности.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием комплексного программного обеспечения для метаанализа версии 3.0 (Biostat Inc., Энглвуд, Нью-Джерси, США). Были рассчитаны 95% доверительные интервалы (CIs) и точечные оценки уровня резистентности к тигециклину.

Степень существующей неоднородности между различными метаисследованиями оценивали с помощью значения I^2 (количественного показателя неоднородности, который показывает меру степени несогласованности результатов исследований; величина, которую мы называем I^2 , описывает процент общего разброса между исследованиями, который обусловлен скорее неоднородностью, чем случайностью) и *p*-критерия.

Показатель I^2 вычисляется на основе базовых результатов, полученных в результате типичного метаанализа, по формуле:

$$I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q, \quad (1)$$

где Q — статистика неоднородности Кокрана, а df — степени свободы.

Отрицательные значения I^2 приравнивали к нулю, так что I^2 находился в диапазоне 0–100%. Значение 0% указывает на отсутствие наблюдаемой неоднородности, а большие значения указывают на увеличение неоднородности. Для оценки неоднородности между исследованиями использовали статистику I^2 и *Q*-критерий Кокрана. Из-за высокого уровня гетерогенности между исследованиями ($I^2 > 50\%$ или $p < 0,1$) мы использовали модель случайных эффектов. Также для оценки достоверности публикации мы использовали критерий Эггера. Соответственно значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым показателем достоверности публикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор исследования

На основе систематического поиска было выявлено 365 соответствующих цели исследования публикаций, в которых оценивалась распространенность резистентного *A. baumannii* к тигециклину у пациентов в Иране. В ходе первого скрининга было отобрано 190 статей по названию и аннотации, а во время второго — 53 статьи, основанных на полнотекстовой оценке. В соответствии с критериями включения и исключения 16 научных статей были признаны удовлетворяющими и включены в текущий систематический обзор и метаанализ (рис. 1).

Характеристики включенных исследований

Все отобранные статьи с данными о проведенных одномоментных углубленных исследованиях были опубликованы в период 2014–2022 гг. и охватывали разные области страны: столицу ($n = 10$), северный регион ($n = 2$), южный регион ($n = 3$) и юго-западный регион ($n = 1$) Ирана. Были взяты различные типы биологических сред/образцов у пациентов, включая содержимое ожоговых ран, мочу, мокроту, кровь и другие биологические жидкости организма (табл. 1).

Количество госпитальных изолятов МЛУ колеблется от 26 до 200. В 9 исследованиях проводили определение чувствительности *A. baumannii* к противомикробным препаратам с использованием метода дисковой диффузии, в четырех — метода микроразведения в бульоне, в трех исследованиях применяли *E*-тест и в одном — комбинацию методов дисковой диффузии и микроразведения в бульоне (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследованиях были отмечены различия в степени распространенности резистентных штаммов *A. baumannii*. Так, в исследовании Saadati et al. [13] было обнаружено, что все изоляты являются МЛУ (100 из 100), и авторы сообщили о самом высоком уровне резистентности (100%) к тигециклину на северо-западе Ирана. В своем исследовании Salehi et al. [18, 33] выявили, что на севере Ирана к тигециклину устойчивы были 1,6% клинических изолятов с МЛУ (2 из 125). В опубликованном исследовании Bahador et al. [31] описано, что на севере Ирана в течение пяти лет наблюдался заметный рост резистентности к тигециклину, причем в 2006 г. все изоляты продемонстрировали восприимчивость к тигециклину, тогда как уже в 2011 г. резистентность была установлена у 8% госпитальных изолятов. Исследование Kooti et al., проведенного в 2015 г. в госпиталях южных регионов Ирана [30], показало, что резистентность к тигециклину была выявлена у 2% (4 из 200) изолятов с МЛУ. Авторами Alaei et al. в 2016 г. [27] опубликованы данные о предполагаемом уровне резистентности в 8,8% (4 из 45) в том же регионе. В ходе эпидемиологических исследований, проведенных в столице Ирана в 2016–2018 гг., был зафиксирован широкий диапазон результатов о развитии резистентности к тигециклину — 1,6–84%. В исследовании Jasemi et al. [29] в нескольких больницах была проведена оценка распространенности и динамики фенотипов лекарственной устойчивости *Acinetobacter baumannii* в 2011–2013 гг.

