

И.В. Чеботарь¹, А.В. Лазарева¹, Я.К. Масалов², В.М. Михайлович², Н.А. Маянский¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация

Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства

Представители рода *Acinetobacter* вошли в число наиболее актуальных возбудителей в клинике оппортунистических инфекций. Статья содержит анализ литературных данных, посвященных медицинскому значению ацинетобактерий. Изложена история их изучения и описаны современные взгляды на таксономию. Обобщены сведения об экологических и эпидемиологических характеристиках микроорганизма. Подробно проанализированы молекулярные основы патогенности и механизмы регуляции вирулентности ацинетобактерий. При описании развития различных вариантов патологии, связанной с ацинетобактериями, подчеркивается, что возбудитель является условным патогеном, вызывающим инфекционный процесс только у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее часто развитию ацинетобактериальных инфекций человека связано с видом *Acinetobacter baumannii*. Как правило, ацинетобактериальные инфекции протекают по типу гнойно-воспалительного процесса, тяжелые клинические случаи связаны с менингитами и сепсисом. В обзоре рассматриваются вопросы (в т.ч. спорные), касающиеся антибиотикорезистентности микроорганизма. Особое внимание уделено способам клинко-лабораторной диагностики и тестирования выделенных штаммов на чувствительность к антибиотикам. Описаны лечебно-профилактические подходы к борьбе с ацинетобактериальной инфекцией.

Ключевые слова: *Acinetobacter*, оппортунистические инфекции, антибиотики, резистентность.

(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 39–50)

39

Спектр возбудителей гнойных инфекций человека изменчив во времени. Появление новых клинически значимых бактерий и снижение актуальности известных патогенов зависят от многих факторов: прессинга антибиотикотерапии, возникновения новых групп иммунокомпрометированных лиц (пациенты с вирусными иммунодефицитами, больные реанимационных отделений, пациенты, получающие гормональную и цитостатическую терапию и пр.), вакцинопрофилактики, развития технологий, миграции и других причин. Важнейшая задача современной медицины связана с прогнозированием и мониторингом новых (эмерджентных) патогенов.

Особое внимание должно быть уделено тем микробам, которые способны быстро приобретать антибиотикорезистентность. Периодически такие бактерии «возникают из небытия»: так, к примеру, вторая половина XX в. ознаменовались распространением госпитальной эпидемии синегнойной палочки. В настоящее время мы наблюдаем прогрессирующее «восхождение» нового, не менее опасного микроба-оппортуниста — бактерий рода *Acinetobacter*. Данные зарубежной статистики свидетельствуют о том, что ацинетобактер входит в число шести самых опасных бактерий (ESKAPE¹-патогены) для населения развитых стран [1]. К сожалению, в русскоязычной

I.V. Chebotar¹, A.V. Lazareva¹, Ya.K. Masalov², V.M. Mikhailovich², N.A. Mayanskiy¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

Acinetobacter: Microbiological, Pathogenetic and Resistant Properties

Species of the genus *Acinetobacter* represent opportunistic bacteria with a growing clinical significance. In this literature review, we focus on the current role of *Acinetobacter* in infectious pathology and describe physiology, taxonomy, ecology, pathogenicity, and antibiotic resistance of these bacteria. Molecular pathogenesis and regulation of virulence factors in *Acinetobacter* spp. are described in detail. The majority of acinetobacterial infections are associated with *A. baumannii* and occur predominantly in an immunocompromised host. Usually, acinetobacterial infections are characterized by local purulent inflammation; in severe cases, meningitis and sepsis may develop. Antibiotic resistance of *Acinetobacter* is a major clinical problem; therefore we give special attention to laboratory testing of resistance as well as identification of *Acinetobacter*. In addition, treatment and prophylaxis of acinetobacterial infections are discussed.

Key words: *Acinetobacter*, opportunistic infections, antibiotics, antibacterial resistance.

(Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 39–50)

¹ Термин «ESKAPE» обозначает группу бактерий и является аббревиатурой от первых букв родовых наименований бактерий, входящих в эту группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacter*.

научной литературе клинической роли ацинетобактерий уделяется мало внимания, а количество российских аналитических обзоров литературы, посвященных медицинской роли ацинетобактерий, за последние 5 лет исчисляется единицами.

Настоящий обзор посвящен анализу лавинообразно возрастающей клинической значимости представителей рода *Acinetobacter*, особенностям физиологии, патогенности и резистентности возбудителя, а также методам диагностики и перспективам лечебно-профилактических методов в борьбе с этой эмерджентной инфекцией.

Таксономическое положение

Согласно современной таксономии эубактерий, род *Acinetobacter* принадлежит к семейству *Moraxellaceae* порядка *Pseudomonadales* класса *Gamma proteobacteria* (тип *Proteobacteria*). Близкими «родственниками» ацинетобактерий являются представители рода *Moraxella*, известный оппортунистический патоген *Pseudomonas aeruginosa* входит с ацинетобактериями в один порядок. Долгое время из-за сложностей фенотипической идентификации род *Acinetobacter* делили на ДНК-группы или геномные виды (genomic species), давая им цифровую арабскую нумерацию. Современная таксономия оперирует классическими понятиями видов ацинетобактерий. Классификатор Bergey, последний раз кардинально изменявший таксономию протеобактерий в 2004 г., говорит о 16 видах *Acinetobacter* [2]. К числу этих видов принадлежат: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter gerneri*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter radiorensis*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter ursingii*. Можно полагать, что за прошедшие 10 лет число известных видов *Acinetobacter* удвоилось: ресурс List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (LPSN, <http://www.bacterio.net/-allnamesac.html>), который концентрирует валидизированные таксономические данные по статьям в журналах International Journal of Systematic Bacteriology и International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, подтверждает наличие 32 видов *Acinetobacter*. Идентифицированы новые виды: *Acinetobacter beijerinckii*, *Acinetobacter bereziniae*, *Acinetobacter boissieri*, *Acinetobacter brisouii*, *Acinetobacter guillouiae*, *Acinetobacter gyllenbergii*, *Acinetobacter indicus*, *Acinetobacter kookii*, *Acinetobacter nectaris*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter puyangensis*, *Acinetobacter rudis*, *Acinetobacter soli*, *Acinetobacter venetianus*. Часто из-за таксономических сложностей в клинической практике род *Acinetobacter* разделяют всего на 3 группы (комплекса): *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*-, или (Acb)-complex (оxygenate glucose, nongemolitic); *Acinetobacter lwoffii* (не oxygenate glucose, nongemolitic); *Acinetobacter haemolyticus* (gemolitic).

История изучения

Группа бактерий, к которой относится ацинетобактер, была впервые изолирована из образцов почвы в 1911 г. Мартином Бейеринком [3]. В тот момент Бейеринк полагал, что работает с конкретным видом и дал

название *Micrococcus calcoaceticus* выделенному изоляту. Однако более поздние исследования привели к многократному изменению взглядов на таксономические свойства *M. calcoaceticus*. Родовой термин «ацинетобактер» был предложен в 1954 г., когда Брисо и Прево отделили «вид» *M. calcoaceticus* от рода *Achromobacter* [4]. В 1968 г. более 100 штаммов, принадлежащих к *Alcaligenes hemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vagincola*, *Bacterium anitratum*, были объединены в 2 вида рода *Acinetobacter*: *A. lwoffii* и *A. hemolysans* [5]. Позднее *Bacterium anitratum* была переименована в *A. calcoaceticus*, еще позднее были идентифицированы актуальный для медицины *A. baumannii*, а также *A. johnsonii*, *A. junii* и другие виды. Следует отметить, что изучение видов ацинетобактерий долгое время происходило вне связи с их клиническим значением, потому что они вызывали нечастые случаи заболеваний у тяжелобольных пациентов и характеризовались приемлемой чувствительностью к антибиотикам. Первые обзорные публикации о них как о серьезных патогенах появились лишь в 60–70-х гг. XX в. Однако и после этого патогенность ацинетобактерий некоторое время игнорировалась медицинским сообществом, хотя уже в 90-х годах появились сведения о том, что ацинетобактер в некоторых регионах входит в пятерку лидирующих оппортунистов [6].

Этимология родового названия

Родовой термин «ацинетобактер» образован от греческих слов *α* (приставка, обозначающая отрицание); *κίνητο* (подвижность), *βακτηρ* (палочка) и трактуется как «неподвижная палочка». Термин отражает отсутствие флагеллярных органелл движения — жгутиков.

