



А.Г. Салманов¹, О.М. Вернер¹, Л.Ф. Слепова²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної медичної академії наук України», м.Київ, Україна

Епідеміологія та антимікробна резистентність *Acinetobacter*

Резюме

Представники роду *Acinetobacter* увійшли до числа найбільш актуальних збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Стаття містить аналіз літературних даних, присвячених медичному значенню ацинетобактерій. Описано сучасні погляди на таксономію. Узагальнені відомості про епідеміологічні характеристики мікроорганізму. Проаналізовані основи патогенності і механізми вірулентності ацинетобактерій. При описі розвитку різних варіантів патології, пов'язаної з ацинетобактеріями, підкреслюється, що збудник є умовним патогеном, що викликає інфекційний процес лише у імунікомпроментованих пацієнтів. Найчастіше розвиток ацинетобактеріальних інфекцій людини пов'язано з видом *Acinetobacter baumannii*. Як правило, перебіг ацинетобактеріальних інфекцій відбувається по типу гнійно-запального процесу, важкі клінічні випадки пов'язані з менінгітами і сепсисом. В огляді розглядаються питання, що стосуються резистентності мікроорганізму до антибіотиків.

Ключові слова: *Acinetobacter*, інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, антимікробна резистентність.

Посилання: Салманов А.Г., Вернер О.М., Слепова Л.Ф. Епідеміологія та антимікробна резистентність *Acinetobacter*. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Dec; 4-5 (4): 46-59. <https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05>

ВСТУП

Спектр збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги мінливий в часі. Поява нових клінічно значимих бактерій і зниження актуальності відомих патогенів залежать від багатьох чинників: пресингу антибіотикотерапії, виникнення нових груп імунікомпроментованих осіб (пацієнти з вірусними імунідефіцитами, хворі реанімаційних відділень, пацієнти, що отримують гормональну і цитостатичну терапію та ін.), вакцинопрофілактики, розвитку технологій, міграції та інших причин.

Найважливіше завдання сучасної медицини пов'язане з прогнозуванням і моніторингом нових (емерджентних) патогенів. Особлива увага має бути приділена тим мікробам, які здатні швидко набувати антибіотикорезистентності. В

даний час ми спостерігаємо формування нового, не менш небезпечного мікробу-опортуніста – бактерій роду *Acinetobacter*.

Дані зарубіжної статистики свідчать про те, що ацинетобактер входить до числа шести найнебезпечніших бактерій для населення розвинених країн [1], у тому числі України [2, 3]. Ці бактерії включені в групу «ESKAPE» патогени. Термін «ESKAPE» позначає групу бактерій і є аббревіатурою від перших букв родових найменувань бактерій, що входять до цієї групи: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і види роду *Enterobacter*. На жаль, в україномовній науковій літературі клінічній ролі ацинетобактерій приділяється мало уваги, а кількість російських

аналітичних оглядів літератури, присвячених медичній ролі ацинетобактерій, за останніх 10 років обчислюється одиницями.

Мета роботи – проаналізувати дані літератури щодо зростаючої клінічної значущості представників роду *Acinetobacter*, епідеміологічним особливостям, патогенності і резистентності збудника, а також методам діагностики і перспективам лікувально-профілактичних заходів по боротьбі з цією інфекцією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У доступній літературі виявлено 148 джерел, в яких висвітлено проблему щодо зростаючої клінічної значущості представників роду *Acinetobacter*, епідеміологічним особливостям, патогенності і резистентності збудника, а також методам діагностики і перспективам лікувально-профілактичних заходів по боротьбі з цією інфекцією. Вивчено та залучено до метааналізу результати наукових досліджень, які описано у 243 статтях, опублікованих у період з 1995 до 2018 рр. Особливу увагу приділяли питанням, щодо яких інформація є обмеженою або взагалі відсутня, тобто вони потребують проведення додаткових досліджень. Пошук матеріалу здійснювали за допомогою всесвітньої мережі Інтернет в електронних базах даних Medline, Pubmed, CDC, ECDC, Національної наукової медичної бібліотеки України та Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно сучасної таксономії, рід *Acinetobacter* належить до сімейства Moraxellaceae. Близькими «родичами» ацинетобактерій є представники роду Moraxella, відомий опортуністичний патоген *Pseudomonas aeruginosa* входить з ацинетобактеріями в один порядок. Довгий час із-за складнощів фенотипічної ідентифікації рід *Acinetobacter* ділили на ДНК-групи або види (genomic species) геномів, даючи їм цифрову арабську нумерацію. Сучасна таксономія оперує класичними поняттями видів ацинетобактерій.

Класифікатор Bergey, що останній раз кардинально змінював таксономію протеобактерій в 2004 р., повідомляє про 16 видів *Acinetobacter* [4]. До цих видів належать: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter gernerii*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii* *Acinetobacter*

junii, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter radiorensistens*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter ursingii*.

За минулі 10 років число відомих видів *Acinetobacter* подвоїлося: таксономічні дані по статтях в журналах International Journal of Systematic Bacteriology і International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, підтверджує наявність 32 видів *Acinetobacter*. Ідентифіковані нові види: *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 із-за таксономічних складнощів в клінічній практиці рід *Acinetobacter* розділяють всього на 3 групи (комплекси): *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*-, або (*Acb*) -complex (окислюють глюкозу, негемолітичні); *Acinetobacter lwoffii* (не окислюють глюкозу, негемолітичні); *Acinetobacter haemolyticus* (гемолітичні).

Група бактерій, до якої відноситься ацинетобактер, була вперше ізольована із зразків ґрунту в 1911 р. Мартіном Бейерінком [5]. Родовий термін «ацинетобактер» був запропонований в 1954 р., коли Brisou і Prevot відокремили «вид» *M. calcoaceticus* від роду *Achromobacter* [6]. У 1968 р. більше 100 штамів, що належать до *Alcaligenes hemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, були об'єднані в 2 види роду *Acinetobacter*: *A. lwoffii* і *A. hemolysans* [7]. Пізніше *Bacterium anitratum* була перейменована в *A. calcoaceticus*, ще пізніше були ідентифіковані актуальний для медицини *A. baumannii*, а також *A. johnsonii*, *A. junii* та інші види. Слід зазначити, що вивчення видів ацинетобактерій довгий час відбувалося поза зв'язком з їх клінічним значенням, тому що вони викликали нечасті випадки захворювань у тяжкохворих пацієнтів і характеризувалися прийнятною чутливістю до антибіотиків.

