

В. А. Горбунов<sup>1</sup>, Л. П. Титов<sup>2</sup>

## СИНЕГНОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ, ПРОФИЛАКТИКА)

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии

---

*В последнее время имеется тенденция к увеличению удельного веса штаммов P. aeruginosa на фоне других возбудителей гнойно-септических инфекций. Синегнойная палочка – один из основных возбудителей внутрибольничных инфекций, характеризуется высокой частотой природной и приобретенной резистентности к антимикробным препаратам. В статье отражены современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике, терапии и профилактике синегнойной инфекции.*

---

**М**икроорганизмы рода *Pseudomonas*, который включает в себя более ста видов бактерий, отно-

сятся к группе неферментирующих (глюкозу) грамотрицательных бактерий. Они являются свободноживущими бак-

териями, чрезвычайно распространенными в окружающей среде, используемыми в качестве источника энергии почти все природные органические соединения [2, 5].

*Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) – один из основных возбудителей гнойно-септических инфекций (ГСИ), особенно в условиях стационара. История изучения этого микроорганизма началась в 1862 г., с описания А. Люке раневой инфекции с характерным сине-зелёным окрашиванием повязок. В чистой культуре *P. aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus* Gessard) был выделен в 1882 г. и описан Жессаром в монографии, а вспышка госпитальной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, впервые зарегистрирована в 1897 г. [2, 4, 5].

Еще 50 лет назад, *P. aeruginosa* редко рассматривался как реальный возбудитель заболеваний и только в 1970-х гг. он был признан возбудителем как местных, так и генерализованных форм ГСИ. В настоящее время это один из основных возбудителей нозокомиальных инфекций (НИ) [1, 8, 39].

**Эпидемиология.** Актуальность синегнойной инфекции обусловлена универсальной патогенностью возбудителя (млекопитающие, морские животные, рыбы, растения) [5]. Наибольшее количество случаев исследований синегнойной инфекции выполнено на материале онкологических центров, ожоговых, хирургических стационаров, отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) [14, 16, 30].

*P. aeruginosa* распространен повсеместно. Существенное значение в циркуляции возбудителя имеет вода, в которой он может выживать до года (при 37°C). Это относится и к многим растворам, применяемым в медицине (например, жидкость для хранения контактных линз) [5]. Иногда входит в состав нормальной микрофлоры (кожа паха, подмышечной области, ушей, носа, глотки, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)). Некоторыми исследователями [5] сообщается о транзитном (до 6%) или нормальном постоянном носительстве синегнойной палочки в 7-25% случаев, в связи с чем, дискутировался вопрос о способе заражения (экзогенный или аутоинфицирование). С использованием методов генотипирования штаммов *P. aeruginosa* установлено, что более чем в 50% случаев колонизация возбудителем больных связана с перекрестным переносом его из экзогенных источников, а другая часть приходилась на проникновение бактерий из эндогенных источников [8, 23].

Резервуары возбудителя в стационаре включают дыхательное оборудование, рабочие растворы антисептиков и дезинфектантов, мыло, санитарно-техническое оборудование [5, 38]. Кроме того, респираторный тракт пациентов при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ЖКТ-при противоопухолевой химиотерапии, слизистые и кожа у принимающих антибиотики широкого спектра, могут быть колонизированы *P. aeruginosa* в 50 % случаев. Руки персонала служат фактором передачи возбудителя [23].

*P. aeruginosa* выступает главным возбудителем [1, 5, 23]:

- пневмоний у пациентов на ИВЛ и пациентов с нейтропенией; муковисцидоза;
- бактериемии у пациентов с нейтропенией и ВИЧ-инфекцией (CD4 < 50 клеток/мкл);
- эндокардита при внутривенном введении пациентам лекарств и при протезировании клапанов;
- наружного отита у пациентов с сахарным диабетом;

• нозокомиального менингита и абсцесса мозга после нейрохирургических операций и переломов основания черепа;

• эндофтальмита после проникающих ранений глаз, офтальмологических операций и при загрязнении контактных линз;

• остеомиелита при гематогенном распространении, травмах и протезировании суставов;

• ГСИ мягких тканей после операций, ожогов.