Общая микробиологическая характеристика

Род *Acinetobacter* включает строго аэробные неферментирующие каталазопозитивные оксидазонегативные грамотрицательные неподвижные бактерии-прототрофы, форма которых в зависимости от фазы и условий роста может быть кокковидной либо коккобациллярной (длина до 1,5 мкм) с содержанием G + C в ДНК от 39 до 47%.

Нуклеоид представлен единичной циркулярной хромосомой, которая имеет объем порядка 3,5–3,9 МБ и включает у *A. baumannii* от 3469 до 3913 генов, кодирующих от 3367 до 3824 белков [7]. У ацинетобактерий обнаружено 23 вида плазмид с емкостью от 2,7 до 94,4 КБ (база данных The European Nucleotide Archive, ENA; <https://www.ebi.ac.uk/genomes/plasmid.html>). Клеточная стенка имеет типовое для грамотрицательных бактерий строение. Полисахаридная часть липополисахарида (ЛПС) представляет собой разветвленные молекулы. ЛПС типовых штаммов *A. baumannii* имеет в своем составе *D*-галактозу, 2-ацетиамидо-2-деокси-*D*-галактозу, 2-ацетиамидо-2-деокси-*D*-глюкозу, 3-деокси-3-(*D*-3-гидроксипутирамидо)-*D*-хинозону, *D*-галактозу, *N*-ацетил-*D*-галактозамин, *N*-ацетил-*D*-глюкозамин [8]. Были предприняты многочисленные, но неэффективные попытки использовать антигенные свойства ЛПС (О-антигена) для построения серологической таксономии ацинетобактерий и диагностики вызванных ими патологических процессов. В настоящее время ЛПС интересен тем, что он является индикатором чувствительности ацинетобактерий к колистину (полимиксину): у колистинрезистентных штаммов наблюдается полная по-

теря ЛПС, либо происходят существенные модификации его компонента — липида А [9, 10]. На внешней мембране присутствуют регулярно расположенные поверхностные белки (Outer Membrane Proteins, Omp) с молекулярной массой до 65 КДа. Патогенетические функции некоторых из них описаны ниже, в разд. Факторы патогенности и их регуляция. Многие штаммы ацинетобактерий (прежде всего клинические штаммы *A. baumannii*) формируют полисахаридные капсулы, являющиеся материальной основой К-антигена и характеризующиеся неоднородностью углеводного состава [11]. Попытка типирования ацинетобактерий по К-антигену, которая позволила выявить среди *A. calcoaceticus* 28 серотипов, не закончилась внедрением этого метода в клинико-диагностическую практику. Ацинетобактерии могут образовывать слизь, спор не образуют. Они являются безжгутиковыми, но обладают твичинг-подвижностью. Гемолитическую активность, которая воспроизводится на 5% кровяном агаре (с эритроцитами барана), проявляют лишь виды комплекса *A. haemolyticus*. Температурный оптимум для клинических изолятов составляет 37–38 °С, при этом они могут расти и размножаться в психрофильных условиях, что особенно характерно для сапрофитных штаммов.

К настоящему моменту секвенировано 15 ацинетоспецифических бактериофагов (база данных The European Nucleotide Archive, ENA; <http://www.ebi.ac.uk/genomes/phage.html>), однако попытки фаготипирования ацинетобактерий не увенчались внедрением в клинико-диагностическую практику.

Биохимическая активность

Ацинетобактерии характеризуются универсальностью метаболической активности, что обеспечивает их удивительную экологическую пластичность (см. разд. Экология ацинетобактерий). Разнообразие веществ, используемых ацинетобактериями в качестве источника питания, поражает своей широтой: от простых углеводов (глюкоза и др.) и нефти (*Acinetobacter spp.* составляют основу средств для биодegradации нефтяных загрязнений) до тканей организма человека. Большинство штаммов ацинетобактерий является индол-негативными, разлагает сахара (*D*-глюкозу, *D*-рибозу, *D*-ксилозу, *D*-арабинозу) с выделением спирта только при помощи кислородзависимого метаболизма.

В достаточной степени изучены структурно-функциональные характеристики нескольких патогенетически-значимых ферментов: сериновой протеиназы, аминокатазы, уреазы и кислой фосфатазы [12, 13].

Ацинетобактерии проявляют высокую липолитическую активность — располагают набором липаз (липаза А, фосфолипаза D, фосфолипаза С и др.), некоторые из которых могут выступать в качестве факторов патогенности [14–16]. Оптимум действия большинства липаз лежит в щелочной среде (щелочные липазы). Многие липазы активны в широком температурном диапазоне, включая низкие температуры (холодоактивные липазы). Высокая активность и широкий диапазон субстратов ацинетобактериальных липаз обосновали их применение в качестве промышленных детергентов [17]. Необычными ферментами некоторых ацинетобактерий

являются полиуретаназа, расщепляющая полиуретан, и фенолгидроксилаза, которая позволяет бактериям вида *A. radioresistens* выживать, используя фенол в качестве единственного источника углерода и энергии. Особый вид ферментативной активности, направленный на расщепление антибиотиков, описан ниже, в разд. Антибиотикорезистентность.

Культуральные свойства

Растут на простых питательных средах. При росте на плотных средах образуют гладкие выпуклые колонии диаметром до 2–3 мм, некоторые штаммы могут продуцировать слизь, бледно-желтый и светло-серый пигмент [18]. Селективная среда для ацинетобактерий — Лидс-агар¹ (Leeds *Acinetobacter* Medium) назван так по имени университета в Лидсе, где работал коллектив ученых, предложивших эту среду. Ацинетобактер дает характерный рост на хромогенных агарах CHROMagar, UriSelect и т.д.

Экология ацинетобактерий

Хотя ацинетобактерии и являются убиквитарными почвенными и водными сапрофитами, они охотно заселяют любые биотопы с минимально подходящими для них условиями и контаминируют самые разнообразные объекты и материалы. Штаммы *Acinetobacter* обнаруживали в 100% образцов почвы и воды, высевали с кожи и слизистых оболочек (верхние дыхательные пути) здоровых людей. Колонизация кожи у здоровых людей может составлять до 44,8% от числа обследованных [19]. Интересно, что некоторые штаммы ацинетобактерий толерантны к детергентам (мылу) [20]. Видовой состав «кожных» ацинетобактерий сильно различается в зависимости от особенностей выборки обследованных людей (жизненный стиль, географическая зона, наличие в анамнезе контакта с антибиотиками) и представлен *A. lwoffii*, *A. johnsonii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. baumannii*.

Ацинетобактерии переживают пересыхание и обнаруживаются в составе пыли [21]. Удивительная способность выживать в условиях обезвоженности позволила дать ацинетобактериям образное название «верблюды среди прокариотов» [22]. Перечисленные экологические характеристики ацинетобактерий определяют эпидемиологию вызываемых ими заболеваний.

Эпидемиология ацинетобактериальных инфекций

Естественным резервуаром и источником инфекции являются почва и природные водоемы, с которыми чаще сопряжено инфицирование раневой поверхности. В госпитальных условиях ацинетобактерии могут быть обнаружены на кухонных принадлежностях, в системах вентиляции и увлажнения, на различном медицинском оборудовании, включая контуры аппаратов искусственной вентиляции легких, в канализационных конструкциях, на инструментах для уборки помещений (швабры и т.д.), в земле комнатных растений. Ацинетобактерии

¹ Состав Лидс-агара (на 1 л): казеина гидролизат кислый — 15,0 г, соевый пептон — 5,0 г, натрия хлорид — 5,0 г, фруктоза — 5,0 г, сахароза — 5,0 г, маннитол — 5,0 г, фенилаланин — 1,0 г, цитрат аммония-железа — 0,4 г, феноловый красный — 0,02 г, агар — 12,0 г; рН 7,0±0,2.

были обнаружены на коже рук персонала, клавиатурах компьютеров и медицинской аппаратуры, дверных ручках, шторах и подушках [23–25]. Следовательно, в медицинских учреждениях резервуаром и источником инфекции являются инфицированные и/или колонизированные пациенты и медицинский персонал, а также бытовое и специальное оборудование.

