

УДК 616.24-002-002-08

**ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
(обзор литературы)****О. Л. Палковский, Л. И. Новогран, И. О. Полонская****Гомельский государственный медицинский университет**

Микроорганизм *Acinetobacter baumannii* является частым возбудителем госпитальных инфекций, в первую очередь, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Проблема лечения таких инфекций заключается в чрезвычайно хорошей защите микроорганизма от действия antimicrobных средств. В представленной статье рассматриваются проблемы эпидемиологии и рациональной antimicrobной терапии инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, нозокомиальная инфекция, антибиотикорезистентность, рациональная антибактериальная терапия.

**PROBLEMS OF THERAPY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS CAUSED
BY *ACINETOBACTER BAUMANNII*
(literature review)****O. L. Palkovsky, L. I. Novogran, I. O. Polonskaya****Gomel State Medical University**

The microorganism *Acinetobacter baumannii* is a common cause of nosocomial infections, particularly in wards of resuscitation and intensive care. The problem of treatment for these infections is the extremely good resistance of the microorganism to antimicrobial agents. The present article deals with the problems of epidemiology and rational antimicrobial therapy for infections caused by *Acinetobacter baumannii*.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, rational antibiotic therapy.

Нозокомиальные инфекции являются одной из основных проблем любого современного стационара. Их развитие наблюдается примерно у 2 миллионов пациентов ежегодно как в США, так и в странах Западной Европы. По экспертной оценке специалистов, в Российской Федерации нозокомиальные инфекции переносят 2–2,5 млн пациентов в год [1–5]. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется 261–1500 случаев заболевания нозокомиальными инфекциями [6, 7], однако принимая во внимание данные зарубежных авторов, существует высокая вероятность того, что уровень заболеваемости нозокомиальными инфекциями в стране превышает указанные значения.

Acinetobacter baumannii вызывает 1–3 % всех нозокомиальных инфекций [8, 9] и 2–10 % инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, в Европе и США [10, 11]. В России *A. baumannii* является третьим по частоте (16,3 %) после *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций. Проблема инфекций, вызываемых *A. baumannii*, становится все более актуальной из-за высокой резистентности данных микроорганизмов к антибиотикам, что затрудняет подбор адекватного режима антибактериальной терапии [12, 13].

С начала эры антибиотиков и до 60-х годов XX в. примерно 65 % внутрибольничных

инфекций имели стафилококковую природу. С появлением в арсенале врачей пенициллиназо-стабильных антибактериальных препаратов они отошли на второй план, уступив лидерство инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями [7, 8, 12].

В настоящее время, несмотря на несколько возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов как возбудителей нозокомиальных инфекций, штаммы грамотрицательных микроорганизмов со множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира [12, 13, 14]. По данным ряда авторов, их частота варьируется от 62 до 72 % всех нозокомиальных инфекций [10, 13, 14]. Наиболее актуальными возбудителями всех нозокомиальных инфекций (кроме ангиогенных) и сепсиса являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, к которым относятся *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [9, 10].

Наиболее клинически значимым видом рода *Acinetobacter* является *Acinetobacter baumannii* (геномовид 2), который вызывает 2–10 % грамотрицательных инфекций в Европе и США, до 1 % всех нозокомиальных инфекций [2, 3, 4].

Acinetobacter baumannii вызывает инфекционные заболевания у пациентов с тяжелой

основной патологией, на фоне угнетения функции иммунной системы. Данный микроорганизм чаще всего является причиной инфекций кровотока (сепсис, эндокардит естественных и искусственных клапанов), инфекций дыхательных путей (синусит, трахеобронхит, пневмония) и инфекций кожи и мягких тканей (включая некротизирующий фасциит, инфекции хирургической раны). Реже наблюдаются ассоциированные с *A. baumannii* инфекции мочевыводящих путей, инфекции нервной системы (менингит, вентрикулит, абсцесс мозга), интраабдоминальные инфекции (абсцессы различной локализации).

Можно выделить следующие особенности микроорганизмов рода *Acinetobacter*:

- высокая резистентность к различным классам антимикробных препаратов;
- наличие межклеточной сигнальной системы «quorum sensing», обеспечивающей бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции;
- способность к формированию биопленки, обеспечивающей повышение устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам и факторам защиты макроорганизма.

Отдельные признаки способствуют повышению вирулентности *Acinetobacter spp.* К ним относятся:

- формирование капсулы;
- способность к адгезии на клетках эпителия за счет имеющейся фимбрии и/или капсульного полисахарида;
- продукция ферментов, разрушающих липиды тканей;
- потенциальная токсичность липополисахаридного компонента клеточной стенки и присутствие липида А;
- наличие токсина, вызывающего гибель и разрушение лейкоцитов.

