

© Коллектив авторов, 2016

Е.И. Кондратьева^{1,2}, Е.В. Лошкова¹, М.Ю. Чернуха³, И.А. Шагинян³

СИНЕГНОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ³ГУ «Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, РФ

Среди инфекций с неблагоприятным прогнозом, вызванных грамотрицательной флорой, одним из «лидеров» выступает синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*-инфекция). Нозокомиальные инфекции, обусловленные *P. aeruginosa*, ассоциируются с высоким уровнем смертности, значительно превышающим таковой для инфекций, вызванных другими бактериальными патогенами. Несмотря на противоречивость литературных данных, большинство авторов считает, что нозокомиальные инфекции чаще встречаются у взрослых пациентов, чем у детей, однако, в целом, дети, особенно новорожденные и недоношенные новорожденные, отличаются повышенной восприимчивостью и подверженностью к *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции, что требует отдельного обсуждения. В обзоре рассматриваются особенности эпидемиологии, биологии возбудителя, течения, прогноза, терапии инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в детской популяции.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальная инфекция, дети, новорожденные, недоношенные дети, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

Е.И. Kondrateva^{1,2}, Е.В. Loshkova¹, М.Ю. Chernuha³, I.A. Shaginian³

PSEUDOMONAS INFECTION IN CHILDHOOD: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹Siberian State Medical University; ²Medical Genetic Research Center, Moscow; ³Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia

Among the infections with negative prognosis caused by gram-negative flora, one of the leaders is *Pseudomonas* infection (*Pseudomonas aeruginosa*). Nosocomial infections caused by *P. aeruginosa*, are associated with high mortality, much higher than that of infections caused by other bacterial pathogens. Despite conflicting literature data, most authors believe that nosocomial infections are more common in adults than in children, but overall, children, especially newborns and preterm infants, have increased susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infection, that requires a separate discussion. The review discusses features of epidemiology, pathogen biology, course, prognosis, treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric population.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infection, children, newborns, premature infants, antibiotic resistance, antibiotic therapy.

Среда обитания и условия размножения
Pseudomonas aeruginosa

Согласно современным представлениям,

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) является условно-патогенным микроорганизмом, способным вызывать оппортунистические

Контактная информация:

Лошкова Елена Владимировна – к.м.н., асс. каф. педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Ленинский пр-кт, 117, к. 4
Тел.: (3822) 90-11-01, E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru
Статья поступила 8.04.16, принята к печати 15.06.16.

Contact Information:

Loshkova Elena Vladimirovna – Ph.D., Associate prof., Pediatrics Department, Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Leninsky prospect, 117/4
Tel.: (3822) 90-11-01, E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru
Received on Apr. 8, 2015, submitted for publication on Jun. 15, 2016.

инфекции, обитающим во влажных условиях окружающей среды, в т.ч. в почве, на поверхности водоемов и растений, включая употребляемые в пищу овощи [1, 2]. Влажная среда является одним из основных резервуаров микроорганизма в лечебных учреждениях. *P. aeruginosa* выделяют из увлажнителей воздуха, респираторного оборудования, уретральных катетеров и других медицинских приборов и устройств. Местом обитания бактерий *P. aeruginosa* могут быть санузел, кухни, а также физиотерапевтические отделения, где проводится лечение с применением водных процедур [1, 2]. *P. aeruginosa* относится к наиболее распространенным возбудителям нозокомиальных инфекций и, значительно реже, – внебольничных инфекций.

Представители условно-патогенной микрофлоры, такие как *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, редко вызывают заболевания у здоровых лиц. Однако в настоящее время все чаще встречается случайный высеv *P. aeruginosa* у детей, так называемая «бессимптомная» колонизация бактериями *P. aeruginosa* мочевого тракта (по результатам бактериологического посева мочи), желудочно-кишечного тракта (по результатам исследования кала на дисбактериоз), дыхательных путей (по результатам исследования мазков из верхних дыхательных путей, реже бактериологического исследования мокроты) [3–5].

Дальнейшая тактика ведения таких детей остается неясной. Первый вопрос, который возникает перед клиницистом: «Нужна ли санация слизистых оболочек, и, соответственно назначение антисинегнойных химиотерапевтических препаратов на фоне интеркуррентной инфекции?» и второй вопрос: «Как определить дальнейшую тактику наблюдения такого пациента?».

В качестве ответа можно привести интересное по дизайну ретроспективное исследование группы авторов из Тайваня, которые наблюдали за 45 здоровыми новорожденными, у которых выделяли *P. aeruginosa* в результате бактериологического посева кала. Авторы наблюдали за детьми в течение 15 лет. Впоследствии 7 детей перенесли тяжелую инфекцию, 3 – в младенческом возрасте, двое из них – синегнойный сепсис с летальным исходом, у 2 детей зарегистрирована перфорация толстого кишечника, у одного ребенка – некротизирующий энтероколит (НЭК) и у одного – язва прямой кишки [6]. Поэтому дети с колонизацией *P. aeruginosa* должны наблюдаться в катамнезе, с проведением микробиологического мониторинга из локусов высева и при наличии факторов риска должны быть подвергнуты эрадикационной терапии.

Характеристика и факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*

Род *Pseudomonas* (sensu stricto) объединяет 11 видов: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*,

P. mendocina, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzihabitans*. Псевдомонады являются аэробными неспорообразующими грамотрицательными палочками, которые могут быть прямыми или слегка изогнутыми. Они составляют от 1,5 до 5 мкм в длину и от 0,5 до 1 мкм в ширину и обладают строгим дыхательным метаболизмом с использованием кислорода. Псевдомонады подвижны благодаря присутствию одной или более полярных флагелл. Клинические изоляты являются оксидазоположительными (за исключением *P. luteola*, *P. oryzihabitans*) и каталазоположительными, а также растут на агаре МакКонки как лактозонегативные колонии [7]. Особенно хорошо изучены факторы патогенности этих бактерий.

Факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*, участвующие в развитии острой инфекции. Бактерии *P. aeruginosa* имеют жгутик и пили необходимые для фазы первичной колонизации. Жгутик (flagella) обеспечивает подвижность [8]. Большинство штаммов синегнойной палочки продуцируют пили – выросты нитевидной формы, расположенные на полюсах бактериальной клетки – 2–12 на каждом полюсе, обеспечивая прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. *P. aeruginosa* имеет N-methyl-phenyl-alanine (NmePhe) или пили IV типа. Пили IV типа (TFP) – важный фактор патогенности, участвующий в процессе адгезии, формировании биопленки, трансформации и трансдукции [9]. Система секреции III типа (Type III secretion system – TTSS) обеспечивает введение токсинов в клетку хозяина. Она связана с развитием острой инфекции и непосредственным контактом пилей бактерией и эпителиальной клетки. У *P. aeruginosa* известны 4 протеина, относящиеся к системе TTSS: ExoS (экзоэнзим S), ExoT (экзоэнзим T), ExoU относится к фосфолипазе A и ExoY – аденилатциклаза (adenylate cyclase) [10]. Экзоэнзим S (ExoS) с молекулярной массой 48 334 дальтон является активатором ГТФазы и АДФ-рибозилтрансферазы, обеспечивает антифагоцитарный эффект и цитотоксическое действие на клетки млекопитающих. Было показано, что ExoS индуцирует фактор некроза опухоли TNF α [11]. Липополисахарид (ЛПС – LPS) является компонентом клеточной стенки *P. aeruginosa*. ЛПС участвует в адгезии бактериальной клетки к эпителиальным клеткам. Было показано, что он является одним из основных факторов патогенности. По структуре ЛПС состоит из 3 доменов: липида А, ядерного олигосахарид (core oligosaccharide) и О-антигена [12]. Разница в строении специфического О-антигена (OSA) разных штаммов лежит в основе серотипирования *P. aeruginosa* по Международной системе, включающей 20 серогрупп [13]. В настоящее время для типирования штаммов используют молекулярно-генетические методы.

Липид А – эндотоксин, фосфолипид, активирующий в макрофагах TLR4, что приводит

к биосинтезу $TNF\alpha$ и $IL1\beta$ [12]. ЛПС обладает пирогенностью и другими свойствами эндотоксинов. ЛПС влияет на двигательную способность бактериальной клетки. Многочисленные исследования указывают на влияние разных частей ЛПС на формирование и структуру биопленки. Одним из основных свойств ЛПС является взаимодействие с иммунной системой хозяина, обеспечивающее иммунный ответ хозяина.

CFTR inhibitory factor – фактор патогенности, секретируемый везикулами наружной мембраны *P. aeruginosa*, снижает экспрессию апикальной мембраны трансмембранного регулятора муковисцидоза и снижает секрецию хлоридов, уменьшает мукоциллиарный клиренс, что способствует развитию хронической *P. aeruginosa* – инфекции [14].

Эластаза – elastase B (LasB) – Zn-металлопротеиназа массой 33 kD кодируется геном *lasB*, деградирует эластин. Также известна как псевдолизин. Эластаза может деградировать лизоцим и имеет также протеолитическую активность [15].

Щелочная протеаза AP – Zn-металлопротеиназа, массой 50 kDa. Имеет 2-доменную архитектуру. Ингибирует функции клеток иммунной системы, инактивирует ряд цитокинов, расщепляет иммуноглобулины и неактивный комплекс [16].

Цитотоксин – лейкоцидин, выделен из аутолизатов клеток синегнойной палочки. Оказывает сильный цитотоксический эффект на эукариотические клетки, особенно на лейкоциты. Обладает высокой токсичностью [7].

Факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*, участвующие в развитии хронической инфекции. Экзотоксин А (ETA) – экстрацеллюлярный белок, который продуцируется большинством клинических штаммов (86% штаммов) и 27% штаммов, выделенных из окружающей среды, является ADP-рибозилтрансферазой. Молекула экзотоксина А состоит из одной полипептидной цепи, молекулярная масса белка 66 000–71 000 дальтон. Экзотоксин А ответственен за локальные повреждения тканей и иммуносупрессию. Является потенциальным цитотоксином [17]. *P. aeruginosa* имеет два гемолизина – термолабильный гемолизин с лецитиназной активностью (фосфолипаза С – PLCs) и термостабильный гемолизин – гликолипид (рамнолипид), которые могут действовать как синергисты при разрушении липидов и лектинов. Бактерии *P. aeruginosa* продуцируют 3 вида фосфолипаз С: гемолитическую – $PlcH$, негемолитические – $PlcN$ и $PlcB$. Очищенный $PlcH$ является причиной повышенной проницаемости сосудов, угнетает метаболическую активность нейтрофилов. Субстраты $PlcH$ фосфатидилхолин и сфингомиелин составляют основу мембран альвеол и сурфактанта. В связи с этим у больных хронической синегнойной инфекцией (муковисцидоз – МВ, хроническая обструктивная болезнь

легких – ХОБЛ, вентилятор-ассоциированная пневмония – ВАП) наблюдается дисфункция сурфактанта [18].

Рамнолипид – биосурфактант, гликолипид, состоящий из L-рамнозы и β -гидроксидеканоиноновой кислоты. Рамнолипид содержит детергент-подобную структуру и благодаря ей он растворяет фосфолипиды легочных тканей, делая их более доступными для разрушения фосфолипазой С. Рамнолипид контролирует гидрофобность поверхности бактериальной клетки, регулируя процессы прикрепления на различные поверхности. Обеспечивает подвижность бактерии методом роения, нарушает работу цилиарного аппарата трахеобронхиального дерева. Синтез рамнолипида представляет собой сложный многоступенчатый процесс, совпадает со стационарной фазой роста и находится под контролем системы кворум-сенсинга. Было показано, что рамнолипид играет роль в защите от клеток хозяина, особенно полиморфоядерных нейтрофилов, которые доминируют в иммунном ответе при хронической синегнойной инфекции [19].

В условиях нехватки железа *P. aeruginosa* продуцирует железо-хелатирующие молекулы, называемые сидерофорами, образующие с железом комплекс, который транспортируется через специальные рецепторы наружной мембраны бактериальной клетки. Сидерофоры необходимы не только для связывания железа, но и для контроля экспрессии экзотоксина А, эндопротеаз, пиовердина, участвуют в образовании биопленок синегнойной палочкой [20]. Синегнойная палочка продуцирует два сидерофора: пиовердин и пиохелин [21].