В первое десятилетие 2000-х гг. ацинетобактерии стали причиной от 1 до 3% госпитальных инфекций [26]. Данные российских исследователей (РНЦХ им. Б.В. Петровского) говорят о том, что в 2012 г. доля *Acinetobacter spp.* среди всех возбудителей, послуживших причиной постоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, составила 3,4% [27]. Статистика отделений реанимации и интенсивной терапии более негативна: только *A. baumannii* вызывает от 2 до 10% инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии [26]. Данные детского ожогового отделения (ОДКБ г. Екатеринбург) свидетельствуют о том, что 23% гнойных осложнений ожоговых ран, 58% случаев поствентиляционного трахеобронхита и 30,5% случаев сепсиса обусловлены представителями рода *Acinetobacter* [28].

Анализ осложнений современной боевой травмы среди американских солдат в Ираке показал, что ацинетобактерии (виды не были дифференцированы) занимают первое место среди возбудителей раневой инфекции, выделяясь в 36% случаев [29]. Такая статистика и высокая вирулентность выделенных штаммов ацинетобактерий оказались настолько неожиданными, что военные медики дали им название «иракибактер» [30].

Наиболее часто развитие ацинетобактериальных инфекций человека связано с видом *A. baumannii*. Клинически актуальными являются также виды *A. calcoaceticus*, *A. Iwoffii*, *A. baylyi*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. nosocomialis*. О заболеваниях человека, вызванных представителями *A. schindleri*, *A. ursingii*, *A. gyllenbergi*, *A. parvu*, *A. pittii*, *A. soli*, имеются лишь единичные сообщения.

Общепринятая теория гласит, что свободноживущие ацинетобактерии отличаются от клинических изолятов. К 2005 г. благодаря успехам мультилокусного сиквенс-типирования было доказано, что главными эпидемическими линиями *A. baumannii* (они получили название всемирных эпидемических клонов) являются 3 клональных комплекса (CC1, CC2 и CC3), которые отвечают за большинство госпитальных случаев ацинетобактериальных инфекций [31, 32]. Анализ, основанный на современных данных мультилокусного сиквенс-типирования и проведенный при помощи программы eBURST, позволил идентифицировать 21 клональный комплекс [33]. Современные клональные линии отличаются антибиотикорезистентностью к клинически важным антимикробным препаратам, способностью колонизировать кожу, слизистые оболочки, размножаться в организме человека, а также выживать на поверхности бытовых и специальных устройств в госпитальных условиях. Число локальных клональных комплексов увеличивается ежегодно. Вероятно, мы станем свидетелями дальнейшей эволюции *A. baumannii* и возникновения новых клинически важных глобальных клональных линий. Вместе с приобретенными признаками клинические изоляты демонстрируют рестрикцию генетического разнообразия, которая может быть следствием сужения экологической ниши, в которой оказались ацинетобактерии, закрепившись в организмах людей [34]. Однако есть и альтернативная точка зрения, согласно которой клинически значимыми изолятами стали представители субпопуляции свободноживущих ацинетобактерий, которые изначально были ре-

стриктированы по ряду генов, но обладали способностью колонизировать ткани человека [18]. В поддержку последнего утверждения говорит обнаружение внебольничных резервуаров инфекции. В качестве доказательства этой теории приводят упомянутые выше случаи инфицирования ацинетобактериями боевых ран в полевых условиях в Ираке, а также в Афганистане [35].

Н.Ф. Retailliau и соавт. обратили внимание на сезонность в заболевании ацинетобактериальными инфекциями. Они установили повышение уровня заболеваемости в летний период и в начале зимы [36].

Подводя итог эпидемиологическим характеристикам ацинетобактериальных инфекций, следует еще раз напомнить о том, что глобальная эпидемическая картина в настоящее время не может быть совершенной из-за сложности видовой идентификации ацинетобактерий [18].

Вирулентность и ее регуляция

Факторы патогенности, определяющие повреждение тканей и выживание ацинетобактерий в организме, активно действуют на всех этапах инфекционного процесса — адгезии, инвазии, в случае диссеминации и персистенции, а также вызывают прямую интоксикацию и обеспечивают ускользание от иммунного ответа.

Важными факторами адгезии на клетках и абиотическом материале являются пили [37]. Адгезия может быть обусловлена не только пилиями, но и аморфным (возможно полисахаридсодержащим) материалом, присутствующим в местах контакта адгезированных бактерий [37]. Белки, ассоциированные с поверхностной мембраной, также вносят вклад в адгезивный процесс на тканевых структурах человека. По крайней мере три из них (OmpA, TonB-зависимый рецептор меди и Omp с молекулярной массой 34 КДа) обеспечивают закрепление на фибронектине [38].

Ацинетобактерии могут активно проникать через эпителиальные барьеры. Механизмы инвазии включают процессы, направленные на разрушение тканевых барьеров — клеток и межклеточного вещества. В качестве факторов инвазии ацинетобактерий могут выступать ферменты, апоптозиндуцирующие белки, сидерофоры, эндотоксин (ЛПС) [39–41]. К числу ферментов инвазии принадлежат липазы (в т.ч. фосфолипазы С и D), белки с ДНКазной (OmpA) активностью, сериновая протеаза. Фосфолипазы обеспечивают разрушение мембранных структур клеток человека. ДНКазные свойства OmpA обеспечивают прямое повреждение хромосомной ДНК, что возможно при внутриклеточной (см. ниже) локализации ацинетобактерий. С вирулентностью *A. baumannii* ассоциируются аминопептидаза, уреазы и кислая фосфатаза [12]. OmpA запускает каспазозависимый апоптоз эпителиальных клеток и повреждение митохондрий. Система захвата железа, главным компонентом которой является сидерофор ацинетобактин, наносит тканям ущерб за счет того, что «отбирает» у них ионы железа. Важная структурная единица ЛПС (эндотоксина) ацинетобактерий — липид А — может оказывать на клетки прямой токсический эффект и проявлять пирогенную активность в дозах, значительно меньших, чем липид А кишечной палочки. Очень интересной особенностью «фармакокинетики» факторов инвазии является наличие специальных систем, улучшающих их транспорт внутрь тканей человека. В частности, белки Omp, упакованные в везикулы, более эффективно доставляются до клеток-мишеней и контактируют с ними [42].

Необычным для ацинетобактерий стало обнаружение шигоподобного токсина, продуцируемого *A. haemolyticus*, который привел к развитию у трехмесячного ребенка кровавой диареи [43].

Ацинетобактерии способны к внутриклеточной инвазии и персистенции внутри макрофагов и легочных эпителиоцитов [44, 45].

Среди факторов ускользания от иммунных эффектов наиболее изучены антифагоцитарные и антикомплементарные факторы. Ряд штаммов *A. baumannii* имеет в составе капсулы полисахарид К (его продукция находится под контролем генов *ptk* и *epsA*), который обеспечивает выживание микроба в организме хозяина [26]. Мутанты, лишенные полисахарида К, утрачивают инвазивность. Это позволяет рассматривать полисахарид К в качестве протективного антигена. Более того, в настоящее время предпринимают активные попытки создать на его основе вакцину против *A. baumannii* [46].

Липид А и сериновая протеиназа ацинетобактерий обладают антикомплементарной активностью, делая возможным их длительное выживание в системе кровотока [13, 41].

Особое значение для стойкого выживания в организме (даже в условиях антибиотикотерапии) имеет способность клинических штаммов ацинетобактерий формировать биопленки [47]. Биопленкообразование находится под контролем внешних и внутренних управляющих параметров. Ионы кальция и железа усиливают его. Продукция сериновых протеиназ негативно коррелирует с биопленкообразованием [13]. Твичинг-активность и гидрофобность ацинетобактерий не связаны с интенсивностью биопленкообразования [48]. Пили являются основным адгезином, участвующим в закреплении клеток ацинетобактерий в процессе образования биопленки [37]. Именно поэтому для успешного биопленочного процесса на абиотической поверхности (показано на модели *A. baumannii*) необходима активность элементов генетического комплекса *CsuA / BABCDE*, контролирующих шаперон-ашерный механизм сборки пилей [48]. Другими адгезивными молекулами, обеспечивающими закрепление ацинетобактерий в биопленках, являются белок OmpA и гомологи стафилококковых белков Вар (от англ. biofilm-associated proteins — белки, ассоциированные с биопленками) [39]. Важным элементом структуры, объединяющей биопленку в единую систему матрикса, является полисахарид поли-β-(1-6)-N-ацетилглюкозамин, или PNAG (аббревиатура от англ. poly-β-(1-6)-N-acetylglucosamine) [49]. Однако следует учитывать, что не все клинические изоляты ацинетобактерий способны к формированию биопленок. Так, в работе J. Rodriguez-Vasco и соавт. было установлено, что лишь около 60% штаммов, выделенных от пациентов госпиталя в Барселоне (Испания), могли формировать биопленки [47].