**Свойства возбудителя.** *P. aeruginosa* – грамотрицательные палочки, подвижные, имеют 1-2 полярных жгутика, в мазке располагаются одиночно, попарно, короткими цепочками, синтезируют крахмалоподобное вещество типа внеклеточной слизи, более вирулентные штаммы синтезируют повышенное его количество. Он хорошо растет на простых питательных средах в широком диапазоне температур (4-42°C), имеет ограниченную потребность в питательных веществах, гемоорганотроф, строгий аэроб с выраженной протеолитической и низкой сахаролитической активностью. Продуцирует бактериоцины – пиоцины. Характерным является пигментообразование. Наиболее часто встречаются: пиоцианин (окрашивает среду, отделяемое ран в сине-зелёный цвет), и флюоресцин (флюоресцирует при УФ-облучении). Некоторые штаммы могут синтезировать и другие пигменты, а также встречаются атипичные непигментированные штаммы. Имеет соматический – O, жгутиковый – H, у мукоидных штаммов – капсульный – K антигены [4, 5, 8].

**Факторы патогенности.** В отличие от подавляющего большинства представителей своего рода синегнойная палочка обладает многочисленными факторами вирулентности. Патогенное действие обусловлено образованием экзотоксинов-экзотоксина А (вызывает нарушение организации матрицы белкового синтеза), экзознзима S (вызывает глубокие патологические процессы в лёгких), цитотоксина-вызывает нейтропению и цитоллиз других клеток, а также гемолизинов, фосфолипазы, и высвобождением эндотоксина после гибели клеток. Среди продуктов жизнедеятельности имеют значение энтеротоксический фактор (возможно, ответственный за развитие диарейного синдрома), фактор проницаемости, нейраминидаза, протеолитические ферменты (протеазы, коллагеназа) [5, 9].

*P. aeruginosa* обладает способностью к неспецифической адгезии на имплантируемых устройствах (катетеры, эндотрахеальные трубки и др.). Наряду с этим присутствует и механизм специфической адгезии: молекулы, входящие в состав плазменных белков, являются адгезинами для микроорганизмов. Большинство штаммов обладает поверхностными ворсинками, обеспечивающими адгезию к эпителию. Взаимодействие с клетками реализуется через рецепторы, определенную роль играет вырабатываемая слизь. Прикрепление стимулирует дефицит фибронектина, наблюдаемый при муковисцидозе и других хронических заболеваниях лёгких. Адгезия возрастает при нарушениях мукоцилиарного транспорта, развивающегося у подавляющего большинства пациентов ОИТР в послеоперационном или посттравматическом периодах, при острой сердечной и дыхательной недостаточности, дегидратации и в случаях проведения ИВЛ [3, 23]. В дальнейшем микроколонии бактерий объединяются в сплошную биопленку, которая представляет собой несколько слоев

микробных клеток, покрытых общим гликокаликсом (полимер полисахаридной природы). Непосредственно формирование биопленки на поверхности эндотрахеальной трубки или венозного катетера не вызывает каких-либо повреждений макроорганизма. Подавляющее большинство клеток находится в состоянии покоя и поэтому характеризуется крайне низкой чувствительностью к воздействию антибиотиков. Однако периодически возникающие очаги спонтанного размножения бактерий служат источником выделения в окружающую среду свободных микробных клеток. Прежде всего, данный процесс лежит в основе катетер-ассоциированных инфекций [8, 23]. В качестве факторов риска колонизации пациентов *P. aeruginosa* в стационаре выступают возраст больных, пребывание в ОИТР другого лечебно-профилактического учреждения, предшествующая госпитализация с антибиотикотерапией в сроке до 12 мес., число антибиотиков, получаемых до поступления, при этом наиболее значимыми являются цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны и имипенем [23, 31].