Пиоцианин (PCN) – производное феназина, экзотоксин, пигмент, придающий колониям *P. aeruginosa* синезеленый цвет. Пигмент оказывает провоспалительный эффект, повреждает бронхиальный эпителий и нарушает процесс мукоциллиарного очищения. Пиоцианин нарушает антиоксидантную защиту легочной ткани и способствует окислительному повреждению легочного эпителия путем ингибирования активности каталазы. Пиоцианин способствует персистенции *P. aeruginosa* [22].

Альгинат – экзополисахарид, экстрацеллюлярная слизь, образованная из поверхностных гликопротеинов, покрывающих поверхность микробной клетки. Секреция слизи начинается после того, как бактериальная клетка прикрепляется к поверхности. Альгинат, продуцируемый *P. aeruginosa*, защищает клетки бактерий от свободных радикалов кислорода, вырабатываемых макрофагами в очаге инфекции, создающим химический и физический барьер. Продукция альгината играет значимую роль в образовании биопленки. Биопленка, образованная штаммами с повышенной секрецией альгината, имеет более сложное строение по сравнению с биопленкой, образованной немуккоидными штаммами.

Альгинат защищает биопленки, образованные бактериями *P. aeruginosa* от фагоцитоза лейкоцитами и является маркером хронической легочной инфекции. Альгинат способен вызывать лейкопению и обладает выраженными иммуногенными свойствами [23].

Аутопереносимые факторы (Атс) – наименее изученное семейство факторов патогенности *P. aeruginosa*. Они характеризуются третичной структурой, которая включает N-терминальный сигнальный белок, обеспечивающий проникновение через внутреннюю мембрану, C-терминальный домен, который формирует β -баррель (β -barrel) в наружной мембране и центральный функциональный домен [24].

Цианид – высокотоксичный фактор патогенности, быстро диффундирует в ткань. Синтез цианида происходит при оксидативном декарбоксилировании глицина в условиях пониженного содержания кислорода ($O_2 < 5\%$) при температуре 34–37 °С. Продукция регулируется регуляторной системой кворум-сенсинг [25].

Образование биопленок бактериями *P. aeruginosa*: после прикрепления клетки размножаются, образуя монослой на твердой поверхности, далее формируются микроколонии, которые затем дифференцируются для формирования зрелой биопленки. Микроколонии в зрелой биопленке имеют башню и грибовидную архитектуру. Клетки в этих структурах упаковываются в экстраклеточные полисахаридные матрицы. Структуру биопленки пронизывают водные каналы, через которые внутрь поступают питательные вещества и удаляются продукты метаболизма. При этом внутри биопленки имеется значительная гетерогенность: так выявлен огромный градиент перепада кислорода. Если на периферии биопленки кислород присутствует в измеряемых концентрациях, то в более глубоких слоях он только переносится по водным каналам. Сходные градиенты выявлены для pH и питательных веществ. Природа структуры биопленки и ее физиологические свойства сообщают состоящим из нее микроорганизмам приобретенную устойчивость к антимикробным препаратам – антибиотикам, дезинфектантам и гермицидам [26].

Факторы риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо указанных факторов вирулентности и патогенности *P. aeruginosa* ведущую роль в реализации клинически значимой инфекции играют многочисленные факторы со стороны макроорганизма, а также характер проводимых манипуляций и окружение пациента (например, пребывание в отделении общего профиля или в отделении интенсивной терапии), это [1–4]:

- возраст пациента (дети первого года жизни, в т.ч. недоношенные дети, и лица старше 65 лет);
- хронические соматические заболевания (в первую очередь, сахарный диабет, иммунодефицит, состояние после трансплантации, хрониче-

ские бронхолегочные заболевания, хронический гепатит, воспалительные заболевания кишечника, хроническая болезнь почек, хронические демиелинизирующие и постасфиксические поражения нервной системы);

- ВИЧ-инфекция;
- иммуносупрессивная терапия и нейтропения (онкологические, гематологические, ревматологические заболевания, состояния после трансплантации);
- тяжелая травма;
- ожоговая болезнь;
- длительное пребывание на ИВЛ;
- длительное питание через назо/орогастральный зонд;
- недоношенность;
- наличие предшествующих курсов антимикробной химиотерапии [27], при этом количество назначения антибиотиков детям, в т.ч. необоснованного, значительно превышает таковое у взрослых [28];
- инвазивные внутрибольничные манипуляции (частые внутривенные процедуры, катетеризация мочевых путей, эндоскопические исследования, в т.ч. бронхоскопия, гастроскопия, колоноскопия) [29];
- наличие вентрикуло-перитонеальных шунтов, стом (трахеостома, еюностома, колоностома), искусственных протезов, клапанов, водителей ритма.

Так, проведение бронхоскопических обследований и манипуляций может быть причиной возникновения вспышек нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. В ходе эпидемиологических исследований обнаруживаются конструктивные и производственные дефекты эндоскопического оборудования, в частности, нарушение герметичности заглушки биопсийного порта, вследствие этого микроорганизмы проникают внутрь прибора, и, кроме того, резко снижается эффективность дезинфекции бронхоскопического оборудования (*P. aeruginosa* сохраняет жизнеспособность после 3 циклов стандартной обработки ортофталальдегидом) [30, 31]. В данных исследованиях были проанализированы данные двух клиник о 60 и 414 пациентах, у которых было выполнено 66 и 665 бронхоскопий соответственно. По данным D.L. Kirschke и соавт., у пациентов из первой клиники было проведено 43 микробиологических исследования клинического материала, *P. aeruginosa* была обнаружена в 20 (47%) образцах, 6 из которых содержали также и *S. marcescens* [32]. В больнице Джона Хопкинса в Балтиморе (США), было отмечено увеличение частоты нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в 3 раза по сравнению с базовыми показателями (с 10,4 до 31%). У 97 пациентов (23%) в образцах клинического материала обнаружена синегнойная палочка. Путем типирования изолятов было установлено, что штаммы, выделенные от пациентов, идентичны полученным с поверхностей бронхо-

скопов, в т.ч. из биопсийного порта. Несмотря на то, что не было выявлено никаких нарушений в технологии проведения бронхоскопических процедур и последующей дезинфекции оборудования, штаммы *P. aeruginosa* постоянно обнаруживались в мазках, взятых с поверхностей биопсийных портов бронхоскопов [30]. В итоге сохраняющаяся контаминация бронхоскопов *P. aeruginosa* приводила не только к инфицированию пациентов, но и к получению ложноположительных результатов бактериологического исследования, ошибочной регистрации вспышки нозокомиальной *P. aeruginosa*-инфекции и необоснованному назначению антибактериальной терапии. Однако при первичном заражении пациентов во время бронхоскопической процедуры антибиотикотерапия препятствовала развитию нозокомиальной инфекции [30].