Гены, контролирующие вирулентность, объединены в геноме в т.н. островки патогенности. Статистически доказана возможность существования 6 таких островков, предсказана возможность существования еще 21 кластера, объединяющих гены вирулентности в разных сочетаниях [50].

Управление экспрессией факторов патогенности зависит от глобальной системы передачи сигналов, получившей название «кворум сенсинг» [33]. Функционирование системы происходит по принципам, общим для всех граммотрицательных бактерий. Сигнальные молекулы семейства N-ацил-гомосеринлактонов (63% ацинетобактерий продуцируют более одного типа N-ацил-

гомосеринлактонов), синтезируемые при участии AbaI (белок ацинетобактерий из семейства LuxI) и секретлируемые во внешнюю среду, взаимодействуют с протеинами AbaR (белок ацинетобактерий из семейства LuxR). Образовавшийся комплекс N-ацил-гомосеринлактон — AbaR связывается с промоторной последовательностью *lux-box* (у ацинетобактерий *lux-box* представлен цепочкой CTGTAААТТСТТАСAG), которая регулирует экспрессию многочисленных генов, контролирующих выработку факторов патогенности, двигательную активность, биопленкообразование, антибиотикорезистентность и т.д. Ацинетобактерии (показано для *A. baumannii*) продуцируют 6 типов N-ацил-гомосеринлактонов. Попытки связать спектр N-ацил-гомосеринлактонов, продуцируемых клиническими и неклиническими изолятами *Acinetobacter*, с вирулентностью не увенчались успехом. Система «кворумсенсинг» является перспективной мишенью для фармакологического управления вирулентностью ацинетобактерий [22]. В частности, предложен комплекс мероприятий «кворум квенчинг» (от англ. quenching — гашение), направленный на ингибирование системы «кворум сенсинг» через ферментативное разрушение или связывание сигнальных молекул, блокаду внутриклеточных сигнальных путей и репрессию генов, вовлеченных в глобальную регуляцию.

43

Патология

Ацинетобактерии являются типичными условно-патогенными микроорганизмами, которые вызывают инфекционный процесс только на фоне иммуносупрессии. Факторами риска служат тяжелые травмы, обширные ожоги, злокачественные новообразования, большие хирургические вмешательства, лучевая, гормональная и цитостатическая терапия, патология новорожденных, синдром приобретенного иммунодефицита, старческий возраст [18]. Искусственная вентиляция легких, диализ, наличие имплантированных медицинских устройств (катетеры, дренажные трубки и т.д.) в значительной степени усиливают риск присоединения ацинетобактериальной инфекции [18].

Топология поражения может распространяться практически на все органы и ткани. Штаммы *A. baumannii* наиболее часто поражают легкие (лобарная и некротизирующая пневмония), систему кровотока (стойкая бактериемия, сепсис), мочеполовой тракт [6, 51–53]. Важное место в спектре инфекций *A. baumannii* занимают гнойные поражения кожи и мягких тканей. Один из первых случаев раневой инфекции мягких тканей, вызванной ацинетобактер, был описан как случай боевой травмы с загрязнением раны землей во время войны во Вьетнаме [54]. Чаще случаи ацинетобактериального целлюлита являются нозокомиальными и связаны с катетерассоциированными инфекциями [6]. *A. baumannii* нередко осложняет ожоговую болезнь [55]. Необычайно тяжело протекают некротизирующие фасцииты, ассоциированные с *A. baumannii* [56]. Развитие *A. baumannii*-ассоциированных эндокардитов встречается относительно редко и, как правило, является проявлением девайсассоциированных (имплантированные клапаны, катетеры) инфекций [57]. *A. baumannii* может вызывать послеоперационные менингиты [58]. Самым грозным осложнением ацинетобактериального менингита может быть синдром, напоминающий по клинической картине и частоте фатальных исходов молниеносную менингококцемию Уотерхауса—Фридрихсена [6].

Другие виды *Acinetobacter* имеют меньшее клиническое значение и обуславливают развитие аналогичных инфекций. *A. calcoaceticus* вызывает пневмонии, уроинфекции, сепсис, инфекции мягких тканей [59].

A. junii связывают с инфекциями кровотока, гнойным целлюлитом [60, 61]. Помимо типовой для ацинетобактерий патологии (пневмонии, инфекции кровотока, уроинфекции), *A. lwoffii* способен индуцировать развитие гастритов [62]. Интересен упомянутый ранее случай кровавой диареи, обусловленной штаммом *A. haemolyticus*, который продуцировал шигоподобный токсин [43]. *Acinetobacter spp.* способны вызывать неблагоприятно протекающие эндофтальмиты и кератиты. Ацинетобактерии являются лидерами гнойных осложнений современной боевой травмы [29].

Достоверные различия по локализации и клиническим проявлениям между инфекциями, вызванными карбапенемчувствительными и карбапенемрезистентными ацинетобактериями, отсутствуют [51].

Следует обратить внимание на то, что значительное число случаев ацинетобактериальных инфекций было следствием медицинских манипуляций. Описаны случаи стойкой бактериемии *A. baumannii*, развившейся вследствие гастроэндоскопии [63]. Катетеризация, люмбарные пункции, миело- и вентрикулография также приводили к развитию ацинетобактериальных инфекций [58].

Исход ацинетобактериальных инфекций не внушает оптимизма: летальность от инфекции *A. baumannii* колеблется, по одним данным, от 8 до 32%, по другим — от 19 до 54% [18, 64]. Если учитывать только инфекции, обусловленные клиническими мультирезистентными штаммами, то показатели смертности становятся еще больше: от 26 до 68% [65]. Летальность при поражении кровеносной системы, вызванных мультирезистентными *A. baumannii*, составляет 49% [66]. Смертность от ацинетобактериальных инфекций центральной нервной системы (менингиты, постдренажные вентрикулиты) составляет 70% [67].

В целом, как и при других пиогенных инфекциях, топика ацинетобактериального процесса, степень тканевой деструкции и глубина инвазии, возможность генерализации и исход определяются сложными, а значит, непредсказуемыми параметрами вирулентности штамма, функционального статуса иммунной системы и адекватностью назначенной антибактериальной терапии.

Антибиотикорезистентность

Самым негативным клиническим свойством ацинетобактерий является антибиотикорезистентность. Процент карбапенем- и мультидрагрезистентных штаммов, вызывающих внутрибольничные вспышки в самых разных регионах мира, растет в геометрической прогрессии [68]. Одно из последних исследований, проведенное в Республике Беларусь, показало, что 92–95% клинических изолятов устойчивы к незащищенным β-лактамам и ципрофлоксацину, 73% изолятов нечувствительны к амикацину и 28,9% — к ампициллину / сульбактаму [69].

У ацинетобактерий можно выделить несколько видов антибиотикорезистентности, которые реализуются через различные механизмы:

- эволюционно отличающиеся природная и приобретенная резистентность;
- биопленочная устойчивость (проявляющаяся только у штаммов, способных к биопленкообразованию);
- присутствие в популяции бактерий-персистеров.

Данные о природной резистентности ацинетобактерий к антибиотикам противоречивы. Перечень препаратов, чувствительность к которым рекомендовано определять в клинической практике, по-разному определяется российскими [70], европейскими (рекомендации EUCAST) и американскими (рекомендации CLSI) экспертами (см. разд. Диагностика).

Принято считать, что критическое нарастание приобретенной антибиотикорезистентности ацинетобактерий произошло в период с 1980 по 1990 г. Именно в эти годы ацинетобактерии стали приобретать резистентность к ампициллину, карбенициллину, цефокситину, гентамицину, хлорамфениколу [6]. Примерно тогда же — в период с 1985 по 1999 г. — были зарегистрированы первые случаи резистентности *A. baumannii* к карбапенемам и колистину [33].

