

УДК [616.9-02: 579.84+615.015.8]-036.22

**НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ ГРАМНЕГАТИВНЫЕ БАКТЕРИИ В ЭТИОЛОГИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**Чернявский В.И., Бирюкова С.В.,  
\* Гришина Е.И.**

**\*ДУ “ Институт микробиологии и иммунологии  
им. И.И.Мечникова АМН Украины”  
Харьковская медицинская академия последипломного образования**

К одним их ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций ( НИ) в последние годы относятся неферментирующие грамнегативные бактерии (НФБ). Среди этой группы микроорганизмов наиболее клинически значимыми являются представители нескольких родов: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Stenotrophomonas*, общим признаком которых является их способность к существованию не только в окружающей среде (воде, почве, воздухе, растениях) , но и в тканях и органах животных, что свидетельствует о их выраженных адаптационных возможностях благодаря которым они способны выживать и в искусственно созданных условиях- больничной среде, контаминируя приборы, инструментарий и руки медицинского персонала. Другим важнейшим общим клиническим признаком НФБ является их природная устойчивость к широкому кругу антибактериальных средств. При определенных условиях совокупность этих признаков может привести к развитию нозокомиальных инфекций.

Определение понятия “нозокомиальные инфекции” впервые дано Европейским региональным бюро ВОЗ в 1979 г и предлагалось как “ любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его поступления в больницу или любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся в следствии его работы в данном учреждении” [1]. Принципиальной особенностью НИ является их этиологическая структура, существенно отличающаяся от таковых при внебольничных инфекциях. По данным W.Hierzoizer [2] до 90% всех нозокомиальных инфекций имеют бактериальное происхождение. Различные источники приводят следующие данные: представители семейства *Enterobacteriaceae* до 34%, *S.aureus* -30%, причем 60% из них метициллино- резистентрезистентные. Что касается НИ, обусловленных НФБ, то нет официальной статистики, отражающей реальную частоту их возникновения, однако смертность пациентов в отделениях интенсивной терапии, реанимации и ожоговых стационаров, судя по данным различных авторов, колеблется от 28,7 до 40%, в зависимости от вида возбудителя.

**Общая характеристика возбудителей нозокомиальных инфекций**

Особое место в структуре нозокомиальных инфекций, обусловленных НФБ, принадлежит *P. aeruginosa*. Высокая частота выделения и выраженная патогенность этого микроорганизма связана с наличием ряда факторов вирулентности, способствующих колонизации и инфицированию тканей организма. Адгезия к клеткам эпителия опосредуется пилиями, обладающими специфической способностью связываться с GM-1 ганглиозными рецепторами эпителия, а нейроминидаза, отщепляя остатки сиаловых кислот от рецептора, облегчает специфическую адгезию. Цитотоксическим действием ( в том числе и в отношении макрофагов), а также способностью подавлять биосинтез белка обладают экзотоксин А и пиоционин. Для *P.aeruginosa* характерно разнообразие механизмов регуляции экспрессии факторов вирулентности и активность этих механизмов направлена на быструю адаптацию микроорганизма к меняющимся условиям обитания и при попадании во внутреннюю среду организма начинается интенсивный синтез факторов вирулентности, способствующий развитию инфекционного процесса. Сигналами для микроорганизма о попадании во внутреннюю среду организма может служить изменение температуры, pH, контакт с мембраной клеток эпителия, а распознавание этих сигналов осуществляют специфические рецепторы , локализованные в клеточной стенке микроорганизма. По-видимому, именно эти свойства *P. aeruginosa* определяют начальное инфицирование и ответственны за наибольшее распространение среди других НФБ возбудителей нозокомиальных инфекций. Еще одна особенность характерна для этого вида *Pseudomonas* и состоит она в том, что в обычной среде обитания большинство микроорганизмов растет в биофильме ( матрица, объединяющая мукоидные колонии, прикрепленная к какой-либо поверхности (коже, эпителию дыхательных путей, желудочно-кишечного или мочеполового тракта). Биофильм –представляет собой комплекс макромалекул, включающих экзополисахариды, протеины и ДНК (из лизированных клеток) и клинически коррелирует с плохим прогнозом для пациента [3,4] и связано это, по-видимому, с повышением плотности роста бактериальных клеток в биофильме, что ведет к освобождению большего количества факторов вирулентности и массивному повреждению тканей [5,6]. Кроме того, в биофильме мукоидная оболочка обволакивает бактерии гликокаликсом, делая их неуязвимыми для антибиотиков и дезинфектантов, а их нахождение внутри биофильма делает возможным обмен генами между штаммами, ответственными за чувствительность к антибактериальным препаратам [7].