Перші оглядові публікації про них як про серйозних патогенів з'явилися лише в 60–70-х рр. XX ст. Проте і після цього патогенність ацинетобактерій деякий час ігнорувалася медичним співтовариством, хоча вже в 90-х роках з'явилися відомості про те, що ацинетобактер в

деяких регіонах входить в п'ятірку лідируючих опортуністів [8]. Родовий термін «ацинетобактер» утворений від грецьких слів α (приставка, що позначає заперечення); $\kappa\acute{\iota}\nu\eta\tau\omicron$ (рухливість), $\beta\alpha\kappa\tau\eta\rho$ (паличка) і трактується як «нерухома паличка». Термін відображає відсутність флагеллярних органел руху – джгутиків.

Мікробіологічна характеристика

До роду *Acinetobacter* належать виключно аеробні неферментуючі каталазопозитивні оксидазонегативні грамнегативні нерухомі бактерії-прототрофи, форма яких залежно від фази і умов росту може бути коковидною або кокобацилярною (довжина до 1,5 мкм) з вмістом G + C в ДНК від 39 до 47%. Нуклеоїд представлений одиначною циркулярною хромосою, яка має об'єм порядку 3,5–3,9 МБ і включає в *A. baumannii* від 3469 до 3913 генів, що кодуєть від 3367 до 3824 білків [9].

В ацинетобактерій виявлено 23 види плазмід (база даних The European Nucleotide Archive, ENA; <https://www.ebi.ac.uk/genomes/plasmid.html>). Клітинна стінка має типovu для грамнегативних бактерій будову. Полісахаридна частина ліпополісахариду (ЛПС) є розгалуженими молекулами. ЛПС типових штамів *A. baumannii* має в своєму складі D-галактозу, 2-ацетамідо-2-деокси-D-галактозу, 2-ацетамідо-2-деокси-D-глюкозу, 3-деокси-3-(D-3-гідроксибутірамід) – D-хиновою, D-галактозу, n-ацетіл-d-галактозамін, n-ацетіл-D-глюкозамін [10]. Були зроблені багаточисельні, але неефективні спроби використовувати антигенні властивості ЛПС (O-антигену) для побудови серологічної таксономії ацинетобактерій і діагностики викликаних ними патологічних процесів.

В даний час ЛПС цікавий тим, що він є індикатором чутливості ацинетобактерій до колістину (поліміксину): у колістинрезистентних штамів спостерігається повна втрата ЛПС, або відбуваються істотні модифікації його компонента – ліпиду А [11, 12]. На зовнішній мембрані присутні регулярно розташовані поверхневі білки (Outer Membrane Proteins, Omp) з молекулярною масою до 65 КДа.

Багато штамів ацинетобактерій (перш за все клінічні штами *A. baumannii*) формують полісахаридні капсули, що є матеріальною основою K-антигена і характеризуються неоднорідністю вуглеводного складу [13]. Спроба типування ацинетобактерій по K-антигену, яка дозволила

виявити серед *A. calcoaceticus* 28 серотипів, не закінчилася впровадженням цього методу в клініко-діагностичну практику. Ацинетобактерії можуть утворювати слиз, спор не утворюють. Вони є безжгутиковими, але їм притаманна твічинг-рухливість. Гемолітичну активність, яка відтворюється на 5% кров'яному агарі (з еритроцитами барана), проявляють лише види комплексу *A. haemolyticus*. Температурний оптимум для клінічних ізолятів складає 37–38°C, при цьому вони можуть рости і розмножуватися в психрофільних умовах, що особливо характерно для сапрофітних штамів.

На даний момент секвеновано 15 ацинетоспецифічних бактеріофагів (база даних The European Nucleotide Archive, ENA; <http://www.ebi.ac.uk/genomes/phage.html>), проте спроби фаготипування ацинетобактерій не увінчалися впровадженням в клініко-діагностичну практику.

Ацинетобактерії характеризуються універсальністю метаболічної активності, що забезпечує їх дивовижну екологічну пластичність. Різноманітність речовин, що використовуються ацинетобактеріями як джерело живлення, вражає своєю широтою: від простих вуглеводнів (глюкоза і ін.) і нафти (*Acinetobacter* spp. складають основу засобів для біодеградації нафтових забруднень) до тканин організму людини. Більшість штамів ацинетобактерій є індол-негативними, розкладають цукор (D-глюкозу, D-рибозу, D-ксилозу, D-арабінозу) з виділенням спирту тільки з допомогою кисневозалежного метаболізму.

Достатньою мірою вивчені структурно-функціональні характеристики декількох патогенетично-значимих ферментів: серинової протіінази, амінопептидази, уреази і кислої фосфатази [14, 15]. Ацинетобактерії проявляють високу ліполітичну активність – мають в своєму розпорядженні набір ліпаз (ліпаза А, фосфоліпаза D, фосфоліпаза С і ін.), деякі з яких можуть виступати як чинники патогенності [16–18]. Оптимум дії більшості ліпаз лежить в лужному середовищі (лужні ліпази). Багато ліпаз активні в широкому температурному діапазоні, включаючи низькі температури (холодоактивні ліпази). Висока активність і широкий діапазон субстратів ацинетобактеріальних ліпаз обґрунтували їх застосування як промислових детергентів [19]. Незвичайними ферментами деяких ацинетобактерій є поліуретаназа, що розщеплює поліуретан, і фенолгідроксилаза,

яка дає змогу бактеріям виду *A. radioresistens* виживати, використовуючи фенол як єдине джерело вуглецю та енергії.

Ацинетобактерії ростуть на простих живильних середовищах. При рості на щільних середовищах утворюють гладкі опуклі колонії діаметром до 2–3 мм, деякі штами можуть продукувати слиз, блідо-жовтий і світло-сірий пігмент [20]. Селективним середовищем для ацинетобактерій є Лідс-агар (*Leeds Acinetobacter Medium*), названий так по імені університету в Лідсе, де працював колектив учених, що запропонували це середовище. Ацинетобактер дає характерний ріст на хромогенних агарах CHROMagar, UriSelect і так далі.

Хоча ацинетобактерії і є убівітарними ґрунтовими і водними сапрофітами, вони добре заселяють будь-які біотопи з мінімально відповідними для них умовами і контамінують найрізноманітніші об'єкти і матеріали. Штами *Acinetobacter* виявляли в 100% зразків ґрунту і води, висівали зі шкіри і слизових оболонок (верхні дихальні шляхи) здорових людей. Колонізація шкіри у здорових людей може складати до 44,8% від числа обстежених [21]. Цікаво, що деякі штами ацинетобактерій є толерантними до детергентів (мила). Видовий склад «шкірних» ацинетобактерій дуже розрізняється залежно від особливостей вибірки обстежених людей (життєвий стиль, географічна зона, наявність в анамнезі контакту з антибіотиками) і представлений *A. Iwoffii*, *A. johnsonii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. baumannii*.