В настоящее время доказано, что ацинетобактерии могут продуцировать β-лактамазы, аминогликозидазы, тетрациклиназы, хинолоназы, активируют моно- и мультидрагэфлюксные механизмы, осуществляют модификацию мишеней макролидов путем рибосомального метилирования рРНК [71].

Самым актуальным ферментом резистентности являются β-лактамазы. Ацинетобактерии способны продуцировать все 3 Ambler-класса (А, С и D) сериновых β-лактамаз, а также β-лактамазы класса В (металло-β-лактамазы, содержащие в активном центре ион Zn²⁺).

Лактамаза класса А — КРС (аббревиатура от словосочетания *Klebsiella pneumoniae* carbopenemase) — была обнаружена в Пуэрто-Рико у изолята, принадлежащего к *A. calcoaceticus-baumannii*-комплексу [72]. Ацинетобактерии продуцируют 3 сиквенс-варианта этого фермента: КРС-2, КРС-3 и КРС-4. КРС наиболее активно гидролизует пенициллины, цефалоспорины I–V поколения, карбапенемы, азтреонам. Другой представитель β-лактамаз класса А ацинетобактерий — фермент GES-14 (от англ. словосочетания *Guiana extended-spectrum*, которое отражает название Гвианы — страны, в которой впервые была обнаружена эта лактамаза расширенного спектра) — имеет аналогичный спектр субстратов, включающий пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам [73]. Место локализации генов КРС (*bla*_{КРС}) вызывает споры, ген GES-14 (*bla*_{GES-14}) находится в плазмидах, интегронах I-го класса.

Лактамазы типа В (металло-β-лактамазы, МБЛ) обеспечивают гидролиз всех β-лактамов (включая карбапенемы), кроме азтреонама. МБЛ обнаруживают у меньшего числа клинических изолятов, чем ОХА-ферменты, но при этом они характеризуются очень высокой (в 100–1000 раз выше, чем ОХА) гидролизующей активностью в отношении карбапенемов. МБЛ ацинетобактерий представлены семействами IMP (от англ. *imipenemase*), VIM (от словосочетания *Verona imipenemase*, в котором отражено название города, где впервые был обнаружен этот тип карбапенемазы), SIM (от словосочетания *Seoul imipenemase*, в котором отражено название города, где впервые был обнаружен этот тип карбапенемазы), NDM (от словосочетания *New Delhi metallo-β-lactamase*, в котором отражено название города, где впервые был обнаружен этот тип карбапенемазы). У ацинетобактерий обнаружены металло-β-лактамазы IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8, IMP-11, IMP-19, VIM-1, VIM-2, VIM-3, VIM-4, VIM-11, SIM-1, NDM-1, NDM-2 [33, 74]. Доказано, что гены, кодирующие белки IMP (*bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{IMP-4}, *bla*_{IMP-5}), VIM (*bla*_{VIM-1}, *bla*_{VIM-2}, *bla*_{VIM-3}, *bla*_{VIM-4}) и SIM (*bla*_{SIM-1}), входят в состав интегронов I-го класса. Гены, кодирующие NDM-

1 (*bla_{NDM-1}*), встречаются у ацинетобактерий в хромосомах и плазмидах, гены NDM-2 (*bla_{NDM-1}*) — только в хромосомах [33].

Типовой вариант цефалоспориноаз ацинетобактерий, принадлежащих к молекулярному классу С, представлен β-лактамазой расширенного спектра ADC (от англ. словосочетания *Acinetobacter-derived cephalosporinase*). ADC-лактамаза является вариантом AmpC-цефалоспориноаз, разрушает пенициллины и цефалоспорины, неактивна в отношении цефепима и карбапенемов, не ингибируется блокаторами β-лактамов, например клавулановой кислотой [75]. Более 50% из 433 клинических изолятов *A. baumannii*, полученных от больных госпиталя в Бруклине, продуцировали цефалоспориноазы, принадлежащие к молекулярному типу С [76]. Ген *ADC* локализован в хромосомах, но способен к плазмидному горизонтальному переносу.

Лактамазы типа D — OXA-ферменты (от англ. *oxacillinase* — названия функционального класса лактамаз, гидролизующих оксациллин и клоксациллин быстрее и глубже, чем пенициллин) — могут обеспечивать устойчивость не только к пенициллинам, но и к карбапенемам. OXA-51-подобные ферменты (OXA-51, OXA-64, OXA-65, OXA-66, OXA-68, OXA-69, OXA-70, OXA-71, OXA-78, OXA-79, OXA-80, OXA-82 и другие — всего около 40 сиквенс-вариантов), обладающие пенициллинозной активностью в отношении бензилпенициллина, ампициллина, тикарциллина, пиперациллина, могут приобретать некие карбапенемазные свойства в случае *crp*team-инсерции специальных вставочных элементов [33]. К «профессиональным» OXA-карбапенемазам ацинетобактерий относят OXA-23, OXA-24/40, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-49, OXA-58, OXA-72, OXA-73, OXA-96, OXA-97, OXA-143, OXA-231 [74]. Наибольшее клиническое значение имеют OXA-23 и OXA-58. Гены, кодирующие OXA-белки — *blaOXA*, располагаются в хромосомах (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-97) и плазмидах (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-72, OXA-97, OXA-143, OXA-231). Важно, что активность ферментов OXA-23, OXA-58, OXA-40 не ингибируется клавулановой кислотой [77].

Перечисленные ферменты резистентности могут продуцироваться ацинетобактериями в различных сочетаниях. Так, например, сосуществование трех разных вариантов лактамазозависимой резистентности было обнаружено у 25% клинических изолятов *A. baumannii* [78].

В целом резистентность ацинетобактерий к карбапенемам существенно варьирует в зависимости от региона. В Европе относительное число карбапенемрезистентных штаммов колеблется от 4 (Швеция) до 85% (Греция), демонстрируя увеличение доли устойчивых штаммов по направлению с севера на юг, что получило в литературе название «градиент резистентности Север—Юг» [74].

Резистентность к колистину также зависит от региона и категории пациентов и составляет от 0,3 до 40,7% [79]. Гипотетический механизм формирования колистинрезистентности связан с угнетением синтеза и модификацией важной мишени колистина (полимиксина) — ЛПС [79].

Аминогликозиды (включая амикацин) трансформируются в неактивное состояние несколькими ферментами ацинетобактерий: фосфотрансферазой, ацетилтрансферазой, аденилтрансферазой [80].

У ацинетобактерий существует много примеров возникновения резистентности за счет модификации ми-

шеней. Для хинолонов и фторхинолонов — это мутации, приводящие к замещению серина на лейцин (позиция 86 гиразы А); для рифампицинов — замена аминокислот, организующих активный центр РНК-полимеразы; для аминогликозидов — метилирование рибосомальной РНК [80–82].

Пенициллин- и карбапенемрезистентность могут реализоваться за счет продукции ацинетобактериями белков семейства PBP (от англ. *penicillin-binding proteins* — пенициллинсвязывающие белки), ингибирующий эффект которых достигается за счет образования комплекса PBP–β-лактама без непосредственной деградации антибиотика [68].

Один из ключевых механизмов устойчивости к антимикробным препаратам реализуется у ацинетобактерий за счет 5 эффлюкс-механизмов: ABC-транспортера (от англ. *ATP-binding cassette*), SMR (от англ. *small multidrug resistance*), MATE-эффлюкс (от англ. *multidrug and toxic compound extrusion*), MFS (от англ. *major facilitator superfamily*) и RND (от англ. *resistance-nodulation-cell division*). Применительно к ацинетобактериям для каждой из этих эффлюкс-систем используется префикс Ade (от англ. *Acinetobacter drug efflux*). Эффлюкс-насосы обеспечивают защиту ацинетобактерий от всех известных классов антибиотиков, а также антисептиков и дезинфектантов, включая четвертичные аммонийные соли и соли металлов [83].

Выживаемость ацинетобактерий в условиях антибиотикотерапии может быть связана с существованием метаболически неактивной популяции — микробов-персистеров. При помощи молекулярно-биологических методов у *A. baumannii* найдено 5 пар систем токсин–антитоксин, которые являются главной причиной трансформации метаболической активности бактерий в персистирующий режим [84].

Особая форма резистентности может быть связана с формированием ацинетобактериями биопленок [85]. Полагают, что внеклеточный матрикс, продуцируемый биопленочными ацинетобактериями, является фильтром, затрудняющим поступление антимикробных препаратов во внутренние локусы биопленок. Это приводит к тому, что ацинетобактерии в глубоких слоях биопленок становятся недосягаемыми для терапевтических концентраций антибиотиков.