Вторыми среди НФБ, наиболее часто выделяемых из клинического материала, являются представители рода *Acinetobacter*, роль которых в этиологии нозокомиальных инфекций в последние годы

значительно возрастает. Микроорганизмы этого рода впервые описаны в 1911 году (Beijerinck J.) под названием “*Micrococcus calcoaceticus*” в связи с кокковидной формой и способностью утилизировать ацетат кальция в качестве единственного источника углеводов и энергии, а в 1954 году для неподвижных штаммов был утвержден род *Acinetobacter*. Этот род характеризуется гетерогенностью и включает 18 генетических видов, среди которых клиническое значение имеют: *A.baumannii*, *A.lwoffii*, *A.calcoaceticus*, *A.haemolyticus*, *A.junii*. Большинство из перечисленных видов принадлежат к близкородственным генотипам и, в частности, вид *A.baumannii* имеет высокое фенотипическое сходство с *A.calcoaceticus* в связи, с чем обозначается как *A.calcoaceticus* - *A.baumannii* (Acб) – комплекс. Такое объединение основано на том, что большинство генотипов не могут быть надежно дифференцированы на основе стандартных биохимических тестов и фенотипических признаков. Тем не менее, судя по многочисленным данным, *A.baumannii* является основным клинически значимым возбудителем нозокомиальных инфекций среди представителей этого рода. Широко распространенное мнение о слабой патогенности *A.baumannii* не всегда отражает реальную ситуацию, поскольку в ряде случаев формируются госпитальные штаммы, которые обладают даже более высокой вирулентностью, чем госпитальные штаммы синегнойной палочки [8]. Высокая вирулентность *A.baumannii* определяется способностью к формированию капсулы, адгезии на клетках эпителия за счет фимбрий и/или капсульного полисахарида, потенциально токсичного компонента клеточной стенки микроорганизма, наличию межклеточной сигнальной системы “quorum sensing”, обеспечивающей микроорганизмам преодоление защитных сил организма, способности к формированию биопленки, способствующей повышению устойчивости к антибиотикам и, наконец, наличием токсина, вызывающего разрушение и гибель лейкоцитов.

Частота нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp, неодинакова, так Y.Fagon et al [9] приводит цифру 9,5%, R.Rello et al [10] - 3,5%, а A.Torres et al [11] сообщили о частоте выделения этих микроорганизмов при госпитальных инфекциях, равной 39,1% и практически аналогичные данные приводит K.Prashanth et al [12] – 41,8%.

Наряду с известными патогенами (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.), играющих ведущую роль в этиологии нозокомиальных инфекций, в группу НФБ входят микроорганизмы рода *Chryseobacterium* (ранее *Flavobacterium*). В соответствии с пересмотренной таксономической классификацией почти все виды рода *Flavobacterium*, имеющие клиническое значение, отнесены к другим родам и, в частности, виды *F. meningosepticum*, *F.indologenes*, *F.gleum*, *F.balustinum* принадлежат теперь к роду *Chryseobacterium* [13].