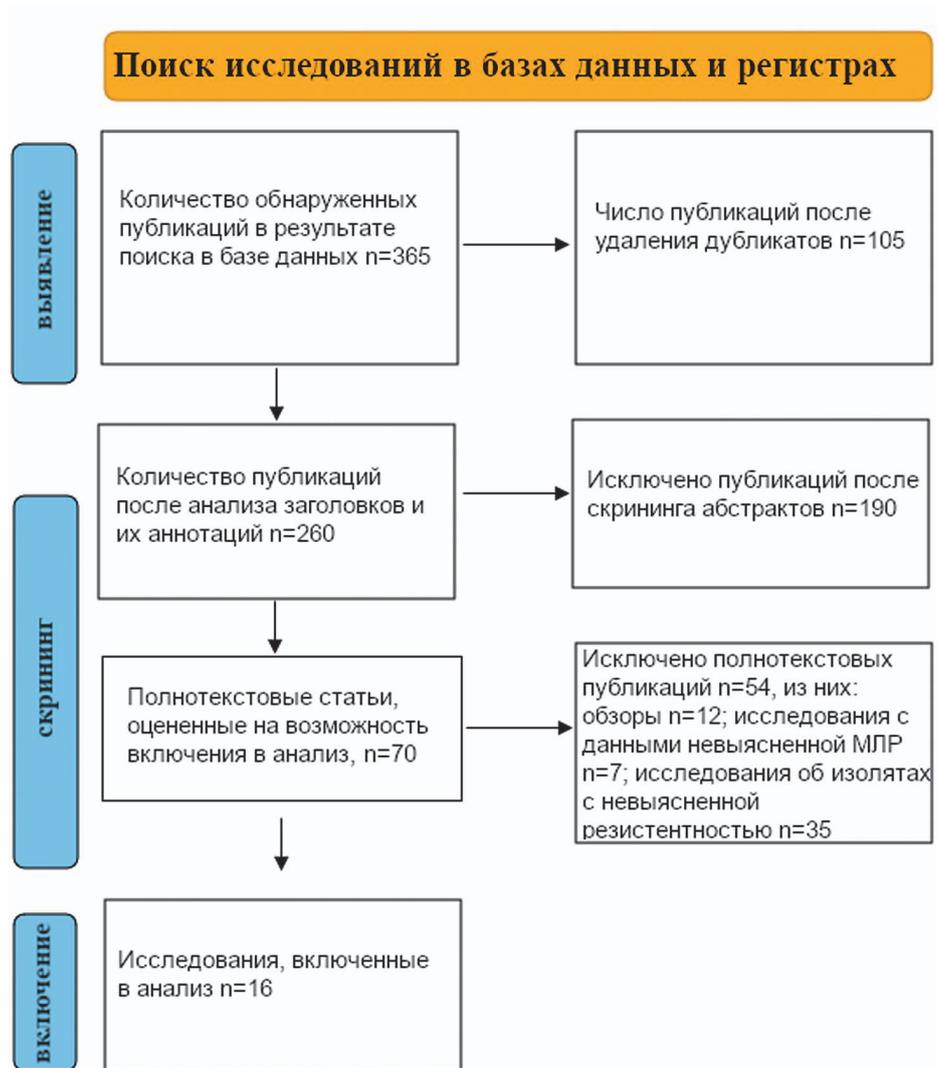


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Блок-схема исследований, включенных в систематический обзор

в Тегеране. Авторами отмечено значительное снижение резистентности к тигециклину.

Механизм резистентности к этому антибиотику, вероятно, связан с генотипическими особенностями изолятов *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-AB) и генами, участвующими в процессе формирования резистентности.

В исследовании Kooti et al. [30] с использованием мультиплексной ПЦР (полимеразной цепной реакции) выявлено 0,5, 7 и 40% изолятов, обладающих генами, подобными $bla_{OXA-58-like}$, $bla_{OXA-24-like}$ и $bla_{OXA-23-like}$ соответственно.

В исследовании Bahador et al. [31] инсерционные последовательности ISAba1 и ISAba4 (семейство транспозазы) были идентифицированы выше $bla_{OXA-23-like}$ гена у 45,1 и 12,9% изолятов соответственно. Sarhaddi et al. [25] оценили частоту встречаемости bla_{TEM} (семейство бета лактамазы класс A), $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24-like}$, bla_{VIM} и bla_{IMP} (семейство металл-бета-лактамаз подкласса B1) в 64,8, 66,7, 68,5, 70,4 и 70,4% соответственно. Наличие этих генов может свидетельствовать о корреляции с приобретением устойчивости к противомикробным препаратам.

Форест-диаграмма на основе данных, полученных в результате метаанализа, продемонстрировала, что устойчивость *A. baumannii* с МЛУ к тигециклину наблюдалась в 18,1% случаев (рис. 2). Что касается теста

на гетерогенность, то для выбранных исследований были получены следующие результаты: $Q = 305,71$; $df(Q) = 16$; $p = 0,000$; $I^2 = 94,766$. Во включенных исследованиях наблюдалась предвзятость публикаций, основанная на значимых результатах теста Эггера ($p < 0,05$), а воронкообразная диаграмма была асимметрична (рис. 3).

Анализ подгрупп

Общая частота резистентности *A. baumannii* из образцов от пациентов в палатах и отделениях интенсивной терапии (ПИТ/ОРИТ) и в других отделениях составила 0,072 и 0,222% соответственно (рис. 4). Подгруппа образцов от пациентов ПИТ/ОРИТ имела более низкую гетерогенность ($I^2 = 14,18\%$), в то время как у других пациентов ПИТ/ОРИТ, наблюдалась высокая гетерогенность ($I^2 = 95,28\%$).