Патогенность синегнойной палочки детерминирована способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. Распространение по внеклеточным пространствам обеспечивают внеклеточно секретируемые белки, обладающие ферментативной активностью (протеазы, эластаза, липаза). Все перечисленные факторы действуют в ближайшем окружении микробной клетки и не оказывают системного эффекта на организм хозяина. Фосфолипаза С помимо описанных выше эффектов вызывает лизис эукариотических клеток в результате образования пор в цитоплазматической мембране клеток макроорганизма [5, 9]. Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза С. Большинство из них инициирует секрецию ключевого провоспалительного медиатора – фактора некроза опухолей, а фосфолипаза способствует либерации IL-1, IL-6, интерферона-гамма из моноцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов. У *P. aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, описана система экскреции III типа (так называемый «молекулярный шприц»), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки, непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся экзотоксины (ExoS; ExoT; ExoY; ExoU) и протеины (PerV; PerB; PerD) [26]. Непосредственные внутриклеточные эффекты под действием экзотоксинов заключаются в ингибировании синтеза ДНК, стимуляции апоптоза, изменении клеточной формы. Экспериментально доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением у больных системного артериального давления и развитием септического шока. Это подтверждается результатами клинических исследований, демонстрирующих более высокую летальность при синегнойной инфекции, вызванной штаммами, имеющими данную секреторную систему [26].

На экспрессию факторов вирулентности оказывают также влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий,

а также плотность популяции последних [3, 8].

Важным свойством *P. aeruginosa* является наличие у них межклеточной сигнальной системы (продукция внеклеточных сигнальных молекул) «чувство кворума» «quorum sensing» — механизма, который регулирует плотность клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки, структура и физиологические свойства которой обеспечивают повышение устойчивости к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и влиянию со стороны иммунной системы и других факторов макроорганизма [3, 8].

Центральными компонентами межклеточных взаимодействий служат las-и rhl-системы quorum sensing, активирующие экспрессию генов в зависимости от плотности клеток бактерий. Каждая система представлена двумя генами: один кодирует фермент, при помощи которого синтезируется специфический аутоиндуктор-ацилированный гомосеринлактон, а второй кодирует активатор транскрипции, с которым связывается соответствующий аутоиндуктор (lasR/rhIR). Аутоиндуктором систем las и rhl является N-(3-оксодеканонил)-L-гомосеринлактон (3-оксо-C12-HSL), для экспорта которого из клетки служит специальная система, получившая название MexEF-OprN-помпа и N-бутирил-L-гомосеринлактон (C4-HSL), соответственно [3].

Система las контролирует экспрессию генов, кодирующих такие факторы вирулентности, как эластазы A, B, а также щелочную протеазу; система rhl-ферменты биосинтеза рамнолипидов, пиоцианина. Недавно была обнаружена третья сигнальная молекула, принимающая участие в реакциях кворум-сенсинга у *P. aeruginosa* — 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон (PQS). Эта сигнальная молекула может контролировать уровень экспрессии las B, кодирующего эластазу Las B, а также уровень экспрессии rhII, кодирующего синтазу C4-HSL [3].

**Патогенез поражений.** Несмотря на наличие большого количества факторов вирулентности, синегнойная инфекция редко наблюдается у лиц с нормальной резистентностью и неповрежденными анатомическими барьерами. Возбудитель – типичный внеклеточный паразит, размножение которого прямо обусловлено способностью противостоять действию факторов резистентности. Основную роль в патогенезе поражений микробом играют токсины возбудителя.

Факторы риска неблагоприятного исхода при синегнойной бактериемии: септический шок, коагулопатия потребления, температура тела более 39°C, быстрая декомпенсация по одному из сопутствующих заболеваний, неадекватная антибиотикотерапия, госпитализация в ОИТР, легкие-как источник бактериемии, возраст старше 60 лет [14, 23, 31].

В качестве факторов риска инфекций, вызываемых синегнойной палочкой в ОИТР, выступают: длительность использования инвазивных методов лечения и диагностики (ИВЛ, длительная катетеризация мочевого пузыря, катетеризация центральных вен), срок нахождения в ОИТР, продолжительность антибактериальной терапии [23, 31].