Факторы риска нозокомиальной *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции в педиатрии. Существует ряд специфических факторов, способствующих возникновению и распространению нозокомиальных инфекций в педиатрии [33]:

- более тесный и частый контакт детей и медицинских работников, обусловленный особенностями ухода за педиатрическими пациентами, например, кормление и пеленание;
- особенности анатомического строения и иммунного статуса детей;
- врожденные аномалии, способствующие нарушению анатомических барьеров;
- наличие дополнительных источников инфицирования, таких как мочеполовой тракт матери;
- повышенная чувствительность к некоторым патогенам, например, к вирусу *Varicella zoster* и парвовирусу;
- социальные взаимодействия, которые увеличивают риск передачи инфекции, например, посещение игровых комнат.

Нозокомиальная *Pseudomonas aeruginosa*-инфекция в педиатрии. Частота нозокомиальных инфекций в педиатрии колеблется в зависимости от возраста ребенка, специфики стационара (отделения общего профиля, хирургические, интенсивной терапии, онкогематологические), а также от длительности пребывания в госпитальных условиях и использования антибактериальной терапии [1, 2, 34]. Она зависит от исходного диагноза и наличия сопутствующих заболеваний. Особой проблемой стационаров является сепсис, который занимает третье место в структуре всех нозокомиальных инфекций, что удлиняет сроки лечения и ухудшает прогноз заболевания, а также существенно увеличивает материальные затраты лечебных учреждений [3]. По данным зарубежных исследований, частота нозокомиальных инфекций у детей варьирует от 0,2 до 25% [2]. Наиболее часто нозокомиальные инфекции наблюдались у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии (23,5%), гематологических отделениях (8,2%) и отделени-

ях новорожденных (7%). Самая низкая частота нозокомиальных инфекций отмечена в педиатрических отделениях общего профиля (1%) [35].

Локализация и типы возбудителей нозокомиальных инфекций у детей отличаются от таковых у взрослых [3, 29]. Наиболее распространены в педиатрии являются желудочно-кишечные (10–35%) [36] и респираторные инфекции (5–30%) [37, 38], а также бактериемия и инфекции кровотока (10–23%) [39]. У взрослых пациентов лидирующее положение занимают инфекции мочевыводящих и дыхательных путей [40].

Наиболее подвержены нозокомиальным инфекциям дети в возрасте до 23 месяцев [41]. В отделениях интенсивной терапии новорожденных в США частота нозокомиальных инфекций составляет 15–20% [42]. Она особенно высока у детей с низким весом при рождении, достигая у недоношенных с массой тела менее 1100 г 40–60% [4].

В исследовании, выполненном в Китае, на примере немногочисленной группы из 62 детей, инфицированных *P. aeruginosa* и находящихся на лечении в педиатрическом отделении интенсивной терапии, было показано, что 25 (40%) были в возрасте до 6 месяцев и 47 (76%) в возрасте до 2 лет (средний возраст 28,8 месяцев). Анализ клинического статуса пациентов показал, что среди инфицированных *P. aeruginosa* наблюдается недостаточность в среднем 2,8 систем, у каждого пациента наблюдалась дисфункция дыхательной системы. Продолжительность лихорадки составила 7,3 дня, средняя продолжительность пребывания в стационаре – 34,2 дня. Из 62 пациентов 35 (57%) были вылечены и 17 (27%) умерли. Механическая вентиляция проводилась 51 ребенку (82%) в среднем в течение 13,4 дней. Среди 17 умерших детей (средний возраст 17,4 месяцев) регистрировался высокий средний уровень СРБ (52,6 мг/л), у 14 зарегистрирован лейкоцитоз, у 3 отмечалось лейкопения. Частота встречаемости штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к антибиотикам, составила 72,6% для цефоперазон/сульбактама, 70,8% – для меропенема, 49,1% – для имипенема, 65,1% – для цефтазидима и 44,3% – для пиперациллин/тазобактама. Таким образом, настоящая работа подтверждает проблемную ситуацию с низкой чувствительностью к антибиотикам госпитальной грамотрицательной микрофлоры, а также высокой предрасположенностью к инфицированию и летальному исходу детей младшего возраста [28].

Ряд исследований демонстрирует еще более высокие показатели летальности. Например, по данным Y.L. Xia и соавт., проанализировавших частоту фатальных исходов в палатах интенсивной терапии, летальность у детей с нозокомиальными инфекциями составила 41%, без них – 18% [43]. В другом исследовании летальные исходы, обусловленные нозокомиальными забо-

леваниями, наблюдались у 21,3% пациентов, в т. ч. при ангиогенных инфекциях – у 33,3%, при пневмонии – у 11,4% [44].

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о возрастании этиологического значения мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* среди детей и высокой частоте летальных исходов.

***Pseudomonas aeruginosa*-инфекция в неонатологии.** *P. aeruginosa* является хорошо известной причиной сепсиса, пневмонии, конъюнктивита, эндофтальмита и связана с высокими показателями смертности у новорожденных [4, 5, 33, 35, 36, 39, 41, 45, 46]. Экзогенными факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* в неонатологии являются: низкая пищевая толерантность, длительное парентеральное питание, длительная антибактериальная терапия [3, 4, 28]. Группой ученых из Бразилии проведен систематический мета-анализ распространенности грамотрицательной нозокомиальной инфекции в педиатрических и неонатальных отделениях интенсивной терапии. Проанализированы данные с 2005 г., оказалось, что около $\frac{1}{3}$ детей, инфицированных грамотрицательными патогенами, погибает, частота высева грамотрицательных бактерий варьировала от 31% (Колумбия) до 63% (Мексика), лидировала *Klebsiella pneumoniae*, второе место по распространенности занимала *P. aeruginosa*, была отмечена низкая активность фторхинолонов и антисинегнойных цефалоспоринов 3-го поколения в отношении *P. aeruginosa* [4].