Первые два вида, наиболее часто выделяемые из клинического материала, являются причиной НИ, преимущественно у пациентов с предрасполагающими факторами (иммунодефициты, злокачественные новообразования, предшествующая антибиотикотерапия и др.). *S.meningosepticum*, как и другие виды этого рода, известны как возбудители оппортунистических инфекций, при которых манифестные формы развиваются при значительном снижении иммунологической реактивности. Наиболее частой клинической формой инфекции является менингит. Описаны нозокомиальные вспышки менингита у новорожденных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации [14,15]. С середины 90-х годов стали регистрироваться НИ, вызванные другим видом этого рода – *S.indologenes*, связанных, чаще всего, с использованием постоянных сосудистых катетеров, а также у взрослых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (новообразования, нейтропеническая лихорадка) [16,17].

Роль микроорганизмов рода *Stenothrophomonas* в этиологии госпитальных инфекций привлекает все большее внимание клиницистов в последние годы. Название этого рода предложено в 1993 году вместо прежних *Pseudomonas* и *Xantomonas* [18] и включает 5 видов из которых в настоящее время к клинически значимым относится только *S.maltophilia*. Повышенный интерес к этому виду связан с несколькими причинами, важнейшая из которых природная множественная устойчивость к большинству современных антибактериальных средств. Кроме того, отсутствует объяснение широкого генетического разнообразия штаммов, выделенных в одном стационаре [19,20]. Несмотря на то, что о факторах вирулентности этого микроорганизма известно не много, кроме описанных ранее внеклеточных ферментов, включая гиалуронидазу, протеазу, липазу, фибринолизин, ДНКазу [21] и на сложившееся мнение о его ограниченной вирулентности, уровень смертности у пациентов с бактериемией, по данным разных авторов, составляет от 10 до 60% [22,23].

### Клиническое значение НФБ

Очевидно, что структура нозокомиальных инфекций в стационарах разного профиля различается, однако все перечисленные виды НФБ, среди которых основное значение принадлежит *P.aeruginosa*, выделяются у пациентов независимо от возраста и специализации лечебного учреждения.

По данным различных авторов, этот микроорганизм является причиной 16% нозокомиальных пневмоний, 12% - госпитальных мочеполовых инфекций, 8% - гнойных осложнений у больных хирургического профиля и 5-10% сепсиса. Летальный исход при пневмониях и септициемиях, вызванных *P.aeruginosa*, у пациентов с иммунодефицитом различного генеза (пересадка костного мозга, нейтропении и др.) составляет от 30 до 50% [24]. Нозоко-

миальные инфекции мочевыводящих путей, обусловленных этим патогеном, занимают лидирующее положение, на их долю приходится примерно 40% всех госпитальных инфекций в США [25]. Госпитальные пневмонии, вызванные *P.aeruginosa* являются вторыми по частоте после инфекций мочевыводящих путей и характеризуются наиболее высокой смертностью, достигающей при наличии бактериемии 70%. Послеоперационные пневмонии частое осложнение при хирургических вмешательствах на органах грудной клетки и брюшной полости, и респиратор-ассоциированные пневмонии при искусственной вентиляции легких [26,27]. Кроме того, этот вид занимает доминирующее положение в ожоговых стационарах и по данным А.Е.Гончарова с соав. [8] является причиной синегнойных осложнений у 40 из 100 поступивших пациентов.

В последние годы отмечен отчетливый рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных микроорганизмами рода *Acinetobacter* [28], наиболее распространенных в отделениях интенсивной терапии, поскольку в них сосредоточены тяжелые больные, имеющие множество сопутствующих заболеваний, глубокие расстройства гомеостаза и на этом фоне низкий антиинфекционный потенциал.

Наиболее клинически значимым видом этого рода является *A.baumannii*, вирулентность которого, на самом деле, часто не уступает *P.aeruginosa*. Чаще всего в период длительной искусственной вентиляции легких развивается пневмония и судя по опубликованным данным [29,30] этот вид становится одним из ведущих возбудителей нозокомиальных пневмоний. Реже - причиной первичной бактериемии, эндокардита, менингита, инфекции мочевыводящих путей, перитонита на фоне перитонеального диализа. Б.З.Белоцерковский с соав. [31] отмечают, что в структуре нозокомиальных инфекций у хирургических больных среди 250 выделенных штаммов более 60% относились к полирезистентной грамотрицательной флоре, 18% из которой относились к *A. baumannii*. Чаще всего это было связано с интраабдоминальными инфекционными осложнениями (27,9%) и сопровождалось вторичными перитонитами.

