

### Культурально-незалежне відкриття малацидинів як кальцій-залежних антибіотиків з активністю проти грампозитивних патогенів з множинною лікарською стійкістю

Hover BM, Kim SH, Katz M, Charlop-Powers Z, Owen JG, Ternei MA, Maniko J, Estrela AB, Molina H, Park S, Perlin DS, Brady SF. *Nat Microbiol.* 2018 Feb 12. doi:10.1038/s41564-018-0110-1. [Epub ahead of print]

Незважаючи на широку доступність антибіотиків, інфекційні захворювання залишаються провідною причиною смертності у всьому світі. За прогнозами, за відсутності нових методів лікування, смертність від невиліковних інфекцій зростає більш ніж в 10 разів до 2050 року. Натуральні продукти (НП) виділені культивованими бактеріями є основним джерелом клінічно корисних антибіотиків. Незважаючи на продуктивні десятиліття, використання бактерій в пошуках нових антибіотиків було в значній мірі зменшено через високі показники повторного відкриття. Так як тільки частина бактеріальної різноманітності регулярно культивується в лабораторії, і тільки частина хімічних речовин, кодованих культивованими бактеріями, виявляються в експериментах з ферментації, більшість бактеріальних НП залишаються прихованими в глобальному мікробіомі. Прагнучи отримати доступ до цих прихованих НП, ми розробили культурально-незалежну платформу для їх виявлення, яка включає в себе секвенування, біоінформаційний аналіз і гетерологічну експресію кластерів біосинтетичних генів, захоплених ДНК, витягнутої з зразків навколишнього середовища. Тепер ми описуємо застосування цієї платформи у відкритті малацидинів, характерного класу антибіотиків, які зазвичай кодуються в ґрунтовому мікробіомі, але при цьому ніколи не повідомлялося про виявлення даного НП в культурі бактерій. Малацидини активні проти мультирезистентних патогенів, стерилізують шкірні інфекції, викликані метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* в моделі рани у тварин і не демонструють резистентності в наших лабораторних умовах.

### Біомаркери церебрального пошкодження і запалення при дитячому туберкульозному менінгіті

Rohlwink UK, Mauff K, Wilkinson KA, Enslin N, Wegoye E, Wilkinson RJ, Figaji AA. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 15;65(8):1298-1307. doi:10.1093/cid/cix540

**Вступ.** Туберкульозний менінгіт (ТБМ) призводить до смерті або інвалідності у половини хворих. Інструментів для оцінки тяжкості та прогнозування результату недостатньо. Нейроспецифічні біомаркери можуть служити маркерами тяжкості і розвитку ушкодження мозку, але вони не були широко вивчені при ТБМ. Ми досліджували біомаркери неврологічних ушкоджень (нейромаркери) і запалення при дитячому ТБМ і їх зв'язок з результатом.

**Методи.** Кров і спинномозкова рідина (СМР) дітей з ТБМ і гідроцефалією, взяті під час надходження пацієнта і через 3 тижні, на додаток до множинних запальних маркерів, були проаналізовані на нейромаркери S100B, нейрон-специфічну енолазу (NSE) і гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP). Результати порівнювали з двома контрольними групами: пацієнти з (1) ліпомою термінальної нитки (аномальна термінальна нитка спинного мозку); і (2) на туберкульоз легень (ТЛ). Знімки були зроблені під час надходження і через 3 тижні. Результат оцінювався через 6 місяців.

**Результати.** Були зібрані дані у 44 пацієнтів з ТБМ (пацієнти: середній вік, 3,3 [мін-макс 0,3-13,1] року), 11 контрольних пацієнтів з ліпомою термінальної нитки (середній вік, 2,8 [мін-макс 0,8-8] років) і 9 з ТЛ (середній вік, 3,7 [мін-макс. 1,3-11,8] років). Сім пацієнтів (16%) померли, а 16 (36%) мали інвалідність. Нейромаркери і запальні маркери були підвищені в спинномозковій рідині при надходженні і на терміні до 3 тижнів, але не в сироватці. Початкові і максимальні концентрації S100B і NSE на 1-му тижні були пов'язані з несприятливим результатом, так само, як максимальна концентрація S100B, NSE і GFAP в цілому і підвищення профілю з плином часу. Сукупні концентрації нейромаркерів у померлих пацієнтів з часом збільшувалися, тоді як запальні маркери зменшувалися. Церебральні інфаркти були пов'язані з найбільшою загальною концентрацією нейромаркерів і підвищенням профілю з плином часу. Туберкуломи були пов'язані з підвищеним вмістом інтерлейкіну (IL) 12p40, інтерферон-індукованого білка 10 і моноцитарного хемоаттрактантного білка 1, тоді як інфаркти були пов'язані з підвищеним фактором некрозу пухлини  $\alpha$ , макрофагальним запальним білком 1 $\alpha$ , IL-6 і IL-8.