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в отделении интенсивной терапии новорожденных одного из турецких госпиталей, позволило продемонстрировать высокую частоту выделения из культур крови *P. aeruginosa*, которая была идентифицирована у 32% детей, резистентность *P. aeruginosa* к имепенему зарегистрирована в 53,5% случаев, погибли 28% детей [33].

Необходимо отметить, что такие нозологии, как некротический энтероколит и респираторный дистресс-синдром встречаются в популяции недоношенных очень часто, в свою очередь нозокомиальная *P. aeruginosa*-инфекция, приводя к сепсису, кратно ухудшает прогноз и увеличивает летальность при «стандартных» патологических состояниях неонатального периода в популяции недоношенных детей.

Непальское исследование, опубликованное в 2013 г., на примере 120 новорожденных с подозрением на неонатальный сепсис показало, что в 30,8% случаев (37/120) диагноз был подтвержден положительным высевам гемокультуры. Наиболее распространенными возбудителями неонатального сепсиса были *Staphylococcus aureus* (56,8%; 21/37), *Klebsiella pneumoniae* (21,7%; 8/37), *P. aeruginosa* (13,4%; 5/37), среди новорожденных с низкой массой тела (НМТ) (<2,5 кг) сепсис диагностирован в 2 раза чаще (58,3%)

по сравнению с детьми с нормальным весом при рождении (23,9%) ($p < 0,05$). Распространенность сепсиса была выше у недоношенных новорожденных (57,8%; 11/19) по сравнению с доношенными (25,7%) ($p < 0,05$) [39].

Таким образом, независимо от географии проводимого исследования, *P. aeruginosa* сохраняет лидирующие позиции среди возбудителей нозокомиальных инфекций и характеризуется высокой антибиотикорезистентностью и неблагоприятным прогнозом.

Еще одной немаловажной проблемой являются локализованные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, у недоношенных новорожденных. Так, индийскими врачами была проведена оценка микробиологического статуса 39 глаз 34 недоношенных новорожденных. *P. aeruginosa* лидировала среди бактериальных патогенов (12/23 глаза, 52%). Выделенные штаммы *P. aeruginosa* обладали множественной лекарственной устойчивостью. Во всех случаях высева *P. aeruginosa* наблюдались осложнения, такие как рубцы, потребовавшие позже сквозной кератопластики, формирование инфильтрата роговицы, передняя стафилома [45]. Кроме того, было показано преобладание *P. aeruginosa* среди возбудителей эндогенного эндофтальмита у недоношенных новорожденных, в дальнейшем этим детям потребовалась витректомия [46]. Помимо этого, синегнойная инфекция у недоношенных новорожденных является доказанным фактором, обуславливающим длительное персистирование открытого артериального протока [4].

Таким образом, не только системная синегнойная инфекция усугубляет прогноз для жизни и приводит к росту летальности, но и локальная синегнойная инфекция нередко обуславливает тяжелые инвалидизирующие состояния в популяции недоношенных детей.

Синегнойная инфекция в оториноларингологии. В Индии в 2011 г. опубликованы результаты микробиологического обследования 233 детей с хроническим гнойным отитом. *P. aeruginosa* обнаружена в 32% посевов, 100% изолятов были чувствительны к цефтазидиму, 92% – к ципрофлоксацину и 88% – к амикацину [47]. Наблюдается рост этиологической значимости *P. aeruginosa* в структуре ЛОР-патологии, также необходимо отметить, что антибактериальные препараты, демонстрирующие высокую эффективность в отношении *P. aeruginosa*, являются дорогостоящими, способствуют быстрому развитию резистентности и относятся к антибиотикам «резерва».

Синегнойная инфекция в пульмонологии. Начиная с середины прошлого века, *P. aeruginosa* является важным возбудителем нозокомиальной пневмонии у детей. Риск развития пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, особенно высок у пациентов, подвергшихся ИВЛ, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, страдающих онкологическими заболеваниями, ослож-

ненными нейтропенией, среди пациентов с иммунодефицитными состояниями [45]. Особенно неблагоприятно сказывается инфицирование *P. aeruginosa* на течении и исходе поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [43].

Китайскими исследователями была проанализирована этиологическая структура ВАП в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Обработаны данные 501 пациента, госпитализированных в период 2005–2012 гг. Результаты микробиологического мониторинга показали, что в «пятерку» лидеров вошли: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Enterobacter aerogenes*. Зарегистрировано общее снижение чувствительности идентифицированных патогенов к часто используемым антибиотикам в течение 7-летнего периода [44].

Среди детей с ожоговой болезнью (n=92, средний возраст 3,5 года), осложненной ВАП (n=52), синегнойная инфекция занимала второе место [39].

В Греции были проанализированы случаи внутрибольничной инфекции у детей 1 года, вызванные карбапенем-резистентными штаммами *P. aeruginosa* в период 2010–2012 гг. В структуре инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами, были пневмония у 25 (35,2%) детей, в т.ч., у 20 детей ВАП, бактериемия (32,4%), инфекции мочевыводящих путей (19,7%) и хирургическая инфекция (12,7%). Важно, что 33% пациентов, реализовавших карбапенем-резистентную инфекцию, имели в анамнезе госпитализацию в течение последних 6 месяцев, а половина пациентов общей группы получала антибиотики широкого спектра в ближайшие 6 месяцев [28].

Таким образом, особую группу составляют дети с обширным антибактериальным анамнезом и дети, длительно находящиеся в госпитальных условиях, которых ежегодно становится все больше, благодаря совершенствованию технологий выхаживания глубоко недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Данная популяция является фокусной как для проведения микробиологического мониторинга, так и для генетических исследований, посвященных поиску маркеров предрасположенности к инфицированию высокопатогенной микрофлорой.