Этот вид занимает особое место в возникновении нозокомиальных инфекций в ожоговых стационарах. Размножающийся на поверхности ожоговой раны микроорганизм инфицирует струп, проникает в соседние неповрежденные ткани и такие инвазивные формы ожоговой болезни сопровождаются особенно высокой летальностью, составляющей 14,2%, что выше аналогичного показателя (1,64% ) при инфицировании *P.aeruginosa* [8]. Как правило, это следствие возникшего септического состояния у больных с тяжелым течением термической травмы.

К признакам, определяющих роль *Acinetobacter* spp. в этиологии НИ, относится их высокая устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды и, в частности, выживаемость даже на

сухих поверхностях, что может объяснять длительность вспышек инфекции в стационарах [32]. Есть интересные наблюдения исследователей из израильского госпиталя Soroka University Medical Center [33], подтверждающие возможность длительного существования этих микроорганизмов во внешней среде. Было установлено, что 12% всех мобильных телефонов сотрудников госпиталя контаминировано *A.baumannii*, а у 24% медицинского персонала возбудитель *A.calcoaceticus* был обнаружен на коже рук.

Среди НФБ представители рода *Chryseobacterium* и прежде всего вид *S.meningosepticum*, является причиной НИ, преимущественно у иммунокомпроментированных пациентов. Несмотря на то, что этот вид относится к “классическим” оппортунистическим микроорганизмам, он может, при определенных условиях, вызывать клинически манифестные формы инфекции. Одна из наиболее частых клинических форм инфекции, вызываемых этим микроорганизмом – менингит, причем клиническая картина не отличается от таковой при бактериальных менингитах другой этиологии [34]. В частности, в литературе описаны госпитальные вспышки менингита у новорожденных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [35,36], который чаще всего развивается у недоношенных детей в первые 2 недели жизни, протекает тяжело и в более чем половине случаев заканчивается летально [14]. Факторами риска инфицирования новорожденных являлись: длительное пребывание в стационаре, инвазивные манипуляции, дыхательные аппараты, сосудистые катетеры. Нозокомиальные менингиты, вызываемые этим видом микроорганизмов, могут быть обусловлены также контаминацией им устройств для зондового питания, аппаратов искусственной вентиляции легких, антисептиков и физиологического раствора [37].

Поскольку первичным местом локализации возбудителя являются дыхательные пути то другой достаточно частой клинической формой заболевания новорожденных, вызванных *S.meningosepticum* является пневмония и сепсис [35,38]. У большинства взрослых пациентов наблюдается лишь колонизация дыхательных путей, а манифестные формы инфекции возникают значительно реже, чем у новорожденных и вспышки нозокомиальной пневмонии связаны с контаминацией возбудителем аппаратов для искусственной вентиляции легких, лекарственных растворов и аэрозолей [39]. Среди других видов этого рода наиболее часто выделяется *S.indologenes* который в последние годы является причиной нозокомиальных бактериемий, связанных, как правило, с использованием постоянных сосудистых катетеров, а также у пациентов с злокачественными новообразованиями и нейтропенией [17].

Среди других НФБ привлекает к себе особое внимание один из видов рода *Stenotrophomonas* – *S.maltophilia*, как этиологический фактор в возникновении НИ с широким разнообразием клини-