Существуют противоречивые точки зрения о возможности корреляции между способностью штамма ацинетобактерий к биопленкообразованию и его антибиотикорезистентностью в планктонной (небиопленочной) форме. J. Rodriguez-Vapo и соавт. обнаружили обратную корреляцию между устойчивостью *A. baumannii* к ципрофлоксацину / имипенему и биопленкообразованием [47]. Другие исследователи пришли к противоположным выводам [86]. Эксперименты, проведенные в нашей лаборатории, не выявили наличие взаимосвязей между спектром резистентности и биопленкообразованием [87].

Диагностика

Рутинные способы оценки фенотипических признаков не позволяют провести полноценную видовую идентификацию ацинетобактерий [71], поэтому в клинических лабораториях часто ограничиваются определением принадлежности изолята к одному из трех комплексов: *A. calcoaceticus-baumannii*-, *A. lwoffii*- или *A. haemolyticus*-комплекс. Такой подход принято считать допустимым [18].

Современная идентификация сводится к трем направлениям исследований:

- биохимические автоматизированные исследования;

- оценка протеомного профиля при помощи масс-спектрометрии;
- методы, основанные на гибридизации ДНК.

Следует отметить, что несовершенство библиотек программного обеспечения микробиологических анализаторов и масс-спектрометров не позволяет надежно идентифицировать все 32 известных вида ацинетобактерий.

«Золотым стандартом» видовой идентификации остаются генетические методы (риботипирование, рестрикционный анализ 16S-rPHK, фингерпринт rPHK и др.) [88]. Обнаружение гена *OXA-51* может с большой долей вероятности свидетельствовать о принадлежности исследуемого изолята к самому клинически значимому виду — *A. baumannii* [89].

Серологические методы идентификации и фаготипирование не нашли применения в клинико-микробиологической практике.

Анализируя опыт микробиологической диагностики ацинетобактериальных инфекций, необходимо обратить внимание на 3 типовых ошибки, связанные с выделением ацинетобактерий в качестве возбудителя.

Во-первых, выделение из мокроты не может считаться диагностическим критерием, потому что трахея здоровых людей может быть колонизирована ацинетобактериями [6].

Во-вторых, возможны ошибки в определении возбудителя менингита при микроскопическом исследовании ликвора, связанные с морфологическим сходством менингококков и ацинетобактерий: оба возбудителя могут выглядеть как мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии и располагаться в ликворе попарно. Подобные случаи описаны в ситуациях, когда новорожденным пациентом был поставлен ошибочный диагноз менингококкового менингита, а настоящими возбудителями были ацинетобактерии [6]. Такой просчет может привести к фатальной ошибке при назначении антибиотикотерапии.

Третья неточность возникает вследствие неправильного взятия крови и попадания ацинетобактерий с кожи пациента в материал для анализа [90]. Результатом становится ложноположительный диагноз бактериемии.

Важнейшей составной частью диагностических процедур является определение у выделенного изолята *Acinetobacter* спектра чувствительности к антибиотикам. Диско-диффузионный метод и определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) — самые рас-

пространенные и экономичные способы тестирования бактерий на чувствительность к антибиотикам. Европейский комитет по тестированию чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), который определяет контрольные значения для оценки подавления роста и размножения бактерий антибиотиками и регулярно корректирует их, рекомендует проводить исследование (дискодиффузионный способ и МИК) только с 11 антибиотиками (табл. 1). К их числу относятся дорипенем, имипенем, меропенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амикацин, гентамицин, нетилимицин, тобрамицин, колистин (полимиксин), триметоприм / сульфаметоксазол (данные с сайта <http://www.eucast.org>). Эксперты EUCAST считают, что в отношении других антибиотиков ацинетобактерии являются природнорезистентными или для них не определены контрольные значения подавления роста и размножения. Это делает определение чувствительности к ним нецелесообразным. Эксперты EUCAST особо подчеркивают, что тестирование ацинетобактерий на предмет чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином не должно проводиться, т.к. результаты, полученные *in vitro*, не являются достоверными. Другая авторитетная экспертная организация — Институт клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) — имеет иную точку зрения. CLSI предлагает проводить тестирование с 26 препаратами, включая цефалоспорины и тетрациклины (табл. 2). Необходимо отметить расхождение во взглядах на природную резистентность ацинетобактерий между зарубежными специалистами и российскими экспертами. Последние полагают, что ацинетобактерии обладают природной резистентностью к эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину, мидекамицину, спирамицину, джозамицину, клиндамицину, линкомицину, тетрациклину, доксициклину, канамицину, стрептомицину [70].

Важным методом оценки чувствительности является идентификация генов, контролирующей резистентность (*bla_{OXA}*, *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{KPC}* и др.).

Принципы лечения и профилактики

Главное направление лечения — антимикробная химиотерапия. Не все виды патологии, вызванные ацине-

Таблица 1. Контрольные значения подавления роста и размножения ацинетобактерий антибиотиками (согласно рекомендациям Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам, EUCAST, 2014). Данные с сайта <http://www.eucast.org>

№	Антибиотик	Определение минимальной ингибирующей концентрации антибиотика (МИК)		Диско-диффузионный способ		
		Контрольные значения для определения МИК, мг/л		Содержание антибиотика в диске, мкг	Контрольные значения диаметра зоны задержки роста, мм	
		Чувствительность, <	Резистентность, >		Чувствительность, ≥	Резистентность, <
1	Дорипенем	2	2	10	23	20
2	Имипенем	2	8	10	23	17
3	Меропенем	2	8	10	21	15
4	Ципрофлоксацин	1	1	5	21	21
5	Левофлоксацин	1	2	5	21	18
6	Амикацин	8	16	30	18	15
7	Гентамицин	4	4	10	17	17
8	Нетилимицин	4	4	10	16	16
9	Тобрамицин	4	4	10	17	17
10	Колистин	2	2	Тест не используется		
11	Триметоприм / сульфаметоксазол	2	4	1,25–23,75	16	13

Таблица 2. Контрольные значения подавления роста и размножения ацинетобактерий антибиотиками (согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов США, 2014). Данные с сайта <http://www.clsi.org>

№	Антибиотик	Определение минимальной ингибирующей концентрации антибиотика (МИК)			Диско-диффузионный способ			
		Контрольные значения для определения МИК, мг/л			Содержание антибиотика в диске, мкг	Контрольные значения диаметра зоны задержки роста, мм		
		Чувствительность, ≤	Слабая чувствительность	Резистентность, ≥		Чувствительность, ≥	Слабая чувствительность	Резистентность, ≤
1	Пиперациллин	16	32–64	128	100	21	18–20	17
2	Мезлоциллин	16	32–64	128	75	21	18–20	17
3	Тикарциллин	16	32–64	128	75	20	15–19	14
4	Ампициллин / сульбактам	8/4	16/8	32/16	10/10	15	12–14	11
5	Пиперациллин / тазобактам	16/4	32/4–64/4	128/4	100/10	21	18–20	17
6	Тикарциллин / клавуланат	16/2	32/2–64/2	128/2	75/10	20	15–19	14
7	Цефтазидим	8	16	32	30	18	15–17	14
8	Цефепим	8	16	32	30	18	15–17	14
9	Цефотаксим	8	16–32	64	30	23	15–22	14
10	Цефтриаксон	8	16–32	64	30	21	15–20	13
11	Дорипенем	2	4	8	10	18	15–17	14
12	Имипенем	2	4	8	10	22	19–21	18
13	Меропенем	2	4	8	10	18	15–17	14
14	Полимиксин В	2	–	4	Тест не используется			
15	Колистин	2	–	4	Тест не используется			
16	Гентамицин	4	8	16	10	15	13–14	12
17	Тобрамицин	4	8	16	10	15	13–14	12
18	Амикацин	16	32	64	30	17	15–16	14
19	Нетилмицин	8	16	32	Тест не используется			
20	Тетрациклин	4	8	16	30	15	12–14	11
21	Доксициклин	4	8	16	30	13	10–12	9
22	Миноциклин	4	8	16	30	16	13–15	12
23	Ципрофлоксацин	1	2	4	5	21	16–20	15
24	Левифлоксацин	2	4	8	5	17	14–16	13
25	Гатифлоксацин	2	4	8	5	18	15–17	14
26	Триметоприм / сульфаметоксазол	2/38	–	4/76	1,25/23,75	16	11–15	10