Ацинетобактерії переживають пересихання і виявляються у складі пилу [22]. Дивовижна здатність виживати в умовах зневоднення дозволила дати ацинетобактеріям образну назву «Верблюди серед прокаріотів» [23]. Перераховані екологічні характеристики ацинетобактерій визначають епідеміологію захворювань, що викликаються ними.

Епідеміологія

Природним резервуаром і джерелом інфекції є ґрунт і природні водоймища, з якими найчастіше пов'язане інфікування раневої поверхні. У госпітальних умовах ацинетобактерії можуть бути виявлені на кухонному обладнанні, в системах вентиляції і зволоження, на різному медичному устаткуванні, включаючи контури апаратів штучної вентиляції легенів, в каналізаційних конструкціях, на інструментах для прибирання приміщень (швабри і так далі), в землі кімнат-

них рослин. Ацинетобактерії були виявлені на шкірі рук персоналу, клавіатурах комп'ютерів і медичної апаратури, дверних ручках, шторах і подушках [24–26]. Отже, в медичних установах резервуаром і джерелом інфекції є інфіковані і колонізовані пацієнти і медичний персонал, а також побутове і спеціальне устаткування.

Протягом першого десятиліття 2000-х рр. ацинетобактерії стали причиною від 1 до 3% нозокоміальних інфекцій [27]. Дані українських дослідників свідчать про те, що в 2015 р. частка *Acinetobacter* spp. серед всіх збудників, які стали причиною інфекцій області хірургічного втручання, склала 6,9% [28].

Аналіз інфекційних ускладнень сучасної бойової травми серед американських солдатів в Іраку показав, що ацинетобактерії (види не були диференційовані) займають перше місце серед збудників раневої інфекції, виділені в 36% випадків [29]. Така статистика і висока вірулентність виділених штамів ацинетобактерій виявилися настільки несподіваними, що військові медики дали їм назву «іракибактер» [30].

Найчастіше розвиток ацинетобактеріальних інфекцій людини пов'язаний з видом *A. baumannii*. Клінічно актуальними є також види *A. calcoaceticus*, *A. Iwoffii*, *A. baylyi*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. nosocomialis*. Про захворювання людини, викликані представниками *A. schindleri*, *A. ursingii*, *A. gyllenbergi*, *A. parvu*, *A. pittii*, *A. soli*, в літературі є лише поодинокі повідомлення.

Загальноприйнята теорія свідчить, що вільноживучі ацинетобактерії відрізняються від клінічних ізолятів. До 2005 р. завдяки успіхам мультилокусного сиквенс-типування було доведено, що головними епідемічними лініями *A. baumannii* (вони отримали назву всесвітніх епідемічних клонів) є 3 клональні комплекси (Cc1, Cc2 і Cc3), які відповідають за більшість госпітальних випадків ацинетобактеріальних інфекцій [31, 32]. Аналіз, оснований на сучасних даних мультилокусного сиквенс-типування і проведений за допомогою програми eBURST, дозволив ідентифікувати 21 клональний комплекс [33].

Сучасні клональні лінії відрізняються антибіотикорезистентністю до клінічно важливих антимікробних препаратів, здатністю колонізувати шкіру, слизові оболонки, розмножуватися в організмі людини, а також виживати на поверхні побутових і спеціальних пристроїв в госпітальних умовах. Число локальних кло-

нальних комплексів збільшується щорік. Ймовірно, ми станемо свідками подальшої еволюції *A. baumannii* і виникнення нових клінічно важливих глобальних клональних ліній. Разом з набутими ознаками клінічні ізоляти демонструють рестрикцію генетичної різноманітності, яка може бути наслідком звуження екологічної ніші, в якій виявилися ацинетобактерії, закріпившись в організмах людей [34]. Проте є і альтернативна точка зору, згідно з якою клінічно значимі ізоляти стали представники субпопуляції вільноживучих ацинетобактерій, які спочатку були рестриковані по ряду генів, але мали здатність колонізувати тканини людини [20]. На підтримку останнього твердження говорить виявлення позалікарняних резервуарів інфекції. Як доказ цієї теорії приводять згадані вище випадки інфікування ацинетобактеріями бойових ран в польових умовах в Іраку, а також в Афганістані [35].

Підводячи підсумок епідеміологічним характеристикам ацинетобактеріальних інфекцій, варто ще раз нагадати про те, що глобальна епідемічна картина в даний час не може бути досконалою із-за складності видової ідентифікації ацинетобактерій.

Вірулентність ацинетобактерій

Фактори патогенності, що визначають пошкодження тканин і виживання ацинетобактерій в організмі, активно діють на всіх етапах інфекційного процесу – адгезії, інвазії, в разі дисемінації і персистенції, а також викликають пряму інтоксикацію і забезпечують уникнення від імунної відповіді.

Важливими чинниками адгезії на клітинах і абіотичному матеріалі є пили. Адгезія може бути обумовлена не лише ними, але і аморфним (можливо полісахаридвмісним) матеріалом, присутнім в місцях контакту адгезованих бактерій [36]. Білки, що асоціюються з поверхневою мембраною, також роблять внесок до адгезивного процесу на тканинних структурах людини. Принаймні три з них забезпечують закріплення на фібронектині [37].

Ацинетобактерії можуть активно проникати через епітеліальні бар'єри. Механізми інвазії включають процеси, направлені на руйнування тканинних бар'єрів – клітин і міжклітинної речовини. Факторами інвазії ацинетобактерій можуть виступати ферменти, апоптозіндукуючі білки, сидерофори, ендотоксин (ЛПС) [38–40]. До ферментів інвазії належать ліпази (в т.ч.

фосфоліпази С і D), білки з ДНКазною активністю, серинова протеаза. Фосфоліпази забезпечують руйнування мембранних структур клітин людини. ДНКазні властивості ОМРА забезпечують пряме пошкодження хромосомної ДНК, що можливо при внутрішньоклітинній локалізації ацинетобактерій. З вірулентністю *A. baumannii* асоціюються амінопептидаза, уреаза і кисла фосфатаза [14]. Важливою структурною одиницею ЛПС (ендотоксину) ацинетобактерій є ліпід А – може чинити на клітини прямий токсичний ефект і проявляти пірогенну активність в дозах, значно менших, ніж ліпід А кишкової палички. Дуже цікавою особливістю «фармакокінетики» чинників інвазії є наявність спеціальних систем, поліпшуючих їх транспорт всередину тканин людини [40].

Незвичайним для ацинетобактерій стало виявлення шигоподібного токсину, продукovanого *A. haemolyticus*, який призвів до розвитку у тримісячної дитини кривавої діареї [41]. Ацинетобактерії здатні до внутрішньоклітинної інвазії і персистенції всередині макрофагів і легеневи епітеліоцитів [42, 43].