**Лабораторная диагностика.** Заподозрить синегнойную инфекцию позволяет характерное окрашивание от-

Таблица 1

Характеристики методов типирования *P. aeruginosa*

Метод типирования	Доля типлируемых штаммов	Воспроизводимость	Разрешающая сила	Легкость	
				интерпретации	выполнения
<b>Фенотипические:</b>					
Биотипирование	Все	2	2	5	5
Резистентипирование	Все	3	2	5	5
Серотипирование	Большинство	4	3	4	3
Фаготипирование	Большинство	3	3	3	2
Пиоцитипирование	Большинство	4	3	3	3
Иммуноблоттинг	Все	4	4	3	4
МЭЭ (мультилокусный энзимэлектрофорез)	Все	5	4	5	4
<b>Генотипические:</b>					
Плазмидный анализ	Большинство	4	4	4	5
Рестриционный анализ хромосомной ДНК	Все	4	4	2	5
Риботипирование	Все	5	3	4	4
Пульс-электрофорез	Все	5	5	5	4
пДРФ-ПЦР	Все	5	4	5	4
ПП-ПЦР	Все	4	4	3	4
Секвенирование (анализ нуклеотидной последовательности)	Все	5	5	5	3

Примечание: «2» – плохо, «3» – удовлетворительно, «4» – хорошо, «5» – отлично.

деляемого ран, перевязочного материала в сине-зелёный цвет. Для выделения и идентификации возбудителя используют культуральный метод. Забор материала следует производить до начала антибактериальной терапии. Предпочтительно использовать селективные среды, содержащие цетилтриметиламмоний бромид или 2,4,4-трихлоро-2-гидроксифеноловый эфир, а также различные антисептики (N-цетилпиридиния хлорид) и антибиотики [5]. При росте на плотных средах колонии дают характерный феномен радужного лизиса, развивающийся спонтанно, при образовании пигмента некоторые среды окрашиваются в зелёный цвет. На жидких средах наблюдается рост в виде поверхностной пленки, со временем образуется помутнение, распространяющееся сверху вниз. Для идентификации чаще используется биохимический метод.

**Эпидемиологическое типирование.** С целью установления источника и механизмов передачи *P. aeruginosa* и резервуаров в стационаре необходимо проводить типирование выделенных штаммов. Однако не всегда возможно объективно и полно решить те или иные задачи исследования НИ [7]. Для типирования штаммов *P. aeruginosa* широко используют фено- и генотипические методы (табл.1). По большинству показателей первые значитель-

но уступают вторым [17, 22]. Возможности фенотипических методов ограничены в связи с вероятностью изменения экспрессии соответствующих генов бактерий спонтанно или под действием факторов среды.

Проблемы, связанные с недостатками фенотипических методов типирования, стимулировали развитие методов типирования, основанных на исследовании структуры ДНК. Предназначенные первоначально только для научных исследований, в настоящее время генотипические методы начинают занимать доминирующее место в решении различных проблем медицинской микробиологии и эпидемиологии [7, 38].

**Механизмы антибиотикорезистентности.** Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, плохо поддаются терапии в связи с её множественной резистентностью к антибиотикам, передаваемой R-плазмидами. Механизмы резистентности: блокада транспорта препарата к внутриклеточной мишени (анатомические особенности поверхностных структур) и инактивация ферментами (β-лактамазы инактивируют пенициллины, цефалоспорины; металло-β-лактамазы-карбапенемы; ацетилтрансфераза и нуклеотидаза инактивируют аминогликозиды) [11, 19, 25, 28, 34]. Наиболее значимым механизмом, обеспечивающим полирезистентность у *P. aeruginosa*, являются мембранные системы активного выброса (эффлюкса). Среди них наиболее изучены MexAB-OprM, MexCDOprJ, MexEF-OprN и MexXY; аналогичные системы описаны у *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia pseudomallei* [10, 29, 35, 36].