тобактериями, требуют назначения системной антибиотикотерапии. Например, случаи целлюлита и трахеита с проявлением только локальной симптоматики успешно вылечивали посредством использования местных анти-микробных препаратов [6]. Более тяжелые ацинетобактериальные поражения, а также инфекции у пациентов с сочетанной патологией требуют системного применения антибиотиков. Еще в 1990 г. Д. Аллен и С. Вонг создали важнейшие рекомендации о необходимости комбинировать антибиотики для успешного лечения инфекций, вызванных ацинетобактериями [6]. Ввиду прогрессирования резистентности к отдельным группам антибиотиков (см. разд. Антибиотикорезистентность) эта рекомендация стала пророческой. В настоящее время многие эксперты считают, что оптимальным подходом к лечению тяжелых инфекций, вызванных *Acinetobacter*, является сочетание антибиотиков [71, 91]. А. Michalopoulos и соавт. сообщают об эффективности комбинаций, включающих карбапенемы, колистин, рифампицин и ампициллин / сульбактам, тигециклин, аминогликозиды [91]. К эффективным в отношении ацинетобактерий аминогликозидам относятся амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, но не стрептомицин и канамицин. Наибольший синергизм проявляется при следующих сочетаниях: карбапенем + аминогликозид, карбапенем + коли-

стин, карбапенем + рифампицин, ампициллин / сульбактам + аминогликозид, ампициллин-сульбактам + колистин, ампициллин-сульбактам + рифампицин, тигециклин + аминогликозид, тигециклин + колистин, тигециклин + рифампицин. Конкретный вариант выбирают исходя из особенностей клинического случая. Наличие β-лактама не повышает синергизм комбинации.

Специфической профилактики не существует. Неспецифическая профилактика сводится к проведению общих противозаразоческих мероприятий, направленных на ликвидацию путей передачи и санацию / дезинфекцию / изоляцию источников инфекции [65].

Заключение

Проведенный анализ накопленной информации об *Acinetobacter* позволяет сделать не только пессимистичные выводы, прогнозирующие дальнейшее распространение резистентных штаммов и связанное с этим увеличение заболеваемости и смертности. Несмотря на существование многих спорных вопросов, можно утверждать, что в борьбе с ацинетобактериальными инфекциями достигнуты определенные успехи: из-

учена эпидемиология, усовершенствована классификация *Acinetobacter*, разработаны методы диагностики и оценки чувствительности к антибиотикам, расшифрованы молекулярные механизмы резистентности и регуляции вирулентности. Это дает надежду на создание успешных способов контроля ацинетобактериальных инфекций.

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение № 14.607.21.0064, уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60714X0064).

ЛИТЕРАТУРА

- Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12.
- Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd Edition. URL: <http://www.bergeys.org/outlines.html> (available: 31.07.2014).
- Beijerinck M.W. Pigmenten als oxydatieproducten door bacterien gevormd. *Versl. Koninklijke Akad. Wetensch. Amsterdam.* 1911; 19: 1092–1103.
- Brisou J., Prevot A.R. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Acromobacter group. *Ann. Inst. Pasteur.* 1954; 86 (6): 722–728.
- Baumann P., Doudoroff M., Stanier R.Y. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J. Bacteriol.* 1968; 95: 1520–1541.
- Allen D.M., Wong S.Y. *Acinetobacter*: a perspective. *Singapore Med. J.* 1990; 31 (6): 511–514.
- Wang X., Zhang Z., Hao Q., Wu J., Xiao J., Jing H. Complete Genome Sequence of *Acinetobacter baumannii* ZW85-1. *Genome Announc.* 2014; 2 (1): 3–13.
- Galbraith L., Sharples J.L., Wilkinson S.G. Structure of the O-specific polysaccharide for *Acinetobacter baumannii* serogroup O1. *Carbohydr. Res.* 1999; 319 (1–4): 204–208.
- Pelletier M.R., Casella L.G., Jones J.W., Adams M.D., Zurawski D.V., Hazlett K.R., Doi Y., Ernst R.K. Unique structural modifications are present in the lipopolysaccharide from colistin-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (10): 4831–4840.
- Beceiro A., Llobet E., Aranda J., Bengoechea J.A., Doumith M., Hornsey M., Dhanji H., Chart H., Bou G., Livermore D.M., Woodford N. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (7): 3370–3379.
- Kenyon J.J., Hall R.M. Variation in the complex carbohydrate biosynthesis loci of *Acinetobacter baumannii* genomes. *PLoS One.* 2013; 8 (4): 62160.
- Bergogne-Berezin E., Friedman H., Bendinelli M. *Acinetobacter*: Biology and Pathogenesis. *New York: Springer.* 2008. 236 p.
- King L.B., Pangburn M.K., McDaniel L.S. Serine protease PKF of *Acinetobacter baumannii* results in serum resistance and suppression of biofilm formation. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (7): 1128–1134.
- Snellman E.A., Colwell R.R. *Acinetobacter* lipases: molecular biology, biochemical properties and biotechnological potential. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2004; 31 (9): 391–400.
- Jacobs A.C., Hood I., Boyd K. L., Olson P. D., Morrison J. M., Carson S., Sayood K., Iwen P.C., Skaar E.P., Dunman P.M. Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. *Infect. Immun.* 2010; 78: 1952–1962.
- Camarena L., Bruno V., Euskirchen G., Poggio S., Snyder M. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA-sequencing. *PLoS Pathog.* 2010; 6: 1000834.
- Aehle W. Enzymes in Industry. Production and Applications. *Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.* 2007. 517 p.
- Visca P., Seifert H., Towner K.J. *Acinetobacter* infection — an emerging threat to human health. *IUBMB Life.* 2011; 63 (12): 1048–1054.
- Seifert H., Dijkshoorn L., Gerner-Smidt P., Pelzer N., Tjernberg I., Vanechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 2819–2825.
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005; 7 (3): 271–285.
- Jawad A., Seifert H., Snelling A.M., Heritage J., Hawkey P.M. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36 (7): 1938–1341.
- Bhargava N., Sharma P., Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit. Rev. Microbiol.* 2010; 36 (4): 349–360.
- Bernards A.T., Harinck H.I., Dijkshoorn L., van der Reijden T.J., van den Broek P.J. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2004; 25: 1002–1004.
- Wilks M., Wilson A., Warwick S., Price E., Kennedy D., Ely A., Millar M.R. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoacetetic colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2006; 27 (7): 654–658.
- Weernink A., Severin W.P., Tjernberg I., Dijkshoorn L. Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. *J. Hosp. Infect.* 1995; 29 (3): 189–199.
- Russo T.A., Luke N.R., Beanan J.M., Olson R., Sauberan S.L., MacDonald U., Schultz L.W., Umland T.C., Campagnari A.A. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect. Immun.* 2010; 78 (9): 3993–4000.
- Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter*. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 1: 26–32.
- Алексеева Е.И., Слободенюк А.В. Некоторые особенности эпидемического процесса внутрибольничных инфекций в детских ожоговых отделениях. *Гигиена и эпидемиология.* 2007; 11 (39): 93–95.
- Petersen K., Riddle M.S., Danko J.R., Blazes D.L., Hayden R. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Ann. Surg.* 2007; 245: 803–811.
- Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleanor R.D. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012; 3 (3): 243–250.
- Nemec A., Dijkshoorn L., and van der Reijden T.J. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53: 147–153.
- Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., Verhoef J., Brisse S. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155: 105–112.
- Zarrilli R., Pournaras S., Giannouli M., Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41 (1): 11–19.