Серед факторів уникнення від імунних ефекторів найбільш вивчені антифагоцитарні і антикомплементарні чинники. Ряд штамів *A. baumannii* має у складі капсули полісахарид К (його продукція знаходиться під контролем генів *ptk* і *epsA*), який забезпечує виживання мікроба в організмі господаря [27].

Мутанти, позбавлені полісахариду К, втрачають інвазивність. Це дозволяє розглядати полісахарид К як протективний антиген. Більше того, в даний час здійснюються активні спроби створити на його основі вакцину проти *A. baumannii* [44].

Ліпиду А і сериновій протеїназі ацинетобактерій притаманна антикомплементарна активність, що дає можливість їх тривалого виживання в системі кровотоку [15].

Особливе значення для стійкого виживання в організмі (навіть в умовах антибіотикотерапії) має здатність клінічних штамів ацинетобактерій формувати біоплівки [45]. Біоплівкоутворення знаходиться під контролем зовнішніх і внутрішніх керуючих параметрів. Іони кальцію і заліза підсилюють його. Продукція серинових протеїназ негативно корелює з біоплівкоутворенням [15]. Твічинг-активність і гідрофобність ацинетобактерій не пов'язані з інтенсивністю біоплівкоутворення [46].

Пили є основним адгезином, що бере участь в закріпленні клітин ацинетобактерій в процесі утворення біоплівки [36]. Саме тому для успішного біоплівкового процесу на абіотичній поверхні (показано на моделі *A. baumannii*) необхідна активність елементів генетичного комплексу CSUA / BABCDE, контролюючих шаперонашерний механізм збірки пілей [46]. Іншими адгезивними молекулами, що забезпечують закріплення ацинетобактерій в біоплівках, є білок OmpA і гомологи стафілококових білків Bap (від англ. biofilm-associated proteins – білки, що асоціюються з біоплівками) [38]. Важливим елементом структури, об'єднуючої біоплівку в єдину систему матриксу, є полісахарид полі- β -(1-6)-N-ацетилглюкозамін, або PNAG (аббревіатура від англ. poly- β -(1-6)-N-acetylglucosamine) [47]. Проте слід враховувати, що не всі клінічні ізоляти ацинетобактерій здатні до формування біоплівок. Так, в роботі J. Rodriguez-baso і співавт. було встановлено, що лише близько 60% штамів, виділених від пацієнтів госпіталю в Барселоні (Іспанія), могли формувати біоплівки.

Гени, контролюючи вірулентність, об'єднані в геномі в т.з. острівці патогенності. Статистично доведена можливість існування 6 таких острівців, передбачена можливість існування ще 21 кластера, об'єднуючих гени вірулентності в різних поєднаннях [48].

Управління експресією факторів патогенності залежить від глобальної системи передачі сигналів, що отримала назву «Кворум сенсинг» [33]. Функціонування системи відбувається відповідно принципів, загальних для всіх грамнегативних бактерій. Сигнальні молекули сімейства N-ацил-гомосерінлактонів (63% ацинетобактерій продукують більше одного типу N-ацил-гомосерінлактонів), що синтезуються за участю AbaI (білок ацинетобактерій з сімейства LUXI) і секретуються в зовнішнє середовище, взаємодіють з протеїнами AbaR (білок ацинетобактерій з сімейства LuxR). Комплекс N-ацил-гомосерінлактон–AbaR, що утворився, зв'язується з промоторною послідовністю lux-box (в ацинетобактерій lux-box представлений ланцюжком CTGTAAATTCTTACAG), який регулює експресію багаточисельних генів, контролюючих вироблення чинників патогенності, рухову активність, біоплівкоутворення, антибіотикорезистентність і так далі.

Ацинетобактерії (*A. baumannii*) продукують 6 типів N-ацил-гомосерінлактонів. Спроби

зв'язати спектр N-ацил-гомосерінлактонів, що продукуються клінічними і неклінічними ізолятами *Acinetobacter*, з вірулентністю не увінчалися успіхом. Система «кво-румсенсинг» є перспективною мішенню для фармакологічного управління вірулентністю ацинетобактерій [23]. Зокрема, запропонований комплекс заходів «кворум квенчинг» (від англ. quenching – гасіння), направлений на інгібування системи «кворум сенсинг» через ферментативне руйнування або скріплення сигнальних молекул, блокаду внутріклітинних сигнальних шляхів і репресію генів, залучених в глобальну регуляцію.

Інфекційна патологія, спричинена ацинетобактеріями

Ацинетобактерії є типовими умовно-патогенними мікроорганізмами, які викликають інфекційний процес лише на фоні імуносупресії. Факторами ризикує тяжкі травми, значні опіки, злоякісні новоутворення, великі хірургічні втручання, променева, гормональна і цитостатична терапія, патологія новонароджених, синдром набутого імунodefіциту, похилий вік. Штучна вентиляція легень, діаліз, наявність імплантованих медичних пристроїв (катетери, дренажні трубки і т.д.) значно підвищують ризик приєднання ацинетобактеріальної інфекції [20].

Анатомічна локалізація інфекційного ураження може поширюватися практично на всі органи і тканини. Штами *A. baumannii* найчастіше вражають легені (лобарна і некротизуюча пневмонія), систему кровотоку (стійка бактеріємія, сепсис), сечостатеви́й тракт [8, 49, 50]. Важливе місце в спектрі інфекцій *A. baumannii* займають гнійні враження шкіри і м'яких тканин. Один з перших випадків раневої інфекції м'яких тканин, викликаною ацинетобактер, був описаний як випадок бойової травми з забрудненням рани землею під час війни у В'єтнамі [51]. Найчастіше випадки ацинетобактеріального целюліту є нозокоміальними і пов'язані з катетерасоційованими інфекціями [8]. *A. baumannii* нерідко ускладнює опікову хворобу [52]. Перебіг некротизуючих фасциїтів, що асоціюються з *A. baumannii*, є надзвичайно тяжким [53]. Розвиток *A. baumannii* – асоційованих ендокардитів зустрічається відносно рідко і, як правило, є проявом девайсасоційованих (імплантованих клапани, катетери) інфекцій [54]. *A. baumannii* може викликати післяопераційні менінгіти [55]. Інші види *Acinetobacter* мають менше клінічне значення і обумовлюють розвиток аналогічних

інфекцій. *A. calcoaceticus* викликає пневмонії, інфекції сечовивідного тракту, сепсис, інфекції м'яких тканин [56].

