

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 развитие 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 клинико-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 Rossiiskoi 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 radiore-sistens*, *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 (окисляют глюкозу, негемолитические); *Acinetobacter lwoffii* (не окисляют глюкозу, негемолитические); *Acinetobacter haemolyticus* (гемолитические).

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 vaginicola*, *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-ацетамидо-2-деокси-*D*-галактозу, 2-ацетамидо-2-деокси-*D*-глюкозу, 3-деокси-3-(*D*-3-гидроксибутирамидо)-*D*-хиновозу, *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, аминопептидазы, 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. Iwoffii*, *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; pH 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% 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. lwoffii*, *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 (СС1, СС2 и СС3), 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. Retailiau 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 ацинетобактерин, 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 шигподобного 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 эффекторов 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, лишённые 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 / ABCDE*, 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, контролирурующие 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 грамотрицательных 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]. Чаше случаи ацинетобактериального целлюлита являются нозокомиальными и связаны с катетерассоциированными инфекциями [6]. *A. baumannii* нередко осложняют 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 менингококкемию Уотерхауса—Фридриксена [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*, развившийся 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 мультидрагэффлюксные механизмы, осуществляют модификацию мишени 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* carborepenemase) — 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 плаزمиде, 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 интегронных I-го класса. Гены, кодирующие NDM-

1 (bla_{NDM-1}), встречаются у ацинетобактерий в хромосомах и плазидах, 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 клоксацилин 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 пенициллиназной активностью в отношении бензилпенициллина, ампициллина, тикарциллина, пиперациллина, могут приобретать некие карбапенемазные свойства в случае *upstream*-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 — bla_{OXA} , располагаются в хромосомах (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-97) и плазидах (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 РВР (от англ. *penicillin-binding proteins* — пенициллинсвязывающие белки), ингибирующий эффект которых достигается за счет образования комплекса РВР– β -лактамаз без непосредственной дегградации 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-Vano 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-rРНК, фингерпринт тРНК 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 пациентам 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 исследования (дискодиффузионный способ и МИК) только с 11 антибиотиками (табл. 1). К их числу относятся дорипенем, имипенем, меропенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амикацин, гентамицин, нетилмицин, 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	Нетилмицин	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 антибактериальных 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 противоэпидемических 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 ESCAPE! 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): 1938–1941.
- 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*-calcoaceticus 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.
- Weermink 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., Sauberman 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., Sleator R.D. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012; 3 (2): 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., Nemes A., Dijkshoorn L., Brisse S. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant 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., Avci 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. Trotter 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. Henaó-Martínez 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-Cespedes J. Porins efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 1210–1215.
82. Nemeč A., Dolžani 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 vagincola*): 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