Acinetobacter baumannii способны колонизировать обычно стерильные объекты, выживать как в сухих, так и во влажных условиях госпитальной среды [14]. Колонизации обычно подвергаются предметы, окружающие больного (перья в подушках, матрацы, постельное белье, занавески, кровати, прикроватные столики и тумбочки, кислородные и водопроводные краны, вода, используемая в аппаратах ИВЛ или для назогастрального введения), а также используемые для ухода за ним, контроля его состояния, осуществления лечебных манипуляций. Среди предметов, используемых для ухода и осуществления лечебных манипуляций *A. baumannii* выделяется из аппаратов искусственной вентиляции легких и механических отсосов, также могут колонизироваться объекты, связанные с внутрисосудистым доступом (инфузоматы, измерители давления, системы для длительной гемофильтрации, сосудистые катетеры). Среди остального

оборудования колонизации могут подвергаться каталки для транспортировки больных, медицинские перчатки, халаты, манжеты тонометров, пикфлоуметры, пульсоксиметры, клинки ларингоскопов, система вентиляции и кондиционирования воздуха. Благодаря способности существовать во влажной среде *A. baumannii* контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые дезинфектанты (фурацилин). Предметы госпитальной среды, часто контактирующие с руками персонала (дверные ручки, клавиатуры компьютеров, истории болезни, столы на медицинских постах, раковины и даже уборочный инвентарь), покрытие пола также служат дополнительным резервуаром *A. baumannii* [11, 14].

Факторы риска:

- возраст старше 65 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования и заболевания крови, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, первичные иммунодефицитные состояния);
- использование инвазивных методов лечения и мониторинга (ИВЛ более 3-х дней; трахеостомия; катетеризация мочевого пузыря, центральной вены, артерии более 3-х дней; ингаляционное введение лекарственных препаратов; введение назогастрального зонда; оперативное вмешательство);
- нахождение в стационаре более 15 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней;
- одновременное или предшествующее нахождение в палате пациента, инфицированного или колонизированного *A. baumannii*;
- предшествующее использование глюкокортикостероидов и (или) цитостатических препаратов в течение 3-х дней и более;
- предшествующая антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов;
- предшествующее развитию инфекции выделение *A. baumannii* из того же локуса, которое было расценено как колонизация [1, 4, 5].

Механизмы резистентности *A. Baumannii*

Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибиотикорезистентности можно подразделить на несколько групп:

1. *Модификация мишени действия антибактериальных средств.* Структура мишеней действия подвержена изменчивости в результате спонтанных мутаций в кодирующих их генах или иных генетических событий. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с антибактериальным средством.

2. *Инактивация антибактериального средства.* Механизмы инактивации (ферментатив-

ного разрушения или модификации) существовали у бактерий, продуцирующих антибиотики, задолго до начала использования этих веществ в качестве медицинских препаратов. Скорее всего, они выполняли функции защиты бактерии-продуцента от собственного антибиотика. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней у человека. В отличие от антибиотиков (веществ природного происхождения) химиотерапевтические препараты микробной клеткой, как правило, не инактивируются. Для *Acinetobacter* типична продукция всех типов ферментов, инактивирующих аминокликозиды: ацетилтрансфераз, аденилилтрансфераз, фосфотрансфераз.

3. *Активное выведение антибактериального средства из микробной клетки (эффлюкс)*. Известны, как минимум, 4 больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и антибактериальных средств) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к антибактериальному средству. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки*. Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, которые обладают внешней мембраной и является наименее специфичным в отношении антибактериальных средств разных групп. Транспорт гидрофильных средств внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. Эффективность транспорта (как и эффективность эффлюкса) определяет уровень природной чувствительности бактерий к антибактериальным средствам. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени*. Защита мишени относится к наименее изученным механизмам резистентности. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание антибактериальных средств с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с антибиотиком, а с мишенью действия и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов.

Для ацинетобактера наиболее значимы механизмы резистентности, связанные с выработкой β-лактамаз.

Таблица 1 — β-лактамазы *Acinetobacter spp.*

Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколения. Не чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.

Благодаря такому разнообразию средств защиты, *Acinetobacter* является весьма проблемным противником для антимикробной терапии. Тенденции развития постиндустриального общества с его глобализацией превращают проблему появления полирезистентных штаммов в общемировую проблему, так как выявление подобного штамма автоматически означает (если не проводились противоэпидемические мероприятия по типу практически войсковых операций в Китае по противодействию распространения атипичной вирусной пневмонии),

что появление подобных штаммов в других странах и регионах, это лишь вопрос времени.