Общая частота резистентности *A. baumannii* к тигециклину в Ширазе и Тегеране составила 0,079 и 0,161% соответственно (рис. 5). Значения I^2 для этих исследований составили 91,31% для Ширазы и 95,14% для Тегерана.

ОБСУЖДЕНИЕ

A. baumannii играет ключевую роль в распространении внутрибольничной инфекции из-за своей устойчивости

Таблица 1. Краткое описание включенных исследований

	Исследование	Год публикации	Даты исследования	Тип исследований	Город	Популяция
1	Sepahvand et al. [18]	2022	н.д.	Одномоментное	Шираз	ГП
2	Saadati et al. [13]	2021	08.2017–02.2018	Одномоментное	Тегериз	ГП
3	Alavi-Moghaddam et al. [19]	2020	01.2016–11.2018	Одномоментное	Тегеран	ГП
4	Salehi et al. 2019 [20]	2019	08.2016–02.2017	Одномоментное	Тегеран	ГП
5	Tafreshi et al. [21]	2019	2016–2018	Одномоментное	Тегеран	ГП
6	Yazdanesetad et al. [22]	2019	2013	Одномоментное	Тегеран	ГП ожоговые
7	Salehi et al. 2018 [23]	2018	н.д.	Одномоментное	Тегеран	Пациенты, персонал и внешние объекты университетской клиники
8	Zafari et al. [24]	2017	09.2015–06.2016	Одномоментное	Тегеран	ГП
9	Sarhaddi et al. [25]	2017	01.2014–12.2014	Одномоментное	Мешхед	ГП
10	Ansari et al. [26]	2017	09.2015–04.2016	Одномоментное	Шехре-Корд	ГП
11	Alaei et al. [27]	2016	02.2010–03.2011	Одномоментное	Шираз	Пациенты ОРИТ/ПИТ
12	Pourhajibagher et al. [28]	2016	н.д.	Одномоментное	Тегеран	ГП
13	Jasemi et al. [29]	2016	08.2011–12.2013	Одномоментное	Тегеран	ГП
14	Kooti et al. [30]	2015	12.2012–05.2013	Одномоментное	Шираз	ГП
15	Bahador et al. 2015 [31]	2015	2012	Одномоментное	Тегеран	Ожоговые пациенты
16	Bahador et al. 2014 [32]	2014	2011	Одномоментное	Тегеран	Пациенты ОРИТ/ПИТ
17	Bahador et al. 2014 [32]	2014	2006	Одномоментное	Тегеран	Пациенты ОРИТ/ПИТ

Таблица составлена авторами по данным источников [13, 18–32]

Примечание: ГП — госпитальные пациенты; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПИТ — палата интенсивной терапии; н.д. — нет данных.

Таблица 2. Перечень отобранных проб и методов исследования

№ п/п	Исследование	Биологический субстрат	МЛУ изоляты	TGC/МЛУ	Диагностический тест
1	Sepahvand et al. [18]	Кровь, отделяемое ран, моча и мокрота	100	22	Дискодиффузионный метод
2	Saadati et al. [13]	Трахеальный секрет, кровь, отделяемое раны, катетер, смывы бронхов, СМЖ, моча, мокрота, асцитическая жидкость	100	100	Дискодиффузионный метод
3	Alavi-Moghaddam et al. [19]	Кровь, трахеальный секрет, моча, СМЖ, катетер, плевральная жидкость	109	35	Дискодиффузионный метод
4	Salehi et al. 2019 [20]	Различные образцы, в основном мокрота	180	152	Дискодиффузионный метод
5	Tafreshi et al. [21]	Инфицированная ожоговая рана	84	28	Метод микроразведения в бульоне
6	Yazdanesetad et al. [22]	Ожоговая рана	63	22	Метод микроразведения в бульоне
7	Salehi et al. 2018 [23]	Смывы с одежды и рук персонала, медицинского оборудования и стационарной обстановки	125	2	Дискодиффузионный метод
8	Zafari et al. [24]	Кровь, отделяемое раны, моча, мокрота, слизь из дыхательных путей	100	2	Дискодиффузионный метод
9	Sarhaddi et al. [25]	Ожоговая рана	54	2	Е-тест
10	Ansari et al. [26]	Клинические образцы	30	18	Дискодиффузионный метод
11	Alaei et al. [27]	Моча, мокрота, кровь, отделяемое послеоперационных ран, СМЖ, назальный секрет, слезная жидкость	45	4	Метод микроразведения в бульоне
12	Pourhajibagher et al. [28]	Ожоговая рана	33	2	Дискодиффузионный метод и метод микроразведения в бульоне
13	Jasemi et al. [29]	Клинические образцы	26	8	Дискодиффузионный метод
14	Kooti et al. [30]	Моча, отделяемое ран, кровь, мокрота, ЭТТ, биологические жидкости, отделяемое из носовой полости, глотки, глаз	200	4	Дискодиффузионный метод
15	Bahador et al. 2015 [31]	Клинические образцы	62	11	Метод микроразведения в бульоне
16	Bahador et al. 2014 [32]	Отделяемое ран, секрет дыхательных путей, моча, кровь, СМЖ	50	4	Е-тест
17	Bahador et al. 2014 [32]	Отделяемое ран, секрет дыхательных путей, моча, кровь, СМЖ	50	0	Е-тест