**Характеристика антибиотикорезистентности.** *P. aeruginosa* характеризуется природной резистентностью ко многим антибактериальным препаратам. Частота приобретенной устойчивости варьирует в зависимости от региона (табл. 2). Широко применяемые антибиотики с антисинегнойной активностью включают аминогликозиды, уреидопенициллины, цефтазидим, цефепим, азтреонам, карбапенемы, фторхинолоны и полимиксины [24]. С увеличением объемов использования антибиотиков растут уровни резистентности бактерий к ним [12, 13, 20, 21, 27]. Вместе с тем, нет ни каких свидетельств о появлении в ближайшее время более новых препаратов, эффективных в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Таблица 2

Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*

Антибиотик	Удельный вес устойчивых штаммов <i>P. aeruginosa</i> (%):					
	Бельгия, 1999, [39]	США, 2002, [30]	США, 2002, [31]	США, 2002, [32]	Россия, 1999, [6]	Беларусь, 2004, (данные автора)
	n=716	n=951	n=305	n=321	-	n=61
Пиперациллин/тазобактам	17,5	10	6,3	8,4	29,7	32,8
Цефтазидим	28,5	19	6,0	9,7	11,2	26,2
Цефепим	29,5	25	7,7	5,3	-	22,9
Меропенем	9,5	-	-	4,4	-	16,4
Имипенем	-	23	6,5	7,5	18,8	-
Гентамицин	23,5	32	6,9	8,4	61,3	77,1
Амикацин	10,5	10	-	-	6,7	24,6
Ципрофлоксацин	24	32	20,0	22,7	28,9	75,4

Примечание. «-»-нет данных.

Рациональная антибиотикотерапия синегнойной инфекции. При лечении синегнойной (как и других) ин-

Таблица 3

## Антимикробная терапия синегнойной инфекции

Препараты выбора		Альтернативные препараты
монотерапия	комбинации	
Цефтазидим,	Цефтазидим + аминогликозиды	Антисинегнойные пенициллины (пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, азлоциллин); Азтреонам; Карбапенемы + аминогликозиды
Цефепим,	Цефепим + аминогликозиды	
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин + аминогликозиды	

В отношении режима дозирования антибактериальных препаратов и длительности антибиотикотерапии синегнойной инфекции не существует однозначных рекомендаций и конкретных сроков. Процесс полной элиминации бактерий из очага

фекции следует различать этиотропную и эмпирическую терапию. Этиотропная терапия зависит от фенотипа антибиотикорезистентности возбудителей и ряда других факторов. Выбор препаратов для эмпирической терапии (табл. 3) представляется трудной задачей, так как зависит от структуры антибиотикорезистентности в конкретном лечебном учреждении, а также от наличия сопутствующих заболеваний, моно-или полимикробной этиологии инфекции и ее локализации [6].

При назначении антисинегнойного антибиотика необходимо учитывать следующие факторы:

1. Локальная структура антибиотикорезистентности.
2. Источник инфекции (госпитальный или внегоспитальный).
3. Наличие факторов риска (нейтропения, ИВЛ и др.).
4. Тяжесть состояния, локализация инфекционного очага, предшествующая антибиотикотерапия, возможность ликвидации основной патологии.

5. Фармакодинамические характеристики и адекватность комбинации препаратов.

6. Учет политики применения антибиотиков в конкретном стационаре (ротация, ограничение применения некоторых антибиотиков и др.).

При отсутствии локальных данных по уровням резистентности необходимо ориентироваться на результаты отечественных многоцентровых исследований. В дальнейшем, в случае получения надежных лабораторных данных о чувствительности возбудителя к цефтазидиму, цефепиму или ципрофлоксацину и наличии явных позитивных изменений в состоянии пациента, может быть избран режим деэскалации. Основными аргументами в пользу деэскалационного режима терапии служат отсутствие доказательств преимущества полного курса назначения карбапенемов перед цефтазидимом, цефепимом или ципрофлоксацином в комбинации с амикацином с точки зрения выживаемости микроорганизма при синегнойной инфекции, снижение селективного давления и экономия материальных средств.