ческих форм (сепсис, бактериемии, заболевания дыхательных и мочевыводящих путей, раневые инфекции и др.). Спецификой клинических штаммов этого вида является их природная устойчивость к большинству современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, что является, по мнению большинства исследователей, основной причиной увеличения роли *S.maltophilia* в патологии человека. Бактериемия является наиболее частой формой инфекции у пациентов с выраженной иммуносупрессией и отличается высокой летальностью. При описании 32 случаев бактериемии, вызванных этим патогеном, 22 (69%) закончились летально [40]. Практически аналогичные данные представлены R.Muder et al.[22], сообщивших, что уровень смертности у пациентов с бактериемией, связанной с этим микроорганизмом, достигает 60%, преимущественно на фоне тяжелой иммуносупрессии. Бактериемия чаще является вторичной при источнике инфекции в легких, мочевыводящем или желудочно-кишечном трактах, однако входные ворота часто выявить не удается [41]. Респираторный тракт это то место, где у госпитализированных больных наиболее часто присутствует *S. maltophilia* и по данным [42,43] является источником 56-69% изолятов микроорганизма, хотя чаще всего имеет место колонизация и длительная персистенция в мокроте пациента, а не инфекция данной области [44]. Нозокомиальные пневмонии, вызванные *S.maltophilia* связаны с предшествующим назначением антибиотиков широкого спектра действия, искусственной вентиляцией легких, трахеотомией [45], а у онкологических больных даже при отсутствии нейтропении, пневмонии, вызываемые этим патогеном, протекают очень тяжело с высоким уровнем летальности [46], уровень смертности у пациентов с нейтропенией и пневмонией достигает 40% [47]. Кроме того, этот микроорганизм может быть причиной менингита у новорожденных и детей младшего возраста [48,49], а раневые инфекции развиваются при инвазивных вмешательствах (трахеотомия, установка катетера для перитонеального диализа) [50].

Практически все исследователи подчеркивают, что при нозокомиальных инфекциях этиологическим фактором которых являются НФБ, к факторам риска, в первую очередь, относятся продолжительная госпитализация, предшествующая антибиотикотерапия, состояние иммунной системы пациента, длительная катетеризация сосудов, зондовое питание, искусственная вентиляция легких, гемодиализ. Все это требует особого внимания со стороны клиницистов, госпитальных эпидемиологов и специалистов клинико-диагностических лабораторий.

#### **НФБ – механизмы антибиотикорезистентности**

В 2001 году ВОЗ был принят и опубликован документ “Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности” в котором

формирование и распространение антимикробной устойчивости признано в качестве глобальной проблемы и национальных приоритетов [51]. Известно, что с общебиологических позиций феномен устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП) следует рассматривать как одно из проявлений способности микроорганизмов адаптироваться к неблагоприятным факторам внешней среды.

Природная устойчивость является постоянным видовым признаком бактерий, причем под природной устойчивостью понимают сохранение бактериями жизнеспособности в присутствии АБП в концентрациях, реально достижимых в организме человека [52].

Несмотря на то, что микроорганизмы существенно различаются по уровню чувствительности, количественным выражением которой является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК), истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени для проявления действия АБП. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено либо приобретением новой генетической информации, либо изменением уровня экспрессии собственных генов [53], в частности, приобретение новых для бактерий генов детерминант резистентности, либо модификация собственного гена (мутации в генах, кодирующие мишени действия АБП).

По мнению большинства исследователей, появление и распространение приобретенной устойчивости составляет основную клиническую проблему, поскольку ее наличие у конкретных бактерий-возбудителей инфекционных болезней, невозможно прогнозировать.

Известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибактериальной резистентности микроорганизмов подробно изложены в обзоре С.В.Сидоренко и В.И. Тишкова [52], основными из которых являются: модификация мишени действия АБП, инактивация АБП (ферментативное разрушение), активное выведение АБП (эффлюкс), нарушение проницаемости оболочки микробной клетки, защита мишени (за счет способности синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью).

В настоящее время существуют реальные проблемы в терапии инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями. Наибольшие трудности связаны с НФБ, в первую очередь *P.aeruginosa*, поскольку для этого микроорганизма характерно наличие разнообразных механизмов резистентности. Важнейшими из них, опосредующие множественную устойчивость, являются – блокада транспорта АБП к внутренней мишени, что обеспечивается анатомическим строением поверхностных структур, активное выведение АБП из клетки, что может обусловить неэффективность цефалоспоринов, фторхинолонов, карбапенемов и способностью бактерий синтезировать  $\beta$ -лактамазы, инактивирующие пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, а также