**Висновки.** Нейромаркери СМЖ є перспективними біомаркерами тяжкості ушкодження і пророкують смертність. Тенденція до зростання передбачала розвиток пошкодження мозку, хоча маркери запалення зменшувалися при лікуванні. Ці результати можуть дати нове уявлення про патофізіологію ТБМ.

### Прогноз у госпіталізованих пацієнтів з негоспітальною пневмонією

Tokgoz Akyil F, Yalcinsoy M, Hazar A, Cilli A, Celenk B, Kilic O, Sayiner A, Kokturk N, Sakar Coskun A, Filiz A, Cakir Edis E. *Pulmonology.* 2018 Feb 17. pii:S2173-5115(17)30156-2. doi:10.1016/j.rppnen.2017.07.010. [Epub ahead of print]

**Вступ.** Довгостроковий прогноз у пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НП) в останні роки викликає підвищений інтерес. Метою даного дослідження є вивчення короткострокових і довгострокових результатів у госпіталізованих пацієнтів з НП і визначення прогнозуючих факторів, пов'язаних зі смертністю.

**Пацієнти і методи.** Дослідження було розроблено як ретроспективне, багатовисхідне, наглядове. Були включені госпіталізовані пацієнти з НП, зареєстровані в базі даних про пневмонії Турецького торакального суспільства в період з 2011 по 2013 рік. Короткострокова смертність визначалася як 30-денна, а довгострокова смертність оцінювалася у тих,

## ДАЙДЖЕСТ

хто прожив більше 30 днів. Проаналізовано прогнозуючі чинники короткострокової і довгострокової смертності.

**Результати.** Дослідження включало 785 пацієнтів, 68% з яких були чоловіками, а середній вік становив  $67 \pm 16$  (18-92). Середня тривалість спостереження становила  $61,2 \pm 11,8$  (37-90) місяців. Короткострокова смертність склала 9,2%, а середня виживаність пацієнтів, які прожили понад 30 днів, склала  $62,8 \pm 4,4$  місяця. Багатоваріантний аналіз показав, що похилий вік, відсутність лихоманки, більш високий показник супутньої патології Чарльсона, більш високий рівень вмісту в крові азоту сечовини / альбуміну і низькі рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) були ознаками довгострокової смертності.

**Висновок.** Довгострокова смертність після госпіталізації для НП висока. Показник Чарльсона і відсутність лихоманки є потенційними показниками зниження довгострокової виживаності. В якості нових параметрів базові показники вмісту в крові сечовини і альбуміну та рівні АЛТ значно пов'язані з пізньою смертністю. Для таких підгруп пацієнтів необхідні подальші втручання і більш ретельне спостереження.

## Порівняння вірусної інфекції в госпітальній пневмонії (ГП) і негоспітальній пневмонії (НП)

*Kim ES, Park KU, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee CT, Lee JH. Comparison of viral infection in healthcare-associated pneumonia (HCAP) and community-acquired pneumonia (CAP). PLoS One. 2018 Feb 15;13(2):e0192893. doi: 10.1371/journal.pone.0192893*

**Вступ.** Хоча відомо, що віруси є другим найбільш поширеним етіологічним фактором негоспітальної пневмонії (НП), респіраторний вірусний профіль пацієнтів з госпітальною пневмонією (ГП), ще не з'ясовано. Ми досліджували поширеність і клінічне вплив респіраторної вірусної інфекції у дорослих пацієнтів з ГП.

**Методи.** Були проспективно включені пацієнти, госпіталізовані з ГП або НП в період з січня по грудень 2016 року в лікувально-діагностичний центр третього рівня в Кореї, і проведена ідентифікація вірусу з використанням полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (RT-PCR).