Таблица составлена авторами по данным источников [13, 18–32]

Примечание: TGC — тигецилин; СМЖ — спинномозговая жидкость; ЭТТ — эндотрахеальная трубка; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость.

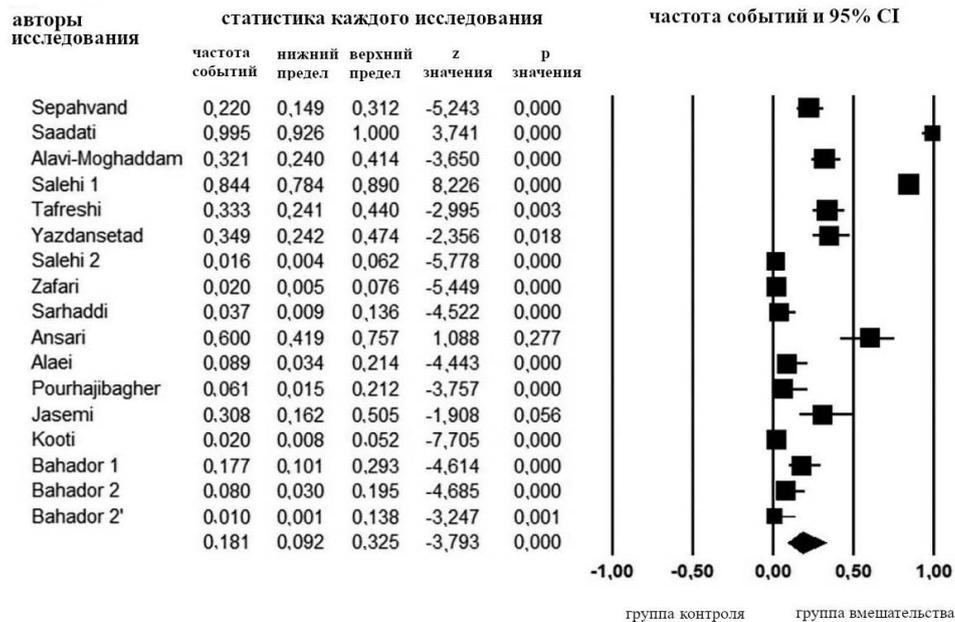


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Результаты метаанализа, оценивающего устойчивость к тигециклину среди различных изолятов *A. baumannii* в Иране

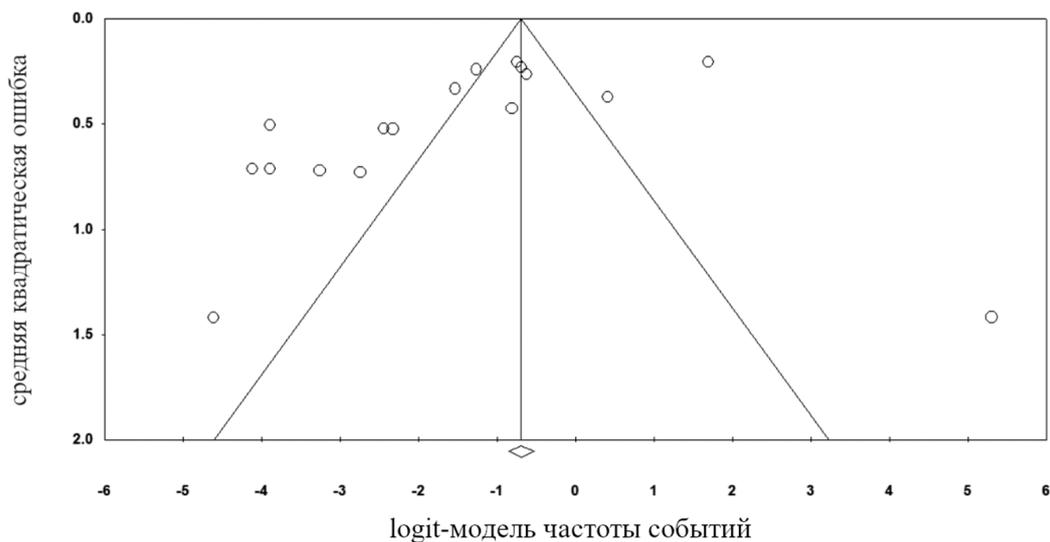


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Воронкообразная диаграмма средней квадратической ошибки с использованием logit-модели частоты событий

к различным классам антибиотиков [34, 35]. На основании этого применение эффективных антибиотиков и постоянный мониторинг устойчивости к противомикробным препаратам могут помочь снизить темпы распространения *A. baumannii*.