A. junii пов'язують з інфекціями кровотоку, гнійним целюлітом [57, 58]. Окрім типової для ацинетобактерій патології (пневмонії, інфекції кровотоку, уроінфекції), *A. lwoffii* здатний індукувати розвиток гастритів [59]. Цікавий згаданий раніше випадок кривавої діареї, обумовленої штамом *A. haemolyticus*, який продукував шигоподібний токсин [41]. *Acinetobacter* spp. здатні викликати ендoftальміти і кератити з несприятливим перебігом. Ацинетобактерії є лідерами гнійних ускладнень сучасної бойової травми [29].

Достовірні відмінності по локалізації і клінічних проявах між інфекціями, викликаними карбапенемчутливими і карбапенемрезистентними ацинетобактеріями, відсутні [49].

Слід звернути увагу на те, що значне число випадків ацинетобактеріальних інфекцій було наслідком медичних маніпуляцій. Описані випадки стійкої бактеріємії *A. baumannii*, що розвинулася внаслідок гастроендоскопії [60]. Катетеризація, люмбарні пункції, мієло- і вен-трикулографія також приводили до розвитку ацинетобактеріальних інфекцій [55].

Результат ацинетобактеріальних інфекцій не всеяє оптимізму: летальність від інфекції *A. baumannii* коливається, за одними даними, від 8 до 32%, за іншими – від 19 до 54% [20, 61]. Якщо враховувати лише інфекції, обумовлені клінічними мультирезистентними штамми, то показники смертності стають ще більшими: від 26 до 68% [62]. Летальність при враженнях кровеносної системи, викликаних мультирезистентними *A. baumannii*, складає 49% [63]. Смертність від ацинетобактеріальних інфекцій центральної нервової системи (менінгіти, пост-дренажні вентрикуліти) складають 70% [64].

Загалом, як і при інших піогенних інфекціях, топика ацинетобактеріального процесу, ступінь тканинної деструкції і глибина інвазії, можливість генералізації і кінцевий результат визначаються складними, а значить, непередбачуваними параметрами вірулентності штаму, функціонального статусу імунної системи і адекватності призначеної антибактеріальної терапії.

Резистентність до антибіотиків

Найбільш негативною клінічною властивістю ацинетобактерій є антибіотикорезистентність.

Відсоток карбапенем- і мультидрагрезистентних штамів, що викликають внутрішньолікарняні спалахи в різних регіонах світу, зростає в геометричній прогресії [65, 66].

У ацинетобактерій можна виділити декілька видів антибіотикорезистентності, які реалізуються через різні механізми:

- еволюційно відмінна природна набута резистентність;
- біоплівкова стійкість (що виявляється лише в штамів, здатних до біоплівкоутворення);
- присутність в популяції бактерій-персистерів.

Дані про природну резистентність ацинетобактерій до антибіотиків суперечливі. Перелік препаратів, чутливість до яких рекомендовано визначати в клінічній практиці, по-різному визначається російськими, українськими, європейськими (рекомендації EUCAST) і американськими (рекомендації CLSI) експертами.

Прийнято вважати, що критичне зростання антибіотикорезистентності ацинетобактерій сталося в період з 1980 по 1990 р. Саме у ці роки ацинетобактерії стали набувати резистентності до ампіциліну, карбеніциліну, цефокситину, гентаміцину, хлорамфеніколу [8]. Приблизно тоді ж – в період з 1985 по 1999 р. – були зареєстровані перші випадки резистентності *A. baumannii* до карбапенемам і колістину [33].

Доведено, що ацинетобактерії можуть продукувати β -лактамази, аміноглікозидози, тетрациклінази, хинолонази, активують моно- і мультидрагефлюксні механізми, здійснюють модифікацію мішені макролідів шляхом рибосомального метилування рРНК [67].

Найактуальнішим ферментом резистентності є β -лактамази. Ацинетобактерії здатні продукувати всі 3 ambler-класи (A, C і D) серинових β -лактамаз, а також β -лактамази класу В (метало- β -лактамази, що містять в активному центрі іон Zn^{2+}).

Лактамаза класу А – КРС (аббревіатура від словосполучення *Klebsiella pneumoniae carbopenemase*) – була виявлена в Пуерто-Ріко в ізоляті, що належить до *A. calcoaceticus-baumannii* – комплексу [68]. Ацинетобактерії продукують 3 сиквенс-варіанти цього ферменту: КРС-2, КРС-3 і КРС-4. КРС найактивніше гідролізує пеніциліни, цефалоспорини I – V покоління, карбапенеми, азтреонам. Інший представник β -лактамаз класу А ацинетобактерій – фермент GES -14 (від англ. словоспо-

лучення *Guiana extended-spectrum*, яке відображає назву Гвіани – країни, в якій вперше була виявлена ця лактамаза розширеного спектру) – має аналогічний спектр субстратів, що включає пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, азтреонам [69]. Місце локалізації генів *KPC (bla_{KPC})* викликає дискусії, ген *GES-14 (bla_{GES-14})* знаходиться в плазмідах, інтегронах 1-го класу.

Лактамази типу В (метало- β -лактамази, МБЛ) забезпечують гідроліз всіх β -лактамів (включаючи карбапенеми), окрім азтреонаму. МБЛ виявляють в меншій кількості клінічних ізолятів, чим ОХА-ферменти, але при цьому вони характеризуються дуже високою (у 100-1000 раз вище, ніж ОХА) гідролізуючою активністю відносно карбапенемів. МБЛ ацинетобактерій представлені сімействами IMP (від англ. imipenemase), VIM (від словосполучення Verona imipenemase, в якому відбита назва міста, де вперше був виявлений цей тип карбапенемази), SIM (від від словосполучення Seoul imipenemase, в якому відбита назва міста, де вперше був виявлений цей тип карбапенемази), NDM (від від словосполучення New Delhi metallo- β -lactamase, у якому відбита назва міста, де вперше був виявлений цей тип карбапенемази). В ацинетобактерій виявлені метало- β -лактамази 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, 70]. Доведено, що гени, які кодують білки 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}*) і SIM (*bla_{SIM-1}*), входять до складу інтегронів 1-го класу. Гени, які кодують NDM-1 (*bla_{NDM-1}*), зустрічаються в хромосомах і плазмідах ацинетобактерій, гени NDM-2 (*bla_{NDM-2}*) – лише в хромосомах [33].

Типовий варіант цефалоспориназ ацинетобактерій, що належать до молекулярного класу С, представлений β -лактамазою розширеного спектру ADC (від англ. Словосполучення *Acinetobacter-derived cephalosporinase*). ADC-лактамаза є варіантом AmpC-цефалоспориназ, руйнує пеніциліни і цефалоспорини, неактивна відносно цефепима і карбапенемів, не інгібується блокаторами β -лактамів, наприклад клавулановою кислотою [71]. Більше 50% з 433 клінічних ізолятів *A. baumannii*, отриманих від хворих шпиталю в Брукліні, продукували цефалоспоринази, що належать до молекулярного типу С [72]. Ген ADC, локалізований

в хромосомах, але здатний до плазмідного горизонтального переносу.