Синегнойная инфекция и муковисцидоз. Синегнойная инфекция играет большую роль у больных муковисцидозом (МВ). К концу второго десятилетия легкие большинства пациентов с этим заболеванием колонизированы *P. aeruginosa* [48]. На протяжении последних лет интенсивного изучения и наблюдения за характером инфицирования патогенной микрофлорой больных МВ, считалось, что инфицирование одним классом патогенов, в частности, золотистым стафилококком или синегнойной инфекцией, предохраняет больного от наложения

других высокоинвазивных микроорганизмов. В настоящее время данные представления изменятся с точностью до наоборот. Так, исследование авторов из США, опубликованное в марте 2014 г. на страницах журнала «Педиатрическая пульмонология», продемонстрировало увеличение риска инфицирования метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка (MRSA) и *Stenotrophomonas maltophilia* после колонизации респираторного тракта штаммами *P. aeruginosa*. Под наблюдением находились 838 пациентов (средний возраст составил $4,6 \pm 1,2$ лет), из которых 431 (51%) инфицированы *P. aeruginosa*, был продемонстрирован высокий риск инфицирования MRSA (OR 1,86, 95% CI 1,38–2,49) и *S. maltophilia* (OR 2,11, 95% CI 1,49–2,98), напротив, риск инфицирования *H. influenzae* (OR 0,54, 95% CI 0,46–0,64) уменьшился в данной группе больных [49].

Антибиотикотерапия позволяет отсрочить развитие хронической синегнойной инфекции при МВ и увеличить продолжительность жизни пациентов [48]. Однако остро стоит проблема приобретенной резистентности и непереносимости ключевых антибиотиков у части пациентов.

Синегнойная инфекция в нефрологии. При мочевых инфекциях у детей *P. aeruginosa* может выступать в качестве этиологического фактора у пациентов, перенесших оперативные, инструментальные вмешательства, прежде всего катетеризацию, у больных с обструктивным пиелонефритом, а также у получавших антибиотики широкого спектра действия.

Анализ микробного пейзажа детей с нефротическим синдромом показал, что *P. aeruginosa* выявляется в 14,2% случаев и характеризуется высокой степенью резистентности к антибиотикам [50].

Если колонизацию «компрометированной» слизистой оболочки мочевых путей патогенной инфекцией можно частично объяснить наличием основной патологии (рефлюкс, механическая обструкция, аномалии развития и др.), то колонизация здоровой слизистой оболочки мочевых путей или бактериурия на фоне полного здоровья, более вероятно, может быть обусловлена именно генетическими особенностями пациента. В качестве примера мы приводим описание клинических случаев авторов из Греции, где у двух практически здоровых детей (9 лет и 3 года) был диагностирован абсцесс почки, вызванный *P. aeruginosa*. 9-летняя пациентка в анамнезе имела перемежающуюся лихорадку в течение 3 недель, 3-летний мальчик лихорадил в течение 4 суток, по данным УЗИ и МРТ был диагностирован абсцесс почки в обоих случаях, этиологический диагноз был подтвержден бактериологическим посевом мочи с ростом *P. aeruginosa*. В дальнейшем на фоне антибактериальной терапии наблюдалась положительная динамика, оперативного лечения пациенты не

потребовали, исходом заболеваний стало выздоровление, дальнейший катамнез пациентов был без особенностей [51].

Помимо этиологического фактора микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы, в литературе имеются сообщения о генерализованной синегнойной инфекции и специфическом поражении почек в виде гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Так, в одном из госпиталей Индии был описан случай синегнойного сепсиса у девочки 2 лет с развитием ГУС, потребовавшим проведения перитонеального диализа, с благоприятным исходом [52].

Таким образом, *P. aeruginosa*-инфекция способствует реализации тяжелых и неспецифических осложнений, что свидетельствует о необходимости изучения маркеров предрасположенности макроорганизма к реализации органной недостаточности, в частности, острой почечной недостаточности на фоне инфицирования *P. aeruginosa*.

Синегнойная инфекция в гастроэнтерологии. Инфекции желудочно-кишечного тракта, вызванные *P. aeruginosa*, наблюдаются преимущественно у иммунокомпрометированных лиц, особенно часто у недоношенных детей, детей первых 6 месяцев, а также пациентов с онкогематологическими заболеваниями и/или нейтропенией [41, 44]. Язвенные поражения ротоглотки, миндалин и слизистой оболочки ротовой полости могут имитировать дифтерию. Распространение ulcerативных изменений в глубину с захватом мышечного и серозного слоев может приводить к перфорации, перитониту и бактериемии [44].

Некротический энтероколит (НЭК) является классическим осложнением у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Результаты последних исследований позволяют предполагать, что НЭК не является результатом инфицирования одним патогенным микроорганизмом, а является результатом общего нарушения нормальной бактериальной колонизации кишечника и тяжелых фоновых состояний и/или факторов риска (низкий вес к сроку гестации, нерациональное энтеральное питание и др.). Однако госпитальные штаммы *P. aeruginosa*, заселяющие слизистую оболочку новорожденного, приводят к прогрессированию НЭК, системной инфекции и неблагоприятному прогнозу [41]. Показано, что колонизация микрофлоры, которая начинается при родах, предрасполагает новорожденных высокого риска к реализации инвазивной инфекции и в конечном итоге к НЭК [5].

Синегнойная инфекция в онкогематологии. Особую роль отводят *P. aeruginosa*-инфекции при онкогематологических заболеваниях на фоне иммуносупрессивной терапии. В течение 2004–2007 гг. авторы наблюдали 42 случая синегнойной бактериемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, из них у 26 (62%) пациентов была пневмония и у 9 пациен-

тов (21%) – септический шок. Выживаемость в этой группе составила 40%. В дальнейшем авторы провели сравнение случай (n=42)–контроль (n=84), которое позволило идентифицировать факторы риска синегнойной бактериемии. В качестве факторов риска были обозначены следующие: госпитализация в предыдущие 3 месяца (OR 12,84; 95% CI 2,98–55,18), антибактериальная терапия в предыдущие 3 месяца (OR 5,34; 95% CI 2,14–13,30), использование цефтриаксона в предыдущие 3 месяца (OR 2,38; 95% CI 1,08–5,27), терапия аминогликозидами в предыдущие 3 месяца (OR 6,65; 95% CI 1,15–38,25) и прием фторхинолонов в предыдущие 3 месяца (OR 3,22; 95% CI 1,48–7,00) [44].