Для Республики Беларусь наиболее значимо появление карбапенем-устойчивых штаммов *Acinetobacter baumannii*. Устойчивость к карбапенемам достигается продукцией карбапенем-гидролизующих β-лактамаз класса D (OXA-23, OXA-40, OXA-58), а также метало-β-лактамаз (VIM- и IMP-лактамазы) [2, 3, 6, 7].

Резистентность *Acinetobacter* определялась в ходе ряда крупных международных (MYSTIC), российских (РЕВАНШ, РЕЗОПТ, NPRS-3) го-

сударственных, а также индивидуальных исследований. К сожалению, подобные исследования в Беларуси проводились только в ряде клиник Минска и Могилев. Согласно результатам таких исследований выявляется всё возрастающая роль *Acinetobacter* в качестве возбудителя нозокомиальных инфекций (особенно проблемным в отделениях реанимации и интенсивной терапии и хирургического профиля): от единичных случаев в 70–80-х гг прошлого века до 10–15 % всех нозокомиальных инфекций в настоящее время [10].

Все эти исследования показывают значительную устойчивость *Acinetobacter baumannii* практически ко всем цефалоспорином в том числе III и IV поколений (цефтазидим и цефепим) и пенициллинам, в том числе и защищенным (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат). Аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) с течением времени, особенно в регионах России также утрачивают свою эффективность при ацинетобактерной инфекции. Так, в ходе исследования NPRS в различных регионах России было зафиксировано увеличение резистентности к ципрофлоксацину в 2 раза, к амикацину — в 7 раз, а также отмечено появление имипенем-резистентных штаммов. Природная резистентность у *Acinetobacter baumannii* имеется к цефалоспорином I и II поколения, природным пенициллинам и аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, фосфомицину, эртапенему [8, 11, 13, 14].

Принципы терапии

В случае определения чувствительности только к одному из карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) нельзя переносить эти результаты на другой карбапенем. Различные представители карбапенемов в неодинаковой степени подвержены действию механизмов резистентности. *A. baumannii*, резистентный к меропенему, может сохранять чувствительность к имипенему и (или) дорипенему и наоборот.

Так как в мировой практике единичны случаи нечувствительности к полимиксинам, то при получении информации от микробиологической лаборатории о резистентности штамма к коли-стиметату (полимиксин Е), необходимо с осторожностью относиться к такому результату и повторно определить чувствительность с параллельным тестированием контрольных штаммов.

В отношении аминогликозидов оценка антибиотикограммы крайне затруднительна ввиду большого количества аминогликозид-модифицирующих ферментов. Данные по одному из аминогликозидов не переносятся на другие.

Большинство клинических штаммов *A. baumannii* резистентно к фторхинолонам и хлорамфениколу, поэтому необходимо с осторожностью подходить к выбору данных препаратов в качестве

этиотропных для лечения ацинетобактер-ассоциированных инфекций, даже получив положительные результаты определения чувствительности к данным антибиотикам.

Необходимо помнить, что *A. baumannii* обладают **природной резистентностью** к цефалоспорином I и II поколения, природным пенициллинам и аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, фосфомицину, эртапенему.

Выбор конкретного антимикробного препарата, который может быть использован для эмпирической терапии *A. baumannii*-ассоциированных инфекций, должен основываться на локальных данных отделения или организации здравоохранения, где развилась нозокомиальная инфекция.

В качестве эмпирической терапии *A. baumannii*-ассоциированной инфекции должны рассматриваться имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем, цефоперазон/сульбактам.

Достаточно часты клинические ситуации полимикробных ассоциаций *A. baumannii* с синегнойной инфекцией, поэтому оптимальна комбинация вышеперечисленных антимикробных средств с амикацином (не с гентамицином!) или фторхинолонами с антисинегнойной активностью (при наличии чувствительности).

Комбинация карбапенема с сульбактамсодержащим средством (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам) с одной стороны кажется нерациональной (комбинирование двух β-лактамных средств с одинаковым механизмом действия), но с другой — ампициллин или цефоперазон практически не играют никакой терапевтической роли, а другой возможности использования вещества сульбактам с собственной антиацинетобактерной активностью в нашей стране нет.

При подозрении на полирезистентный штамм для повышения эффективности антибактериальной терапии возможно пролонгированное внутривенное введение (в течение 3–4 ч) бета-лактамных антибиотиков (разрешено инструкцией для меропенема и дорипенема) [15].