ацетилтрансферазы и нуклеотиды, инактивирующие аминокликозиды. Кроме того, *P.aeruginosa* продуцирует цефалоспорины, характеризующиеся высоким сродством к цефалоспорином 3-го поколения, что может привести к формированию резистентности ко всем доступным цефалоспорином [52,53,54]. Что касается  $\beta$ -лактамаз, то принимая во внимание, что  $\beta$ -лактамные антибиотики широко используются для лечения различных инфекционных заболеваний, роль их в формировании антибиотикорезистентности крайне важна. Особенно это касается НФБ, поскольку практически все клинически значимые виды микроорганизмов этой группы синтезируют одну или несколько  $\beta$ -лактамаз. В настоящее время известно более 400  $\beta$ -лактамаз, различающихся как по происхождению (плазмидные или хромосомные), так и по аминокислотным последовательностям, функциональная классификация которых основана на их различной способности гидролизовать те или иные  $\beta$ -лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения, карбопены) [55]. Последние, в настоящее время, являются наиболее эффективными средствами лечения синегнойной инфекции. Основным механизмом устойчивости *P.aeruginosa* к этой группе антибиотиков является утрата в результате мутаций одного из пориновых каналов. Этот механизм в большей степени характерен для резистентности к имипенему, чем к меропенему, так как его транспорт осуществляется через другие пориновые белки. Именно этим объясняются наблюдаемые случаи избирательной устойчивости к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему.

Феномен резистентности *P.aeruginosa* в различных странах варьирует, однако в целом регистрируется высокий уровень устойчивости к  $\beta$ -лактамам, аминокликозидам и фторхинонам. В частности E.Bergogne-Berezin et al. [56] показали, что при исследовании 762 штаммов *P.aeruginosa*, выделенных в отделении интенсивной терапии, 21% были резистентны ко всем тестируемым аминокликозидам, 39% - к  $\beta$ -лактамам и 37,5% к фторхинолонам.

Как и у большинства НФБ, устойчивость *Acinetobacter* spp. к  $\beta$ -лактамным антибиотикам определяется, в значительной мере, способностью к продукции  $\beta$ -лактамаз, разрушающих амино-, карбоксипенициллины и цефалоспорины. Резистентность госпитальных изолятов к аминокликозидам связана с группой аминокликозидмодифицирующих ферментов (аминоацетилтрансфераза, аденилтрансфераза, фосфолипаза), контролируемые генами, локализованными на плазидах [57]. В свою очередь, устойчивость к фторхинолонам возникает в результате мутаций в генах, приводящих к модификации ДНК-гиразы бактерий и/или за счет менее проницаемой для этой группы антибиотиков наружной мембраны, что снижает возможность попадания препарата внутрь клеток.

По данным [8] в ожоговых стационарах формируется небольшое число доминирующих клональных линий госпитальных штаммов *A.baumannii*, обладающих наиболее выраженной приспособляемостью к антибиотикам, дезинфектантам, антисептикам и бактериофагам. Последние играют особую роль в формировании устойчивости, поскольку наиболее эффективным механизмом приобретения генов лекарственной устойчивости у НФБ в госпитальных условиях является трансдукция, т.е. перенос генов бактериофагами.

Отмечаемая многими клиницистами тенденция увеличения роли полирезистентных штаммов *A.baumannii* в этиологии уроинфекций, пневмоний и раневых инфекций (при хирургических вмешательствах), представляет реальную опасность неэффективности лечения при назначении стандартного набора антибиотиков, используемых в конкретном стационаре.

С.М. Розанова с соав. [58] при исследовании клинического материала от 899 пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии отмечает, что среди выделенных штаммов *A.baumannii* менее 1/3 были чувствительны к цефалоспорином III и IV поколений и это при том, что именно цефалоспорины по частоте использования занимают одно из ведущих мест для лечения инфекционной патологии.