На территории Российской Федерации имеется несколько центров, где активно ведется работа в отношении микробиологического мониторинга онкогематологических заболеваний в детской популяции. Так, анализ 2583 историй болезни детей с гемобластомами в Краснодарском крае (2009–2011 гг.) показал, что из 1168 посевов крови на стерильность положительный высеv наблюдался в 177 случаях (15,2%). Распределение грамположительной и грамотрицательной флоры составило 1,3:1. Среди представителей микробного пейзажа *P. aeruginosa* выявлена в 9% (n=16) случаев. Была зарегистрирована высокая резистентность *P. aeruginosa*, в т.ч. к антибиотикам карбапенемового ряда, 31% составили панрезистентные штаммы [53].

В результате другого проспективного многоцентрового исследования были изучены 1290 клинически значимых микроорганизмов, выделенных из крови при сепсисе на фоне онкогематологических заболеваний у 946 больных. *P. aeruginosa* зарегистрирована в 7% (n=90) бактериологических посевов. Штаммы *P. aeruginosa* характеризовались высоким уровнем резистентности ко всем антибиотикам, полирезистентными оказались 21% штаммов. Наиболее высокие показатели чувствительности были определены для амикацина (76%), цефоперазона/сульбактама (66%), меропенема (66%), имипенема (62%), цефепима (64%), 100% чувствительность была определена только к полимиксину [54].

Диагностика синегнойной инфекции. Идентификация бактерий *P. aeruginosa* обычно не представляет затруднений. Микроорганизмы идентифицируют по таким свойствам, как пигментообразование, положительный тест на оксидазу, рост при 42 °C, характерный земляничный запах, рост на цетримидном агаре. Если на селективных средах выделяются колонии с мукоидным фенотипом, то эти бактерии относятся к виду *P. aeruginosa*. При этом от больных с хронической синегнойной инфекцией часто изолируют атипичные формы *P. aeruginosa*, которые трудно идентифицировать без применения молекулярно-генетических методов (ПЦР). В настоящее время для идентификации и типирования используют методы MLST (муль-

тилокусное секвенирование), РАПД-ПЦР [55], а также полное секвенирование генома ([www/pseudomonas.com](http://www.pseudomonas.com)).

Лечение синегнойной инфекции. За последние 20 лет были достигнуты значительные успехи в борьбе с синегнойной инфекцией, что обусловлено прежде всего появлением новых антибиотиков (аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов 3–4-го поколений, фторхинолонов, карбапенемов) с мощной активностью *in vitro* в отношении *P. aeruginosa*. Особое место занимают антимикробные препараты, имеющие ингаляционные формы выпуска – тобрамицин и колистин [56, 57].

Наиболее активно тобрамицин и колистин используются в лечении *P. aeruginosa*-инфекции у больных МВ. МВ является своеобразной «моделью» или «стандартом» хронической синегнойной инфекции, при данном заболевании разработаны наиболее подробные схемы лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [48].

Аминогликозид тобрамицин – это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен против большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных МВ является оправданным с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *P. aeruginosa* [56]. Зарегистрированные на территории РФ ингаляционные тобрамицины рекомендованы также Европейским Консенсусом (пересмотр 2014 г.) и Федеральным агентством по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания (FDA, США): в форме раствора для ингаляций – Брамитоб (тобрамицин, раствор для ингаляций 300 мг/4 мл, производства Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия) и порошка – Тоби Подхалер 112 мг (Новартис Фарма). Разработанная в последние годы и зарегистрированная инновационная форма тобрамицина в виде порошка для ингаляций сокращает время, необходимое для ингаляции, и не требует стерилизации ингаляционного оборудования [56].

Колистиметат натрия – это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и проявляют бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Важной особенностью является практически полное отсутствие развития резистентности *P. aeruginosa* к препарату даже при длительном его применении [57]. Исторически колистин для внутривенного и ингаляционного введения начал использовать-

ся при хронической синегнойной инфекции у больных МВ [48].

При хронической инфекции используют тобрамицин в форме раствора для ингаляций (Брамитоб, 300 мг) или в форме порошка (Тоби Подхалер, 112 мг) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (уровень доказательности рекомендаций – высокий, класс рекомендаций – А) или раствор Колистиметата натрия (Колистин) 1–4 млн ЕД в сутки постоянно [48].

Выбор антимикробной терапии при инфицировании *P. aeruginosa* с развитием острой инфекции с учетом уровня доказательности был проанализирован в клинических рекомендациях по тяжелой внебольничной пневмонии А.Г. Чучалиным и соавт. [58]. Выбор режима эмпирической антимикробной терапии зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа. Так, при наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы антибиотиками с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [С]; возможно назначение β-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами 2–3-го поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами [С], в педиатрической практике использование фторхинолонов допустимо в рамках «off-label»-терапии. В случаях тяжелого течения инфекции, вызванной *P. aeruginosa* и осложнившейся развитием бактериемии, шока или полиорганной недостаточности, а также при отсутствии данных о локальной резистентности целесообразно применение с самого начала лечения режима деэскалационной терапии – комбинации карбапенемов с амикацином с последующим переходом (при необходимости) на узкоспектровые антибиотики. В таких клинических ситуациях деэскалационный режим оказывается более результативным, поскольку позволяет в несколько раз снизить летальность [59].

Заключение

Таким образом, *P. aeruginosa*-инфекция играет значительную роль в педиатрической практике, начиная с рождения. Особое значение ей отводится при нозокомиальных инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, в неонатологии, онкогематологии и при МВ в связи с особой тяжестью пациентов и с учетом возрастающей антимикробной резистентности возбудителя.