**Результати.** Серед 452 зареєстрованих пацієнтів (224 з ГП, 228 с НП) зразки респіраторних вірусів були зібрані з мокротиння або ендотрахеального аспірату у 430 (95,1%) пацієнтів і з носоглоткових зразків у 22 (4,9%) пацієнтів. Вісімдесят сім (19,2%) пацієнтів мали вірусну інфекцію, а частка тих, у кого була вірусна інфекція, була значно нижче в ГП, ніж в групі НП (13,8% проти 24,6%,  $p = 0,004$ ). В обох групах ГП і НП грип А був найбільш поширеним респіраторним вірусом, за яким слід ентеро-риновірус. Сезонні розподіли респіраторних вірусів також були однаковими в обох групах. У групі ГП вірусна інфекція призвела до аналогічної тривалості перебування в лікарні і внутрішньолікарняної смертності, як і при вірусно-бактеріальній коінфекції і бактеріальній інфекції, група НП показала схожі результати.

**Висновки.** Поширеність вірусної інфекції у пацієнтів з ГП була нижче, ніж у пацієнтів з НП, і приводила до

## Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens

*Hover BM, Kim SH, Katz M, Charlop-Powers Z, Owen JG, Ternei MA, Maniko J, Estrela AB, Molina H, Park S, Perlin DS, Brady SF. Nat Microbiol. 2018 Feb 12. doi:10.1038/s41564-018-0110-1. [Epub ahead of print]*

Despite the wide availability of antibiotics, infectious diseases remain a leading cause of death worldwide<sup>1</sup>. In the absence of new therapies, mortality rates due to untreatable infections are predicted to rise more than tenfold by 2050. Natural products (NPs) made by cultured bacteria have been a major source of clinically useful antibiotics. In spite of decades of productivity, the use of bacteria in the search for new antibiotics was largely abandoned due to high rediscovery rates<sup>2,3</sup>. As only a fraction of bacterial diversity is regularly cultivated in the laboratory and just a fraction of the chemistries encoded by cultured bacteria are detected in fermentation experiments, most bacterial NPs remain hidden in the global microbiome. In an effort to access these hidden NPs, we have developed a culture-independent NP discovery platform that involves sequencing, bioinformatic analysis and heterologous expression of biosynthetic gene clusters captured on DNA extracted from environmental samples. Here, we describe the application of this platform to the discovery of the malacidins, a distinctive class of antibiotics that are commonly encoded in soil microbiomes but have never been reported in culture-based NP discovery efforts. The malacidins are active against multidrug-resistant pathogens, sterilize methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in an animal wound model and did not select for resistance under our laboratory conditions.

## Biomarkers of Cerebral Injury and Inflammation in Pediatric Tuberculous Meningitis

*Rohlwink UK, Mauff K, Wilkinson KA, Enslin N, Wegoye E, Wilkinson RJ, Figaji AA. Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1298-1307. doi:10.1093/cid/cix540*

**Background.** Tuberculous meningitis (TBM) leads to death or disability in half the affected individuals. Tools to assess severity and predict outcome are lacking. Neurospecific biomarkers could serve as markers of the severity and evolution of brain injury, but have not been widely explored in TBM. We examined biomarkers of neurological injury (neuromarkers) and inflammation in pediatric TBM and their association with outcome.

**Methods.** Blood and cerebrospinal fluid (CSF) of children with TBM and hydrocephalus taken on admission and over 3 weeks were analyzed for the neuromarkers S100B, neuron-specific enolase (NSE), and glial fibrillary acidic protein (GFAP), in addition to multiple inflammatory markers. Results were compared with 2 control groups: patients with (1) a fat-

ty filum (abnormal filum terminale of the spinal cord); and (2) pulmonary tuberculosis (PTB). Imaging was conducted on admission and at 3 weeks. Outcome was assessed at 6 months.

**Results.** Data were collected from 44 patients with TBM (cases; median age, 3.3 [min–max 0.3–13.1] years), 11 fatty filum controls (median age, 2.8 [min–max 0.8–8] years) and 9 PTB controls (median age, 3.7 [min–max 1.3–11.8] years). Seven cases (16%) died and 16 (36%) had disabilities. Neuromarkers and inflammatory markers were elevated in CSF on admission and for up to 3 weeks, but not in serum. Initial and highest concentrations in week 1 of S100B and NSE were associated with poor outcome, as were highest concentration overall and an increasing profile over time in S100B, NSE, and GFAP. Combined neuromarker concentrations increased over time in patients who died, whereas inflammatory markers decreased. Cerebral infarcts were associated with highest overall neuromarker concentrations and an increasing profile over time. Tuberculomas were associated with elevated interleukin (IL) 12p40, interferon-inducible protein 10, and monocyte chemoattractant protein 1 concentrations, whereas infarcts were associated with elevated tumor necrosis factor  $\alpha$ , macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , IL-6, and IL-8.