Тигециклин — мощное полусинтетическое производное тетрациклина, признан основным препаратом среди новых лекарственных препаратов для лечения инфекций, вызываемых МЛУ штаммами *Acinetobacter spp.* и устойчивыми к карбапенемам *A. baumannii* [7, 36]. Отличающиеся показатели степени резистентности могут быть объяснены различными способами применения препарата, применяемыми дозами и методами идентификации колоний согласно требованиям региональных отделов эпидемиологии. С 2005 г. уровень резистентности к тигециклину значительно возрос в результате длительного применения этого препарата

в качестве монотерапии и одобрения этих протоколов лечения FDA.

В 2006 г. тигециклин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), в 2011 г. был представлен в Китае, а начиная с 2007 г. во всем мире появились сообщения о резистентности возбудителей к тигециклину. О резистентных штаммах *Acinetobacter* сообщалось вплоть до 2011 г. [37]. Было установлено, что чрезмерное/неконтролируемое применение антибиотиков этой группы связано с более высоким уровнем резистентности микроорганизмов [38]. Вероятно, существует косвенная корреляция между предшествующим применением антибиотиков других классов и резистентностью к тигециклину из-за транспорта аналогичной эффлюксной помпы [39]. Кроме того, лечение антибиотиками широкого спектра действия вместо применения антибиотиков узкого спектра действия из-за неточного

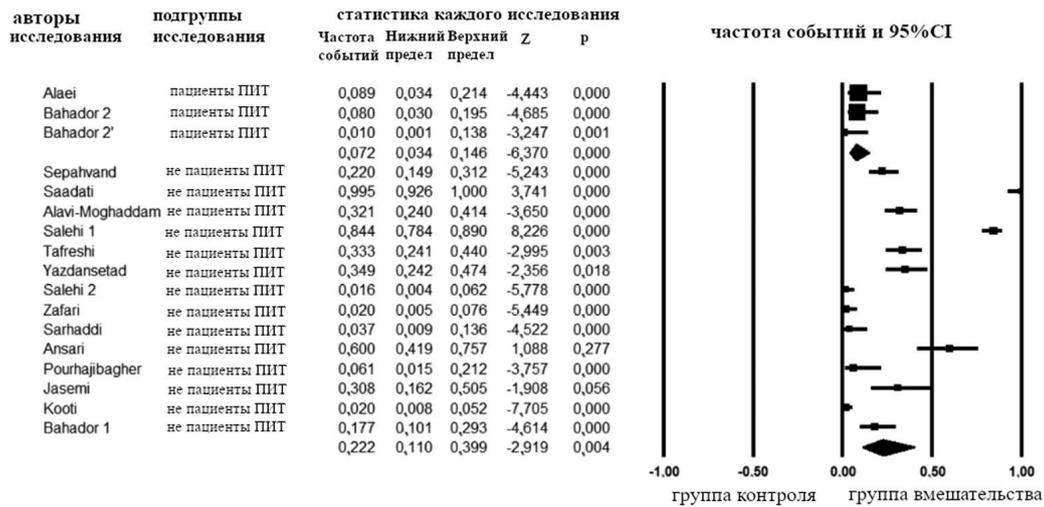


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Анализ исследований образцов пациентов ПИТ/ОРИТ