Лактамазиту типу D – ОХА-ферменти (від англ. oxacillinase – назва функціонального класу лактамаз, гідролізуючих оксацилін і клоксацілін швидче та глибше, ніж пеніцилін) – можуть забезпечувати стійкість не лише до пеніцилінів, але і до карбапенемам. ОХА-51-подібні ферменти (ОХА-51, ОХА-64, ОХА-65, ОХА-66, ОХА-68, ОХА-69, ОХА-70, ОХА-71, ОХА-78, ОХА-79, ОХА-80, ОХА-82 та інші – всього біля 40 сиквенс-варіантів), яким притаманна пеніциліназна активність відносно бензилпеніциліну, ампіциліну, тикарциліну, піперациліну, можуть набувати якихось карбапенемазних властивостей в разі upsteam-інсерції спеціальних вставних елементів [33].

До «професійних» ОХА-карбапенемазів ацинетобактерій відносять ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-25, ОХА-26, ОХА-27, ОХА-49, ОХА-58, ОХА-72, ОХА-73, ОХА-96, ОХА-97, ОХА-143, ОХА-231 [70]. Найбільше клінічне значення мають ОХА-23 і ОХА-58. Гени, що кодують ОХА-білки, – *bla* ОХА, розміщуються в хромосомах (ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-58, ОХА-97) і плазмідах (ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-58, ОХА-72, ОХА-97, ОХА-143, ОХА-231). Важливо, що активність ферментів ОХА-23, ОХА-58, ОХА-40 не інгібується клавулановою кислотою [73].

Перераховані ферменти резистентності можуть продукуватися ацинетобактеріями в різних поєднаннях. Так, наприклад, співіснування трьох різних варіантів лактамазозалежної резистентності було виявлене в 25% клінічних ізолятів *A. baumannii* [74].

Загалом резистентність ацинетобактерій до карбапенемам істотно варіює залежно від регіону. В Європі відносно число карбапенем-резистентних штамів коливається від 4 (Швеція) до 85% (Греція), демонструючи збільшення частки стійких штамів в напрямку з півночі на південь, що отримало в літературі назву «градієнт резистентності Північ–Південь» [70].

Резистентність до колістину також залежить від регіону і категорії пацієнтів і складає від 0,3 до 40,7%. Гіпотетичний механізм формування колістин-резистентності пов'язаний з пригніченням синтезу і модифікацією важливої мішені колістину (поліміксину) – ЛПС [75].

Аміноглікозиди (включаючи амікацин) трансформуються в неактивний стан декількома ферментами ацинетобактерій: фосфо-

трансферазою, ацетилтрансферазою, аденіл-трансферазою [76].

В ацинетобактерій існує багато прикладів виникнення резистентності за рахунок модифікації мішеней. Для хінолонів і фторхінолонів – це мутації, що призводять до заміщення серину на лейцин (позиція 86 гірази А); для рифампіцинів – заміна амінокислот, які організують активний центр РНК-полімерази; для аміноглікозидів – метилування рибосомальної РНК [76–78].

Пеніцилін – і карбапенемрезистентність можуть реалізуватися за рахунок продукції ацинетобактеріями білків сімейства РВР (від англ. penicillin-binding proteins – пеніцилінзв'язуючі білки), інгібуючий ефект яких досягається за рахунок утворення комплексу РВР– β -лактама без безпосередньої деградації антибіотика [68].

Один з ключових механізмів стійкості до антимікробних препаратів реалізується в ацинетобактерій за рахунок 5 ефлюкс-механізмів: АВС-транспортера (від англ. Atp-binding cassette), SMR (від англ. small multidrug resistance), MATE-ефлюкс (від англ. multidrug and toxic compound extrusion), MFS (від англ. major facilitator superfamily) і RND (від англ. resistance-nodulation-cell division). Стосовно ацинетобактерій, для кожної з цих ефлюкс-систем використовується префікс Ade (від англ. *Acinetobacter* drug efflux). Ефлюкс-насоси забезпечують захист ацинетобактерій від усіх відомих класів антибіотиків, а також антисептиків і дезінфектантів, включаючи четвертинні амонійні солі і солі металів [79].

Вживаність ацинетобактерій в умовах антибіотикотерапії може бути пов'язана з існуванням метаболічно неактивної популяції – мікробів-персистерів. За допомогою молекулярно-біологічних методів в *A. baumannii* знайдено 5 пар систем токсин–антитоксин, які є головною причиною трансформації метаболічної активності бактерій в персистуючий режим [80].

Особлива форма резистентності може бути пов'язана з формуванням ацинетобактеріями біоплівки. Вважають, що позаклітинний матрикс, що продукується біоплівковими ацинетобактеріями, є фільтром, що ускладнює проникнення антимікробних препаратів у внутрішні локуси біоплівки. Це призводить до того, що ацинетобактерії в глибоких шарах біоплівки стають недосяжними для терапевтичних концентрацій антибіотиків.

Існують суперечливі точки зору про можливість кореляції між здатністю штаму ацинетобактерій до біоплівкоутворення і його антибіоти-

корезистентністю в планктонній (небіоплівковій) формі. J. Rodriguez-Bano і співавт. виявили зворотну кореляцію між стійкістю *A. baumannii* до ципрофлоксацину/іміпенему і біоплівкоутворенням [45]. Інші дослідники прийшли до протилежних висновків [81]. Експерименти, проведені в нашій лабораторії, не виявили наявності взаємозв'язків між спектром резистентності та біоплівкоутворенням.

Лабораторна діагностика ацинетобактерій

Рутинні способи оцінки фенотипічних ознак не дозволяють провести повноцінну видо-ву ідентифікацію ацинетобактерій [67], тому в клінічних лабораторіях часто обмежуються визначенням належності ізоляту до одного з трьох комплексів: *A. calcoaceticus-baumannii*-, *A. lwoffii*- або *A. haemolyticus*-комплекс. Такий підхід прийнято вважати допустимим [20].

Сучасна ідентифікація зводиться до трьох напрямків досліджень:

- біохімічні автоматизовані дослідження;
- оцінка протеомного профілю за допомогою мас-спектрометрії;
- методи, засновані на гібридизації ДНК.

Слід зазначити, що недосконалість бібліотек програмного забезпечення мікробіологічних аналізаторів і мас-спектрометрів не дозволяє надійно ідентифікувати всі 32 відомих види ацинетобактерій.