Имеющиеся проблемы в терапии

Причинами неэффективности антибактериальной терапии могут быть:

- несанированный очаг инфекции;
- тяжесть состояния больного (АРАСНЕ II > 25);
- высокая антибиотикорезистентность возбудителей ГП;
- персистенция проблемных возбудителей (*P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter spp.*);
- микроорганизмы «вне спектра» действия эмпирической терапии (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Legionella spp.*);
- развитие суперинфекции (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы, *C. difficile*);
- неадекватный выбор препарата;
- позднее начало адекватной антибактериальной терапии;

- несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, разовая доза, интервал введения);

- низкие дозы и концентрация в плазме и тканях;

- к сожалению, подававший большие надежды, антибиотик из класса глицилциклинов — Тигециклин (Тигацил®) не может являться реальной альтернативой при нозокомиальных ацинетобактерных пневмониях (повышение риска смертельного исхода);

- антибиотик, являющийся единственно эффективным при карбапенемоустойчивости — Коллистиметат натрия в стране не зарегистрирован;

- у практического врача отсутствует возможность получения информации о **терапевтической эквивалентности** имеющихся на фармацевтическом рынке страны генериков и оригинальных средств. Такая ситуация может приводить к потере времени при использовании малоэффективного генерика и ухудшению клинической ситуации.

Заключение

Эффективная антибактериальная терапия нозокомиальной ацинетобактерной инфекции возможна при следующих условиях: эффективной работе микробиологической лаборатории стационара, использовании локальных протоколов антибактериальной терапии (по результатам исследования антибиотикорезистентности), активном привлечении клинического фармаколога, использовании реально эффективных антибактериальных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горбич, Ю. Л. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике / Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов, О. И. Кречикова // Медицинские новости. — 2011. — № 5. — С. 31–39.
2. Тапальский, Д. В. Карбапенемрезистентные штаммы синегнойной палочки — продуценты металло-β-лактамаз: распространение в различных регионах Беларуси / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, Н. Н. Левшина // Современные проблемы инфекционной пато-

логии человека: сб. науч. тр. / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. — Минск, 2010. — Вып. 3. — С. 658–662.

3. Шевченко, О. В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О. В. Шевченко, М. В. Эйдельштейн, М. Н. Степанова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 211–218.

4. Antimicrobial, resistance: revisiting the «tragedy of the commons» // Bulletin of the World Health Organization. — 2010. — Vol. 88. — P. 805–806.

5. Сидоренко, С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263–306.

6. Решедько, Г. К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г. К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 111–125.

7. Sinha, M. Mechanisms of resistance to carbapenems in meropenem-resistant *Acinetobacter* isolates from clinical samples / M. Sinha, H. Srinivasa // Indian. J. Med. Microbiol. — 2007. — № 25(2). — P. 121–125.

8. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and the U.S. using a new MLST scheme / H. Wisplinghoff [et al.] // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract C2-1428. — P. 126.

9. Abbo, S. Impact of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) on patients clinical outcomes / S. Abbo, Y. Navon-Venezia, Y. Carmeli // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract K-1302. — P. 336.

10. Turner, P. J. MYSTIC Study Group (Europe) The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000 / P. J. Turner, J. M. Greenhalgh // Clinical Microbiology & Infection. — 2003. — № 9. — P. 563.

11. Принципы диагностики и лечения *A. baumannii*-ассоциированных инфекций инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 08.04.2011. — Минск, 2011. — С. 26.

12. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторзащищенного цефалоспорины III поколения цефоперазона/сульбактама / Н. В. Белобородова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — № 50. — С. 33–41.

13. Suwangool, P. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazone/sulbactam / P. Suwangool, S. Leelasupasri, C. Chuchotaworn // J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. — 1999. — № 16. — P. 60–68.

14. Munoz-Price, L. S. *Acinetobacter* Infection. / L. S. Munoz-Price, R. A. Weinstein // M.D.N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 1271–1281.

15. Mattoes, H. M. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem / H. M. Mattoes, J. L. Kuti, G. L. Drusano // Clin Ther. — 2004. — № 26 (8). — P. 1187–1198.

Поступила 19.02.2014

УДК 577.2:575:61

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Фундаментальная медицина применяет многие биологические закономерности, и в последнее время в медицинских исследованиях, активно используется молекулярно-филогенетический анализ, позволяющий установить родственные связи между различными организмами и сделать выводы об их эволюции на основании изучения изменений в структуре ДНК, РНК и белков. Полученные данные могут быть использованы при изучении этиологии, патогенеза, для диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

Ключевые слова: филогенез, филогенетика, молекулярная биология, молекулярная филогенетика, филогенетическое дерево, медицина, заболевания.

PHYLOGENETIC ASPECTS OF MOLECULAR BIOLOGY IN MEDICINE (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

Fundamental medicine uses a plenty of biological patterns and molecular phylogenetic analysis is currently used in medical research, which makes it possible to establish relations among various organisms and draw conclu-