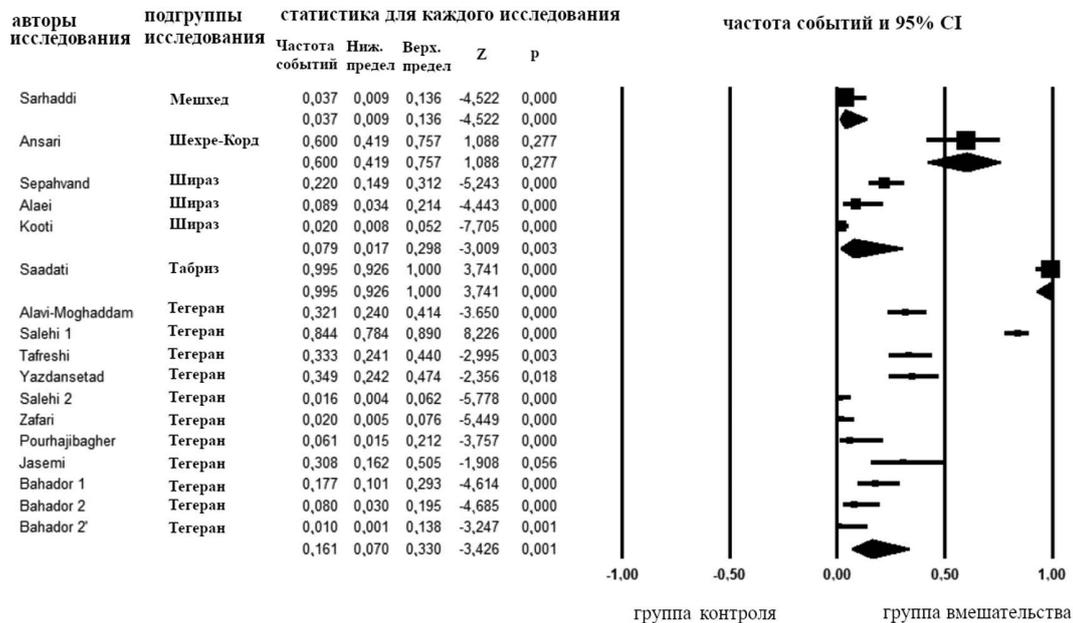


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Анализ подгрупп в зависимости от местоположения

дифференцирования/диагностики инфекции, неправильных доз и схемы применения лекарственного препарата, ошибок при микробиологическом контроле биологического материала, а также самолечения приводили к развитию лекарственной устойчивости [40].

Механизм резистентности к тигециклину опосредован эффлюксными помпами, такими как *AdeABC*. Другими возможными механизмами являются сверхэкспрессия *AdeABC*, вызванная аминокислотными и нуклеотидными изменениями в двухкомпонентной системе *AdeRS* и модифицированная системой *BaeSR* экспрессии *AdeA* и *AdeB*. Кроме того, мутация в генах, кодирующих 1-ацил-sn-глицерол-3-фосфатацилтрансферазу и S-аденозил-L-метионин (SAM)-зависимую метилтрансферазу, приводит к снижению восприимчивости [7].

Несмотря на наши выводы, аналогичные обзорные исследования показали противоречивые результаты. Так, в опубликованном исследовании Ni et al. авторами

не рекомендовано назначать тигециклин, основываясь на оценке когортных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ-исследований). В этом исследовании был продемонстрирован более высокий уровень госпитальной смертности и низкая скорость эрадикации бактерий с неэффективностью комбинированной терапии у пациентов в группах обследования по сравнению с контрольными группами [17]. В исследовании Sodeifian et al. был проведен анализ результатов наблюдательных исследований аналогично нашему исследованию. На основании этого анализа авторы не рекомендовали применять тигециклин в принятых схемах лечения. Они пришли к выводу, что общая эффективность тигециклина при лечении пациентов аналогична и не превышает эффективность противомикробных препаратов других групп. Кроме того, авторы сообщили о высоком уровне смертности пациентов и более низкой скорости уничтожения бактерий при применении

тигециклина по сравнению с аналогичными показателями при применении колистина в рамках включенных исследований [41].

Следует проявлять осторожность при интерпретации результатов из-за ограниченности данных. Исследования по изучению частоты распространения *A. baumannii* с МЛУ в Иране немногочисленны, и большинство из них сосредоточены в крупных городах, в частности в Тегеране. Поэтому для обобщения результатов исследований, а также возможности их анализа применительно ко всей территории Ирана необходимо больше информации о частоте распространения *A. baumannii* в других городах. Следует учитывать небольшой размер выборки для подгруппового анализа статистического теста. Существует высокая вероятность предвзятости при оценке результатов исследований на основе контрольного списка The Joanna Briggs Institute (JBI), так как ни в одном из исследований не упоминались ограничивающие факторы и подходы к их устранению, а также в некоторых исследованиях не были точно описаны применяемые статистические методы. Применяемые критерии надежности оценки результатов и их достоверность также оставались неясными, что делало интерпретацию данных исследования ненадежной. Кроме того, многие клинические образцы были получены от пациентов ПИТ/ОРИТ наряду с отдельными лицами, госпитализированными в другие отделения, включая ожоговое, при этом имелись различия в методах выделения изолятов, условиях пребывания больных, в которых находятся пациенты ПИТ/ОРИТ, что может потенциально повлиять на результаты тестирования и чувствительность микроорганизмов к противомикробным препаратам. Кроме того, различный выбор методов тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам, таких как дисковая диффузия, Е-тест или микроразведение в бульоне, также может привести к расхождениям в результатах. Такая изменчивость создает трудности при составлении окончательных выводов. Всестороннее исследование чувствительности различных изолятов *A. baumannii* к тигециклину позволит получить более полные сведения о возможности использования антибактериальной

терапии для лечения инфекций, вызванных штаммами *A. baumannii* с МЛУ. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более достоверные данные об уровне резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы оценили уровень резистентности *A. baumannii* у пациентов из некоторых городов Ирана. Согласно нашим выводам уровень резистентности штаммов *A. baumannii* к тигециклину высок, однако тигециклин по-прежнему считается эффективным препаратом против МЛУ-бактерий. Результаты метаанализа показали, что общее влияние тигециклина на частоту встречаемости резистентных штаммов в проанализированных исследованиях не связано с его более высокой степенью резистентности. Другими словами, рост резистентности *A. baumannii* к этому препарату не является статистически значимым, что подтверждено результатами других исследований, проведенных ранее в Иране.