При наличии репрезентативных локальных данных [33], свидетельствующих о низком уровне резистентности (менее 10 – 15%) *P. aeruginosa* к имипенему или цефалоспориновым антисинегнойным препаратам, целесообразно начинать стартовую эмпирическую терапию с этих антибиотиков. При отсутствии бактериемии следует обратить внимание на более дешевые препараты – цефтазидим, цефепим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам.

Следует помнить, что полученные в Республике Беларусь данные, не позволяют рекомендовать для эмпирической антибиотикотерапии пенициллины, гентамицин и ципрофлоксацин. Их назначение должно осуществляться только на основании результатов антибиотикограммы возбудителя.

только с помощью антибиотиков трудно осуществим. Антибиотики в состоянии лишь снизить концентрацию клеток бактерий до определенного уровня вне зависимости от длительности терапии, т.к. со временем эффективность их воздействия падает. Без совместного воздействия механизмов антиинфекционной защиты макроорганизма полная элиминация практически недостижима.

В некоторых стационарах с высокой распространенностью полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* прибегают к безуспешному использованию старых антибиотиков (напр., полимиксины) или антисептиков. Для преодоления их фармакокинетических неудобств и токсичности предлагается их местное (аэрозольное, внутрисполостное, орошение ран) применение [37].

**Профилактика.** Возбудитель устойчив к действию некоторых антисептиков и дезинфектантов, может сохраняться в растворах фурацилина, чувствителен к высушиванию, хлорсодержащим веществам, высоким температурам. Терапевтические синегнойные бактериофаги (производства Российской Федерации) лизируют около 20 % штаммов *P. aeruginosa*, циркулирующих в Республике Беларусь.

Создана вакцина *Aerugen*, предназначенная для профилактики инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, разработанная фирмами *Berna Biotech* и *Orphan Europe* для применения у пациентов с муковисцидозом.

Основным в профилактике внутрибольничной синегнойной инфекции остается соблюдение правил асептики и антисептики.

## Литература

1. Бодман, К.-Ф., Лоренц Д., Бауэр Т.Т. и др. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.-2004.-Т.6, № 1. – С. 92-102.
2. Габричевский, Г. Медицинская бактериология. // Изд. К. Л. Риккера, С.-Петербург, 1907. – 495 с.
3. Грузина, В. Д. Коммуникативные сигналы бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 2003.-Т.48, № 10. – С. 32-39.
4. Kolle, W. и Hetsch H. Экспериментальная бактериология и инфекционные болезни. // Издание журн. «Практическая Медицина», С.-Петербург, 1908. – 536 с.
5. Мороз, А. Ф., Анциферова Н. Г., Баскакова Н. В. и др. Синегнойная инфекция. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. // М.: Боргес, 2002 – 384 с.
7. Шагинян, И.А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.-2000. – Т. 2, № 3. – С. 82-95.
8. Шагинян, И. А., Чернуха М. Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. – 2005.-Т. 7, № 3. – С. 271-285.
9. Шмитт, К. К., Мейсик К. С., О'Бразн А. Д. Бактериальные токсины: друзья или враги? // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 4-15.
10. Bambeke, F. V., Glupczynski Y., Plesiat P. et al. Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future

of antimicrobial therapy // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. -№ 51. – P. 1055-1065.

11. Bert, F., Branger C. and Lambert-Zechovsky N. Identification of PSE and OXA  $\beta$ -lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* using PCR – restriction fragment length polymorphism // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – № 50. – P. 11-18.

12. Bonfiglio, G., Marchetti F. In vitro activity of ceftazidime, cefepime and imipenem on 1,005 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates either susceptible or resistant to beta-lactams // Chemotherapy.-2000.-№ 46, P. 229 – 34.

13. Bronzwaer, S., Cars O., Buchholz U. et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance // Emerging Infectious Diseases. – 2002.-№ 8.-P.278 – 82.

14. Bukholm, G., Tannaes T., Kjelsberg A. B. et al. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit // Infect. Control Hosp. Epidemiol.-2002. – № 23. – P. 441-446.

15. Chamot, E., El Amari E. B., Rohner P., van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia // Antimicrob. Agents Chemother.-2003. – V. 47. – R 2756-2764.