«Золотим стандартом» видової ідентифікації залишаються генетичні методи (риботипування, рестрикційний аналіз 16S-rРНК, фінгерпринт rРНК та ін.) [82]. Виявлення гену OXA-51 може з великою часткою вірогідності свідчити про належність досліджуваного ізоляту до самого клінічно значимого виду – *A. baumannii* [83].

Серологічні методи ідентифікації і фаготипування не знайшли застосування в клініко-мікробіологічній практиці.

Аналізуючи досвід мікробіологічної діагностики ацинетобактеріальних інфекцій, необхідно звернути увагу на 3 типових помилки, пов'язані з виділенням ацинетобактерій як збудника. По-перше, виділення з мокроти не може вважатися діагностичним критерієм, тому що трахея здорових людей може бути колонізована ацинетобактеріями [8].

По-друге, можливі помилки у визначенні збудника менінгіту при мікроскопічному дослідженні ліквору, пов'язані з морфологічною схожістю менінгококів і ацинетобактерій: оби-

два збудники можуть виглядати як дрібні грам-негативні кокоподібні бактерії і розміщатися в лікворі попарно. Подібні випадки описані в ситуаціях, коли новонародженим пацієнтам був поставлений помилковий діагноз менінгококкового менінгіту, а справжніми збудниками були ацинетобактерії [8]. Такий прорахунок може призвести до фатальної помилки при призначенні антибіотикотерапії.

Третя неточність виникає внаслідок неправильного взяття крові і попадання ацинетобактерій зі шкіри пацієнта в матеріал для аналізу [84]. Результатом стає псевдопозитивний діагноз бактеріємії.

Найважливішою складовою частиною діагностичних процедур є визначення у виділеного ізоляту *Acinetobacter* спектру чутливості до антибіотиків. Диско-дифузійний метод і визначення мінімальних інгібіруючих концентрацій (МИК) – найпоширеніші і економічні способи тестування бактерій на чутливість до антибіотиків. Європейський комітет з тестування чутливості до антибіотиків (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), який визначає контрольні значення для оцінки пригнічення росту і розмноження бактерій антибіотиками і регулярно коректує їх, рекомендує проводити дослідження (дискодифузійний метод і МИК) лише з 11 антибіотиками. До їх числа відносяться дорипенем, іміпенем, меропенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амікацин, гентаміцин, нетілміцин, тобраміцин, колістін (поліміксин), триметоприм / сульфаметоксазол (дані з сайту <http://www.eucast.org>).

Експерти EUCAST вважають, що відносно інших антибіотиків ацинетобактерії є природорезистентними або для них не визначені контрольні значення пригнічення росту і розмноження. Це робить визначення чутливості до них недоцільним. Експерти EUCAST особливо підкреслюють, що тестування ацинетобактерій на предмет чутливості до пеніцилінів і цефалоспоринових не повинне проводитися, оскільки результати, отримані *in vitro*, не є достовірними.

Інша авторитетна експертна організація – Інститут клінічних і лабораторних стандартів США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) – має іншу точку зору. CLSI пропонує проводити тестування з 26 препаратами, включаючи цефалоспоринові і тетрацикліни. Необхідно відзначити розбіжність в поглядах на природну резистентність ацинетобактерій між зарубіжними фахівцями і російськими експертами. Остан-

ні вважають, що ацинетобактеріям притаманна природна резистентність до еритроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину, азитроміцину, мідекаміцину, спіраміцину, джозаміцину, кліндаміцину, лінкомицину, тетрацикліну, доксицикліну, канаміцину, стрептоміцину.

Важливим методом оцінки чутливості є ідентифікація генів, контролюючих резистентність (*bla_{OXA}*, *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{KPC}* та ін.).

Антибіотикотерапія і профілактика

Не всі види інфекційної патології, спричинені ацинетобактеріями, потребують призначення системної антибіотикотерапії. Наприклад, випадки трахеїту з проявом лише локальної симптоматики успішно виліковували за допомогою використання місцевих антимікробних препаратів [8]. Більш тяжкі ацинетобактеріальні ураження, а також інфекції у пацієнтів з поєднаною патологією потребують системного застосування антибіотиків. Ще в 1990 р. D. Allen і S. Wong створили найважливіші рекомендації про необхідність комбінувати антибіотики для успішного лікування інфекцій, викликаних ацинетобактеріями [8]. Зважаючи на прогресування резистентності до окремих груп антибіотиків, багато експертів вважають, що оптимальним підходом до лікування важких інфекцій, викликаних *Acinetobacter*, є поєднання антибіотиків [67, 85].

Повідомляють про ефективність комбінацій, які включають карбапенеми, колістин, рифампіцин і ампіцилін/сульбактам, тігециклін, аміноглікозиди [85]. До ефективних відносно ацинетобактерій аміноглікозидів відносяться амікацин, гентаміцин, нетілміцин, тобраміцин, але не стрептоміцин і канаміцин. Найбільший синергізм виявляється при наступних поєднаннях: карбапенем + аміноглікозид, карбапенем + колістин, карбапенем + рифампіцин, ампіцилін / сульбактам + аміноглікозид, ампіцилін-сульбактам + колістин, ампіцилін-сульбактам + рифампіцин, тігециклін + аміноглікозид, тігециклін + колістин, тігециклін + рифампіцин. Конкретний варіант вибирають виходячи з особливостей клінічного випадку. Наявність β-лактаму не підвищує синергізм комбінації.

Специфічної профілактики інфекцій, спричинених *Acinetobacter* не існує. Неспецифічна профілактика зводиться до проведення загальних протиепідемічних заходів, спрямованих на ліквідацію шляхів передачі і санацію/дезінфекцію/ізоляцію джерел інфекції [62].

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз накопиченої інформації про *Acinetobacter* дозволяє зробити песимістичні висновки, що прогнозують подальше поширення резистентних штамів і пов'язане з цим збільшення захворюваності і смертності. Не дивлячись на існування багатьох дискусійних питань, можна стверджувати, що в боротьбі з інфекціями, спричинені представниками роду *Acinetobacter*, досягнуті певні успіхи: вивчено епідеміологія, механізми резистентності та регуляції вірулентності, а також розроблені методи діагностики і оцінки чутливості до антибіотиків. Це дає надію на створення успішних способів контролю ацинетобактеріальних інфекцій.