Повышенная устойчивость *A. baumannii* к большинству антибиотиков, установленная в настоящем исследовании, возможно, связана с неправильным использованием или неоправданно высоким потреблением противомикробных препаратов широкого спектра действия, отсутствием доступа к чистой воде, нарушением алгоритмов санитарно-гигиенических и дезинфекционных мероприятий, назначением комбинаций противомикробных препаратов в фиксированных дозах, даже без знания доказанных преимуществ по сравнению с отдельными составами лекарственных средств, а также социальными факторами, такими как самолечение, использование противомикробных препаратов без рецепта, неадекватная профилактика инфекций и заболеваний, ограниченный доступ к качественным, недорогостоящим лекарствам, вакцинам и диагностическим средствам. Учитывая сложившуюся ситуацию с распространением резистентных изолятов, необходимо внедрение комплексных программ инфекционного контроля, направленных на локализацию и ограничение распространения штаммов *A. baumannii* в медицинских учреждениях.

Литература / References

- Jung J, Park W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(6):2533–48. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6439-y>
- Ahuatzin-Flores OE, Torres E, Chávez-Bravo E. *Acinetobacter baumannii*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Pathogen in New Habitats: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2024;12(4):644. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040644>
- Shelburne SA, 3rd, Singh KV, White AC, Jr, et al. Sequential outbreaks of infections by distinct *Acinetobacter baumannii* strains in a public teaching hospital in Houston, Texas. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):198–205. <https://doi.org/10.1128/jcm.01459-07>
- Vijayakumar S, Rajenderan S, Laishram S, et al. Biofilm Formation and Motility Depend on the Nature of the *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *Frontiers in Public Health*. 2016;24(4):105. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00105>
- Sayehmiri F, Alikhani MY, Sayehmiri K, et al. The Prevalence of Antibiotic Resistance to Polymyxins in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in Iran and the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shiraz E-Med J*. 2017;18(12):e57580. <https://doi.org/10.5812/semj.57580>
- Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2019;45(7):1495–508. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.006>
- Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022;1–20. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
- Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016;6(4):a025387. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>
- Zhou Y, Chen X, Xu P, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2019;20(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0300-3>
- Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(7):1003–22. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>
- Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal and complicated skin and skin