16. Cortes, P., Mariscal D., Valles J. et. al. Presence of polyclonal *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit: a 27-month prospective study on molecular epidemiology // Infect. Control Hosp. Epidemiol.-2001. – V. 22. – P. 720-723.

17. Deplano, A., Denis O., Poirel L., et. al. Molecular Characterization of an Epidemic Clone of Panantibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* // Journal of Clinical Microbiology. – 2005.-V. 43.-№ 3.-P. 1198-1204.

18. Dunne W. Michael Jr. Bacterial Adhesion: Seen Any Good Biofilms Lately? // Clinical Microbiology Reviews. – 2002.-V. 15.-№. 2. – P. 155-166.

19. Edwards, J. R., Betts M. J. Carbapenems: the pinnacle of the  $\beta$ -lactam antibiotics or room for improvement? // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2000.-№ 45. – P. 1-4.

20. Flam, R. K., Weaver M. K., Thornsberry C. et al. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002 // Antimicrob. Agents Chemother.-2004. – V. 48. – P. 2431-2436.

21. Fridkin, S. K., Gaynes R. P. Antimicrobial resistance in intensive care units // Clinics in Chest Medicine.-1999. – V. 20. – P. 303 – 16.

22. Gales, A. C., Jones R. N., Turnidge J. et al. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 // Clin. Infect. Dis.-2001. – V. 32. – P. 146-155.

23. Giamarellou, H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – V. 49. – P. 229-233.

24. Giamarellou, H., Antoniadou A. Antipseudomonal antibiotics // Medical Clinics of North America.-2001. – V. 85. – P. 19 – 42.

25. Gibb, A. R., Tribuddharat C., Moore R. A. et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla<sub>IMP</sub> allele, bla<sub>IMP</sub>-7 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.-2002. – V. 46. – P. 255 – 8.

26. Feltman, H., Schultert G., Khan S. et al. Prevalence of type III secretion genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* // Microbiology. – 2001. – Vol. 147. – P. 2659-2669.

27. Lepper, P. M., Grusa E., Reichl H. et al. Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – V. 46. – P. 2920 – 5.

28. Livermore, D. M., Winstanley T. G., Shannon K. P. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2001. – V. 48.-P.87-102.

29. Llanes, C., Hocquet D., Vogne C. et al. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously // Antimicrob. Agents Chemother.-2004. – V. 48. – P. 1797-1802.

30. Marilee, D., Obritsch D., Fish N. et al. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2004.-V. 48.-№ 12.-P. 4606-4610.

31. Micek, S. T., Lloyd A. E., Ritchie D. J. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2005.-V. 49.-№ 4.-P. 1306-1311.

32. Mutnick, A. H., Rhomberg P.R., Sader H. S. et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999 – 2001) // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – V. 53. – P. 290-296.

33. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2003). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically — Sixth Edition: Approved Standard M7-A6 // NCCLS, Villanova, PA, USA. – 2003. – 76 p.

34. Pagani, L., Mantengoli E., Migliavacca R. et al. Multifocal Detection of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing the PER-1 Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase in Northern Italy // Journal of Clinical Microbiology. – 2004.-V. 42.-№. 6.-P. 2523-2529.

35. Patzer, J., Toleman M. A., Deshpande Lalitagauri M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* strains harbouring an unusual bla<sub>VM4</sub> gene cassette isolated from hospitalized children in Poland (1998 – 2001) // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – V. 53. – P. 451-456.

36. Poole, K. Efflux-mediated multidrug resistance in Gram-negative bacteria // Clin. Microbiol. Infect.-2004.-№ 10. – P. 12-26.

37. Rello, J., Diaz E. Optimal use of antibiotics for intubation-associated pneumonia // Intensive Care Medicine.-2001. – № 27. – P. 337 – 9.

38. Talon, D., Cailleaux V., Thouverez M. et al. Discriminatory power and usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in epidemiological studies of *Pseudomonas aeruginosa* // J. Hosp. Infect.-1996.-№ 32. – P. 135-145.

39. Van Eldere, J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – V. 51. – P. 347-352.