34. Diancourt L., Passet V., Nemeč A., Dijkshoorn L., Brisse S. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multi-resistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS ONE*. 2010; 5: 10034.
35. Eveillard M., Kempf M., Belmonte O., Pailhories H., Joly-Guillou M.L. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (10): 802–805.
36. Retailliau H.F., Hightower W.A., Dixon R.E., Allen J.R. *Acinetobacter calcoaceticus*: a nosocomial pathogen with an unusual seasonal pattern. *J. of Infect. Dis.* 1979; 139: 371–375.
37. Tomaras A.P., Dorsey C.W., Edelmann R.E., Actis L.A. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiol.* 2003; 149: 3473–3484.
38. Smani Y., McConnell M.J., Pachon J. Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 33073.
39. Cerqueira G.M., Peleg A.Y. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life*. 2011; 63 (12): 1055–1060.
40. Mihara K., Tanabe T., Yamakawa Y., Funahashi T., Nakao H., Narimatsu S., Yamamoto S. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiol.* 2004; 150: 2587–2597.
41. Brade H., Galanos C. Biological activities of the lipopolysaccharide and lipid A from *Acinetobacter calcoaceticus*. *J. Med. Microbiol.* 1983; 16 (2): 211–214.
42. Kwon S.O., Gho Y.S., Lee J.C., Kim S.I. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009; 297 (2): 150–156.
43. Grotiuz G., Sirok A., Gadea P., Varela G., Schelotto F. Shiga toxin 2-producing *Acinetobacter haemolyticus* associated with a case of bloody diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 3838–3841.
44. Choi C.H., Lee J.S., Lee Y.C., Park T.I., Lee J.C. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 216.
45. Qiu H., KuoLee R., Harris G., Van Rooijen N., Patel G.B., Chen W. Role of macrophages in early host resistance to respiratory *Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS One*. 2012; 7: 40019.
46. Russo T.A., Beanan J.M., Olson R., MacDonald U., Cox A.D., St Michael F., Vinogradov E.V., Spellberg B., Luke-Marshall N.R., Campagnari A.A. The K1 capsular polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* is a potential therapeutic target via passive immunization. *Infect Immun.* 2013; 81 (3): 915–922.
47. Rodriguez-Bano J., Marti S., Soto S., Fernandez-Cuenca F., Cisneros J.M., Pachon J., Pascual A., Martínez-Martínez L., McQueary C., Actis L.A., Vila J. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14 (3): 276–278.
48. McQueary C.N., Actis L.A. *Acinetobacter baumannii* biofilms: variations among strains and correlations with other cell properties. *J. Microbiol.* 2011; 49 (2): 243–250.
49. Choi A.H., Slamti L., Avcı F.Y., Pier G.B. and Maira-Litran T. The pgaABCD locus of *Acinetobacter baumannii* encodes the production of poly-beta-1-6-N-acetylglucosamine, which is critical for biofilm formation. *J. Bacteriol.* 2009; 191: 5953–5963.
50. Smith M.G., Gianoulis T.A., Pukatzki S., Mekalanos J.J., Ornston L.N., Gerstein M., Snyder M. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.* 2007; 21 (5): 601–614.
51. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Клинические особенности *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекций. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012; 1 (1): 34–45.
52. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wenzel R.P. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 309–317.
53. Bergogne-Berezin E., Joly-Guillou M.L., Vieu J.F. Epidemiology of nosocomial infections due to *Acinetobacter calcoaceticus*. *J. Hosp. Infect.* 1987; 10 (2): 105–113.
54. Miller R.M., Polakavetz S.H., Hornick R.B., Cowley R.A. Analysis of infections acquired by the severely injured patient. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973; 137 (1): 7–10.
55. Trottier V., Segura P.G., Namias N., King D., Pizano L.R. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. *J. Burn. Care Res.* 2007; 28: 248–254.
56. Charnot-Katsikas A., Dorafshar A.H., Aycock J.K., David M.Z., Weber S.G., Frank K.M. Two cases of necrotizing fasciitis due to *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 258–263.
57. Olut A.I., Erkek E. Early prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter baumannii*: a case report and brief review of the literature. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37 (11–12): 919–921.
58. Palabiyikoglu I., Tekeli E., Cokca F., Akan O., Unal N. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J. Hosp. Infect.* 2006; 62: 94–97.
59. Hoffmann S., Mabeck C. E., Veisgaard R. Bacteriuria caused by *Acinetobacter calcoaceticus* biovars in a normal population and in general practice. *J. Clin. Microbiol.* 1982; 16: 443–451.
60. Henao-Martinez A.F., González-Fontal G.R., Johnson S. A case of community-acquired *Acinetobacter junii-johnsonii* cellulitis. *Biomedica*. 2012; 32 (2): 179–181.
61. Linde H.J., Hahn J., Holler E., Reischl U., Lehn N. Septicemia due to *Acinetobacter junii*. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2696–2697.
62. Rathinavelu S., Zavros Y., Merchant J.L. *Acinetobacter lwoffii* infection and gastritis. *Microbes Infect.* 2003; 5 (7): 651–657.
63. Chen C.H., Wu S.S., Huang C.C. Two case reports of gastroendoscopy associated *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (18): 2835–2840.
64. Gaynes R., Edwards J.R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 848–854.
65. Maragakis L.L., Perl T.M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (8): 1254–1263.
66. Levin A.S., Levy C.E., Manrique A.E., Medeiros E.A., Costa S.F. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin / sulbactam. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2003; 21 (1): 58–62.
67. Briggs S., Ellis-Pegler R., Raymond N., Thomas M., Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 165–173.
68. Zarrilli R., Giannouli M., Tomasone F., Triassi M., Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2009; 3 (5): 335–341.
69. Тапальский Д.В., Мозгова А.В., Козлова А.И. Чувствительность госпитальных изолятов *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам и их комбинациям. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16 (2): 37.
70. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ. 2010. 416 с.
71. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21: 538–582.
72. Robledo I.E., Aquino E.E., Sante M.I., Santana J.L., Otero D.M., Leon C.F., Vazquez G.J. Detection of KPC in *Acinetobacter spp.* in Puerto Rico. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54: 1354–1357.
73. Bonnin R.A., Nordmann P., Potron A., Lecuyer H., Zahar J.R., Poirel L. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (1): 349–354.

74. Kempf M., Rolain J.M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2012; 39 (2): 105–114.
75. Tian G.B., Adams-Haduch J.M., Taracila M., Bonomo R.A., Wang H.N., Doi Y. Extended-spectrum AmpC cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: ADC-56 confers resistance to cefepime. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55 (10): 4922–4925.
76. Quale J., Bratu S., Landman D., Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 37 (2): 214–220.
77. Poirel L., Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 826–836.
78. Gupta V., Garg R., Garg S., Chander J., Attri A.K. Coexistence of Extended Spectrum Beta-Lactamases, AmpC Beta-Lactamases and Metallo-Beta-Lactamases in *Acinetobacter baumannii* from burns patients: a report from a tertiary carecentre of India. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2013; 26 (4): 189–192.
79. Cai Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67 (7): 1607–1615.
80. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life*. 2011; 63 (12): 1061–1067.
81. Vila J., Marti S., Sanchez-Céspedes J. Porins efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 1210–1215.
82. Nemes A., Dolzani L., Brisse S., van den Broek P., Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53 (12): 1233–1240.
83. Coyne S., Courvalin P., Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (3): 947–953.
84. Jurenaite M., Markuckas A., Suziedeliene E. Identification and characterization of type II toxin-antitoxin systems in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 2013; 195 (14): 3165–3172.
85. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (1): 51–58.
86. Sanchez C.J., Mende K., Beckius M.L., Akers K.S., Romano D.R., Wenke J.C., Murray C.K. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 47.
87. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Крыжановская О.А. Отсутствие корреляции между антибиотикорезистентностью и способностью формировать биопленки у госпитальных штаммов *Acinetobacter baumannii*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16 (2): 40.
88. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1994; 44: 846–849.
89. Turton J. F., Woodford J. N., Glover S., Yarde M. E., Kaufmann T., Pitt L. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the bla_{OXA-51}-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 2974–2976.
90. Glew R.H., Moellering R.C., Kunz L.J. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): clinical and laboratory studies. *Jr. Medicine (Baltimore)*. 1977; 56 (2): 79–97.
91. Michalopoulos A., Falagas M.E. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010; 11 (5): 779–788.

50

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чеботарь Игорь Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-53-87, e-mail: nizarnn@yandex.ru

Лазарева Анна Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-53-87, e-mail: annalaz71@mail.ru

Масалов Ярослав Константинович, аспирант лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН

Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32, тел.: +7 (499) 135-98-46, e-mail: ykmasalov@gmail.com

Михайлович Владимир Михайлович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» РАН

Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32, тел.: +7 (499) 135-11-77, e-mail: mvm@biochip.ru

Маянский Николай Андреевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделом Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-18, e-mail: mayansky@nczd.ru