Конфлікт інтересів

Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів. Робота виконана в рамках науково-пошукової теми Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Література

- Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12.
- Salmanov AG. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in surgical departments in Ukraine: results of prospective multicenter study (2009–2015). *International Journal of Antibiotics and Probiotics.* 2017; 1 (1): 70–82. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.05>. [in Russian].
- Salmanov AG, Slepova LF, Verner OM, Yarema TP, Ribokon PV. Antimicrobial resistance of pathogens of healthcare-associated infections in surgery and intensive care units. *International Journal of Antibiotics and Probiotics.* 2018 Jun–Sept; 2–3 (4):41–49. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.04> [in Ukrainian].
- 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., et al. 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., et al. 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., et al. 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., Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 2819–2825.
- 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 sens-

- ing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit. Rev. Microbiol.* 2010; 36 (4): 349–360.
24. 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.
 25. 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.
 26. Weernink A., Severin W.P., Tjernberg I., Dijkshoorn L. Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. *J. Hosp. Infect.* 1995; 29 (3): 189–199.
 27. Russo T.A., Luke N.R., Beanan J.M., Olson R., Sauberan S.L., MacDonald U., et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect. Immun.* 2010; 78 (9): 3993–4000.
 28. Salmanov AG, Vdovychenko YuP, Nychytailo MYu, Andriuschenko DV, Verner OM. Incidence of Surgical Site Infections and Antimicrobial Resistance their Pathogens in Ukraine. *International Journal of Antibiotics and Probiotics.* 2018 Mar; 2 (1):18-29. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-1.18.02>
 29. 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.
 30. Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R.D. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012; 3 (3): 243–250.
 31. Nemeč 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.
 32. Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155: 105–112.
 33. 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 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. 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.
 37. 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.
 38. Cerqueira G.M., Peleg A.Y. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life.* 2011; 63 (12): 1055–1060.
 39. Mihara K., Tanabe T., Yamakawa Y., Funahashi T., Nakao H., Narimatsu S., et al. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Russo T.A., Beanan J.M., Olson R., MacDonald U., Cox A.D., St Michael F., et al. The K1 capsular polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* is a potential therapeutic target via passive immunization. *Infect Immun.* 2013; 81 (3): 915–922.
 45. Rodriguez-Bano J., Marti S., Soto S., Fernandez-Cuenca F., Cisneros J.M., Pachon J., et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14 (3): 276–278.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Smith M.G., Gianoulis T.A., Pukatzki S., Mekalanos J.J., Ornston L.N., Gerstein M., et al. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.* 2007; 21 (5): 601–614.
 49. Salmanov AG, Rudenko AV. Antibiotic resistance of the main bacterial pathogens of urinary tract infection in the Kyiv hospital, Ukraine. *International Journal of Antibiotics and Probiotics.* 2017 Dec; 1 (2): 48-60. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.03>. [in Ukrainian].
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Linde H.J., Hahn J., Holler E., Reischl U., Lehn N. Septicemia due to *Acinetobacter junii*. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2696–2697.
 59. Rathinavelu S., Zavros Y., Merchant J.L. *Acinetobacter lwoffii* infection and gastritis. *Microbes Infect.* 2003; 5 (7): 651–657.
 60. 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.
 61. Gaynes R., Edwards J.R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 848–854.
 62. Maragakis L.L., Perl T.M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (8): 1254–1263.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Salmanov AG. Resistance to antibiotics and biocides. *International Journal of Antibiotics and Probiotics.* 2017 Dec; 1 (2): 92-125. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.07>. [in Ukrainian].
 67. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21: 538–582.
 68. Robledo I.E., Aquino E.E., Sante M.I., Santana J.L., Otero D.M., Leon C.F., et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54: 1354–1357.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Poirel L., Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 826–836.
 74. 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 care centre of India. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2013; 26 (4): 189–192.
 75. 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.
 76. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life.* 2011; 63 (12): 1061–1067.
 77. Vila J., Marti S., Sanchez-Cespedes J. Porins efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 1210–1215.
 78. 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.
 79. Coyne S., Courvalin P., Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (3): 947–953.
 80. 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.
 81. Sanchez C.J., Mende K., Beckius M.L., Akers K.S., Romano D.R., Wenke J.C., et al. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 47.
 82. Stackebrandt E., Goebel B.M. Taxonomic note: a place for DNADNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1994; 44: 846–849.
 83. 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.
 84. 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.
 85. Michalopoulos A., Falagas M.E. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010; 11 (5): 779–788.

EPIDEMIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF ACINETOBACTER**A.G. Salmanov¹, O.M. Verner¹, L.F. Slepova²**¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine**Summary**

Species of the *Acinetobacter* represent opportunistic bacteria with a growing clinical significance for Healthcare-associated infections (HAIs). In this literature review, we focus on the current role of *Acinetobacter* in infectious pathology and describe taxonomy, pathogenicity, and antibiotic resistance of these bacteria. 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 to antibiotics as well as identification of *Acinetobacter*.

Key words: *Acinetobacter*, Healthcare-associated infections, antimicrobial resistance.

Citation: Salmanov AG, Verner OM, Slepova LF. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Acinetobacter*. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Dec; 4-5 (4): <https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05> [In Ukrainian]

Адреса для листування

Проф. Салманов Айдин Гурбанович,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9,
04112, м. Київ, Україна,
Тел./факс. +38 044 205 49 67
Тел. моб.: +38 066 799 76 31
E-mail: mozsago@gmail.com

Address for correspondence

Prof. Aidyn Salmanov,
Shupyk National Medical Academy
of postgraduate education,
Str. Dorohozhytska, 9,
04112, Kyiv, Ukraine,
Tel./fax +38 (044) 205 49 67
E-mail: mozsago@gmail.com

Інформація про авторів

Салманов А.Г. – д.мед.н., професор,
завідувач кафедри мікробіології, епідеміології
та інфекційного контролю Національної медичної
академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
E-mail: mozsago@gmail.com

About the authors

Aidyn Salmanov – MD. Professor, Chair of the
Department of Microbiology, Epidemiology and
Infection Control of Shupyk National Medical
Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
E-mail: mozsago@gmail.com

Вернер О.М. – кандидат медичних наук,
доцент кафедри мікробіології, епідеміології та
інфекційного контролю Національної медичної
академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
м. Київ, Україна
E-mail: moz.sag@bigmir.net

Olga Verner – MD, PhD, Associate Professor
of the Department of Microbiology, Epidemiology
and Infection Control of Shupyk National Medical
Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
E-mail: moz.sag@bigmir.net

Слепова Л.Ф. – головний лікар ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології Національної
медичної академії наук України», Київ, Україна
E-mail: ipag@ukr.net

Liubov Slepova – Chief Physician of the Institute of
Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS
of Ukraine, Kyiv, Ukraine
E-mail: ipag@ukr.net

Стаття надійшла 10.11.2018 р.
Прийнято до друку 29.11.2018 р.

Received 10.11.2018
Accepted 29.11.2018