**Conclusions.** CSF neuromarkers are promising biomarkers of injury severity and are predictive of mortality. An increasing trend suggested ongoing brain injury, even though markers of inflammation declined with treatment. These findings could offer novel insight into the pathophysiology of TBM.

### Prognosis of hospitalized patients with community-acquired pneumonia

*Tokgoz Akyil F, Yalcinsoy M, Hazar A, Cilli A, Celenk B, Kilic O, Sayiner A, Kokturk N, Sakar Coskun A, Filiz A, Cakir Edis E. Pulmonology. 2018 Feb 17. pii:S2173-5115(17)30156-2. doi:10.1016/j.rppnen.2017.07.010. [Epub ahead of print]*

**Keywords.** Alanin aminotransferase; BUN/albumin; Charlson comorbidity score; Pneumonia; PSI score; Survival

**Introduction.** The long-term prognosis of patients with community-acquired pneumonia (CAP) has attracted increasing interest in recent years. The objective of the present study is to investigate the short and long-term outcomes in hospitalized patients with CAP and to identify the predictive factors associated with mortality.

**Patients and methods.** The study was designed as a retrospective, multicenter, observational study. Hospitalized patients with CAP, as recorded in the pneumonia database of the Turkish Thoracic Society between 2011 and 2013, were included. Short-term mortality was defined as 30-day mortality and long-term mortality was assessed from those who survived 30 days. Predictive factors for short- and long-term mortality were analyzed.

**Results.** The study included 785 patients, 68% of whom were male and the mean age was  $67 \pm 16$  (18–92). The median duration of follow-up was  $61.2 \pm 11.8$  (37–90) months. Thirty-day mortality was 9.2% and the median survival of patients surviving 30 days was  $62.8 \pm 4.4$  months. Multivariate analysis revealed that advanced age, the absence of fever, a higher Charlson comorbidity score, higher blood urea nitro-

gen (BUN)/albumin ratios and lower alanine aminotransferase (ALT) levels were all predictors of long-term mortality.

**Conclusion.** Long-term mortality following hospitalization for CAP is high. Charlson score and lack of fever are potential indicators for decreased long-term survival. As novel parameters, baseline BUN/albumin ratios and ALT levels are significantly associated with late mortality. Further interventions and closer monitoring are necessary for such subgroups of patients.

### Comparison of viral infection in healthcare-associated pneumonia (HCAP) and community-acquired pneumonia (CAP)

*Kim ES, Park KU, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee CT, Lee JH. Comparison of viral infection in healthcare-associated pneumonia (HCAP) and community-acquired pneumonia (CAP). PLoS One. 2018 Feb 15;13(2):e0192893. doi: 10.1371/journal.pone.0192893*

**Background.** Although viruses are known to be the second most common etiological factor in community-acquired pneumonia (CAP), the respiratory viral profile of the patients with healthcare-associated pneumonia (HCAP) has not yet been elucidated. We investigated the prevalence and the clinical impact of respiratory virus infection in adult patients with HCAP.

**Methods.** Patients admitted with HCAP or CAP, between January and December 2016, to a tertiary referral hospital in Korea, were prospectively enrolled, and virus identification was performed using reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

**Results.** Among 452 enrolled patients (224 with HCAP, 228 with CAP), samples for respiratory viruses were collected from sputum or endotracheal aspirate in 430 (95.1%) patients and from nasopharyngeal specimens in 22 (4.9%) patients. Eighty-seven (19.2%) patients had a viral infection, and the proportion of those with viral infection was significantly lower in the HCAP than in the CAP group (13.8% vs 24.6%,  $p = 0.004$ ). In both the HCAP and CAP groups, influenza A was the most common respiratory virus, followed by enterorhinovirus. The seasonal distributions of respiratory viruses were also similar in both groups. In the HCAP group, the viral infection resulted in a similar length of hospital stay and in-hospital mortality as viral-bacterial coinfection and bacterial infection, and the CAP group showed similar results.

**Conclusions.** The prevalence of viral infection in patients with HCAP was lower than that in patients with CAP, and resulted in a similar prognosis as viral-bacterial coinfection or bacterial infection.