Литература

1. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Me-non V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist. Infect. Control.* 2014; 3 (1): 32. doi: 10.1186/2047-2994-3-32.
2. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007–2012. Device-associated module. *Am. J. Infect. Control.* 2014; 42 (9): 942–956. doi: 10.1016/j.ajic.2014.05.029.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Herwig DA, Steven G, Opal M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 583–586.
4. Berezin EN, Solórzano FJ. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8 (8): 942–953.
5. Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants. *MBio.* 2013; 4 (6): 00782–13.
6. Cheng YL, Lee HC, Yeung CY, Chan WT. Clinical significance in previously healthy children of *Pseudomonas aeruginosa* in the stool. *Pediatr. Neonatol.* 2009; 50 (1): 13–17.
7. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003: 719–728.
8. Arora SK, Dasgupta N, Lory S, Ramphal R. Identification of two distinct types of flagellar cap proteins, FliD, in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 2000; 68 (3): 1474–1479.
9. Kus JV, Tullis E, Cvitkovitch DG, Burrows LL. Significant differences in type IV pilin allele distribution among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis (CF) versus non-CF patients. *Microbiology.* 2004; 150 (5): 1315–1326.
10. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (11): 1209–1223. Epub 2005 Feb 1. Review.
11. Epelman S, Stack D, Bell C, Wong E, Neely GG, Krutzik S, Miyake K, Kubes P, Zbytniuk LD, Ma LL. Different domains of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S activate distinct TLRs. *J. Immunol.* 2004; 173: 2031–2040.
12. Lam JS, Taylor VL, Islam ST, Hao Y, Kocincová D. Genetic and Functional Diversity of *Pseudomonas aeruginosa* Lipopolysaccharide. *Front Microbiol.* 2011; 2: 118. doi: 10.3389/fmicb.2011.00118.
13. Raymond CK, Sims EH, Kas A, Spencer DH, Kutjaviv TV, Ivey RG, Zhou Y, Kaul R, Clendenning JB, Olson MV. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int. J. Med. Microbiol.* 2007; 297 (5): 277–295. Epub 2007 Apr 27. Review.
14. Bomberger JM, Maceachran DP, Coutermarsh BA, Ye S, O'Toole GA, Stanton BA. Long-distance delivery of bacterial virulence factors by *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (4): 1000382.
15. Kuang Z, Hao Y, Walling BE, Jeffries JL, Ohman DE, Lau GW. *Pseudomonas aeruginosa* elastase provides an escape from phagocytosis by degrading the pulmonary surfactant protein-A. *PLoS One.* 2011; 6 (11): 27091.
16. Suter S. The role of bacterial proteases in the pathogenesis of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (6 Pt. 2): 118–122. Review. Erratum in: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3 Pt. 1): 926.
17. Fogle MR, Griswold JA, Oliver JW, Hamood AN. Anti-ETA IgG neutralizes the effects of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *J. Surg. Res.* 2002; 106 (1): 86–98.
18. Okino N, Ito M. Ceramidase enhances phospholipase C-induced hemolysis by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (9): 6021–6030.
19. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, Yang L, Hansen SK, Rau MH, Ciofu O, Johansen HK, Wolfs TF. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (6): 567–574.
20. Smith EE, Sims EH, Spencer DH, Kaul R, Olson MV. Evidence for diversifying selection at the pyoverdine locus of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 2005; 187 (6): 2138–2147.
21. Adler C, Corbalán NS, Seyedsayamdost MR, Pomares MF, de Cristóbal RE, Clardy J, Kolter R, Vincent PA. Catecholate siderophores protect bacteria from pyochelin toxicity. *PLoS One.* 2012; 7 (10): 46754.
22. Caldwell CC, Chen Y, Goetzmann HS, Hao Y, Borchers MT, Hassett DJ, Young LR, Mavrodi D, Thomashow L, Lau GW. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin pyocyanin causes cystic fibrosis airway pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2009; 175 (6): 2473–2488.
23. Luckett JC, Darch O, Watters C, Abuoun M, Wright V, Paredes-Osses E, Ward J, Goto H, Heeb S, Pommier S, Rumbaugh KP, Cámara M, Hardie KR. A novel virulence strategy for *Pseudomonas aeruginosa* mediated by an autotransporter with arginine-specific aminopeptidase activity. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (8): 1002854.
24. Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: the peptidase database. *Nucleic. Acids Res.* 2010; 38 (Database issue): 227–233.
25. Lenney W, Gilchrist FJ. *Pseudomonas aeruginosa* and cyanide production. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 482–483.
26. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 167–193.
27. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (4): 151–154.
28. Wang LJ, Song WL, Sun Y, Liu CF, Zhang ZJ. Clinical characteristics and drug resistance in children infected with *Pseudomonas aeruginosa* in the pediatric intensive care unit. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013; 15 (2): 117–120.
29. Savoia D. New perspectives in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Future Microbiol.* 2014; 9: 917–928. doi: 10.2217/fmb.14.42.
30. Machida H, Seki M, Yoshioka N, Yabuno K, Miyawaki K, Yoshida H, Yamamoto N, Hamaguchi S, Tomono K. Correlation between outbreaks of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection and use of bronchoscopes suggested by epidemiological analysis. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37 (1): 26–30.
31. Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (2): 231–254.
32. Kirschke DL, Jones TF, Craig AS, Chu PS, Mayernick GG, Patel JA, Schaffner W. *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (3): 214–220.
33. Erol S, Zenciroglu A, Dilli D, Okumuş N, Aydin M, Göz N, Erdem F, Tanir G. Evaluation of nosocomial blood stream infections caused by *Pseudomonas species* in newborns. *Clin. Lab.* 2014; 60 (4): 615–620.
34. Furuichi M, Ito K, Miyairi I. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children. *Pediatr. Int.* 2015 Jul 2. doi: 10.1111/ped.12745.
35. Richard A, Polin, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Infectious Diseases.* 2014; 4 (3): 81–89.
36. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25 (3): 382–387.
37. Kholodok GN, Alekseeva IN, Strel'nikova NV, Kozlov VK. Colonization properties of opportunistic bacteria isolated from children with pneumonia. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2014; (2): 17–25.
38. Rogers AD, Deal C, Argent AC, Hudson DA, Rode H. Ventilator associated pneumonia in major paediatric burns. *Burns.* 2014; 40 (6): 1141–1148.
39. Shrestha RK, Rai SK, Khanal LK, Manda PK. Bacteriological study of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates in Kathmandu, Nepal. *Nepal. Med. Coll. J.* 2013; 15 (1): 71–73.
40. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest.* 2015; 147 (5): 1413–1421. doi: 10.1378/chest.14-2171.
41. Grishin A, Papillon S, Bell B, Wang J, Ford HR. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 69–75.
42. Fayon MJ, Tucci M, Lacroix J, et al. Nosocomial pneu-