- structure infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(6):1059–70. PMID: 18516315
12. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):772–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm018>
 13. Saadati M, Rahbarnia L, Farajnia S, et al. The prevalence of biofilm encoding genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Gene Reports.* 2021;23:101094. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101094>
 14. Salehi B, Ghalavand Z, Mohammadzadeh M, et al. Clonal relatedness and resistance characteristics of OXA-24 and -58 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of applied microbiology.* 2019;127(5):1421–9. <https://doi.org/10.1111/jam.14409>
 15. Ayuokebong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2017;6:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
 16. Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, et al. Rapid Methods for Antimicrobial Resistance Diagnostics. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>
 17. Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(2):107–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011>
 18. Sepahvand S, Darvishi M, Mokhtari M, et al. Evaluation of genetic diversity of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* by BOX-PCR and ERIC-PCR: the first report. *Future Microbiol.* 2022;17:917–30. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0225>
 19. Alavi-Moghaddam M, Dolati M, Javadi A, et al. Molecular detection of oxacillinase genes and typing of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran, Iran. *Journal of Acute Disease.* 2020;9(1):33–9. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.274016>
 20. Salehi B, Ghalavand Z, Mohammadzadeh M, et al. Clonal relatedness and resistance characteristics of OXA-24 and -58 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *J Appl Microbiol.* 2019;127(5):1421–9. <https://doi.org/10.1111/jam.14409>
 21. Tafreshi N, Babaeekhou L, Ghane M. Antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* from burns patients: increase in prevalence of blaOXA-24-like and blaOXA-58-like genes. *Iranian Journal of Microbiology.* 2019;11(6):502. <https://doi.org/10.18502/ijm.v11i6.2222>
 22. Yazdansetad S, Najari E, Ghaemi EA, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates carrying blaOXA genes with upstream ISAbal1: First report of a novel OXA subclass from Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019;18:95–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.011>
 23. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, et al. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of infection and chemotherapy.* 2018;24(7):515–23. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.009>
 24. Zafari M, Feizabadi MM, Jafari S, et al. High prevalence of OXA-type carbapenemases among *Acinetobacter baumannii* strains in a teaching hospital of Tehran. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.* 2017;64(4):385–94. <https://doi.org/10.1556/030.64.2017.031>
 25. Sarhaddi N, Soleimanpour S, Farsiani H, et al. Elevated prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with extensive genetic diversity in the largest burn centre of northeast Iran. *Journal of global antimicrobial resistance.* 2017;8:60–6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.10.009>
 26. Ansari H, Doosti A, Kargar M, et al. Antimicrobial resistant determination and prokaryotic expression of smpA gene of *Acinetobacter baumannii* isolated from admitted patients. *Jundishapur Journal of Microbiology.* 2017;10(11):e59370. <https://doi.org/10.5812/jjm.59370>
 27. Alaei N, Aziemzadeh M, Bahador A. Antimicrobial resistance profiles and genetic elements involved in carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from a referral hospital in Southern Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2016;5:75–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.12.005>
 28. Pourhajbagher M, Mokhtaran M, Esmaeili D, et al. Antibiotic resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burned patients. *Der Pharmacia Lettre.* 2016;8(8):347–51.
 29. Jasemi S, Douraghi M, Adibhesami H, et al. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period. *Letters in applied microbiology.* 2016;63(6):466–72. <https://doi.org/10.1111/lam.12669>
 30. Kooti S, Motamedifar M, Sarvari J. Antibiotic resistance profile and distribution of oxacillinase genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Shiraz teaching hospitals, 2012–2013. *Jundishapur journal of microbiology.* 2015;8(8):e20215. <https://doi.org/10.5812/jjm.20215v2>
 31. Bahador A, Raoofian R, Farshadzadeh Z, et al. The prevalence of ISAbal1 and ISAbal4 in *Acinetobacter baumannii* species of different international clone lineages among patients with burning in Tehran, Iran. *Jundishapur journal of microbiology.* 2015;8(7):e17167. <https://doi.org/10.5812/jjm.17167v2>
 32. Bahador A, Raoofian R, Taheri M, et al. Multidrug resistance among *Acinetobacter baumannii* isolates from Iran: changes in antimicrobial susceptibility patterns and genotypic profile. *Microbial Drug Resistance.* 2014;20(6):632–40. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0146>
 33. Salehi B, Goudarzi H, Nikmanesh B, et al. Emergence and characterization of nosocomial multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy.* 2018;24(7):515–23. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.009>
 34. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
 35. Antunes LC, Visca P, Townner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014;71(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/2049-632x.12125>
 36. Büyüç A, Yılmaz FF, Gül Yurtsever S, et al. Antibiotic Resistance Profiles and Genotypes of *Acinetobacter baumannii* Isolates and In Vitro Interactions of Various Antibiotics in Combination with Tigecycline and Colistin. *Turk J Pharm Sci.* 2017;14(1):13–8. <https://doi.org/10.4274/tjps.44127>
 37. Korczak L, Majewski P, Iwaniuk D, et al. Molecular mechanisms of tigecycline-resistance among Enterobacteriales. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2024;14:1289396. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1289396>
 38. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety.* 2014;5(6):229–41. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>
 39. Zhong X, Xu H, Chen D, et al. First emergence of acrAB and oqxAB mediated tigecycline resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* pre-dating the use of tigecycline in a Chinese hospital. *PLoS one.* 2014;9(12):e115185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115185>
 40. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health.* 2021;14(12):1750–66. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
 41. Sodeifian F, Zangiabadian M, Arabpour E, et al. Tigecycline-containing regimens and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Drug Resistance.* 2023;29(8):344–59. <https://doi.org/10.1089/mdr.2022.0248>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Мохаммад Рахманян — концепция исследования, методология, валидация, формальный анализ, контроль, подготовка первоначального проекта, управление проектом; Нилуфар Дерави — валидация, подготовка первоначального проекта, написание, редактирование, контроль, обработка данных, управление проектом; Кимия Кайлани — исследование, написание, редактирование; Алалех Ализаде — обработка данных, написание, редактирование; Амир Голамзад — исследование, обработка данных, написание, редактирование; Сейед Реза Мусави-ан-фард — обработка данных; Зара Нариман — исследование, подготовка первоначального проекта, Махдия Нозад Варджови — валидация. Все авторы участвовали в написании разделов, обсуждении результатов и выводов.

ОБ АВТОРАХ

Мохаммад Рахманян

<https://orcid.org/0000-0002-0024-1934>
mmdrahmanian@gmail.com

Махдия Нозад Варжови

<https://orcid.org/0009-0002-5369-6323>
m.nozad1998@gmail.com

Нилуфар Дерави

<https://orcid.org/0000-0002-6965-6927>
nilofar.deravi@gmail.com

Зара Нариман

<https://orcid.org/0000-0003-4757-7563>
zahranariman1377@gmail.com

Амир Голамзад

<https://orcid.org/0000-0003-4251-8222>
96consultancy@gmail.com

Кимия Кайлани

<https://orcid.org/0000-0003-0246-6042>
keylani.kimia@gmail.com

Алалех Ализаде

<https://orcid.org/0000-0002-5421-1722>
alalizdh@gmail.com

Сейед Реза Мусави-ан-фард

<https://orcid.org/0009-0005-4853-3425>
dr.s.rezamousavianfard@gmail.com