Значительные трудности представляет выбор эмпирической терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызываемых *Chryseobacterium* spp. и, в частности, *S. meningosepticum*, обладающим природной устойчивостью к пенициллинам, аминокликозидам, цефалоспорином, карбопенемам [59]. Связано это в первую очередь с тем, что представители этого рода синтезируют хромосомные  $\beta$ -лактамазы и эти ферменты (металло- $\beta$ -лактамазы) определяют резистентность к подавляющему числу  $\beta$ -лактамных антибиотиков и способных гидролизовать ингибиторы сериновых  $\beta$ -лактамаз, таких как сульбактам и тазобактам [60]. Вместе с тем, имеются сообщения о чувствительности этого микроорганизма к рифампицину, клиндамицину, ванкомицину [34,36]. Что касается другого представителя этого рода *S. indologenes* то, по данным [61], все штаммы резистентны к цефтриаксону, цефатоксиму, клиндамицину, ванкомицину, а резистентность к другим цефалоспорином и фторхинолонам значительно варьирует у различных штаммов, что предполагает обязательное определение их чувствительности к антибиотикам в каждом конкретном случае.

Как уже отмечалось, типовой вид рода *Stenotrophomonas* - *S. maltophilia* в последние годы существенно увеличивает свое этиологическое значение при гнойно-септических заболеваниях. Следует подчеркнуть, что инфекции, ассоциированные с этим видом, отличаются разнообразием клинических форм, включая поражения мочевых и дыхательных путей, центральной нервной системы, раневые инфекции, сепсис. А поскольку клинические

изоляты резистентны к большинству антимикробных препаратов, то средства терапии таких больных представляет серьезную проблему для клиницистов. Особенно выражена устойчивость этого вида к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и связана она с выработкой двух энзимов (L1 и L2), продуцируемых всеми дикими штаммами этого вида и относящихся к семейству металло-энзимов [62]. У этих ферментов особенно выражена пенициллазная активность и способность гидролизовать карбопены (имипенем и меропенем). Известны и другие механизмы резистентности, например, слабая диффузия пенициллинов и цефалоспоринов через бактериальную стенку и связано это с особенностями пориновых каналов и системой активного эффлюкса у этого микроорганизма, а устойчивость к аминогликозидам у *S. maltophilia* обусловлена аминогликозид-модифицирующим ферментом [63].

Таким образом, выбор антибиотиков для лечения инфекций, обусловленных *S. maltophilia* представляет собой сложную задачу для клиницистов. Считается, что новые фторхинолоны (клинафлоксацин, левофлоксацин, trovафлоксацин) более эффективны, чем ранние поколения этой группы антибиотиков [64,65], а результаты определения чувствительности к цефалоспорином, аминогликозидам и карбопенемам широко варьируют. Вместе с тем, судя по данным ряда исследователей [66,67], было установлено, что триметоприм-сульфаметоксазол был активным в отношении большинства штаммов этого микроорганизма и считается препаратом выбора для лечения инфекций, ассоциированных с *S. maltophilia*.

Сложность сохранения равновесия между необходимостью проведения адекватной антибиотикотерапии и ограничением роста устойчивости микрофлоры определило необходимость поиска новых подходов в стратегии применения АБП. Поскольку способность к продукции  $\beta$ -лактамаз является одним из основных механизмов резистентности к широко используемым в клинической практике АБП, один из подходов состоял в разработке ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, защищающих антибиотики от гидролиза. Доступные в клинической практике ингибиторы  $\beta$ -лактамаз – клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам характеризуются сходным спектром ингибирующей активности и имея  $\beta$ -лактаманную структуру необратимо связывают  $\beta$ -лактамазы и инактивируют их. Собственная антимикробная активность ингибиторов  $\beta$ -лактамаз незначительна или вовсе отсутствует, за исключением сульбактама, обладающего природной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. Среди ингибитор-защищенных препаратов, амоксициллин/клавуланат является препаратом выбора при инфекциях дыхательных путей, пиперациллин/тазобактам при госпитальных пневмониях и абдоминальных инфекциях, а амоксициллин/сульбактам при инфекциях, обусловленных *A. baumannii* [55].

Еще одной важной проблемой, касающейся выбора адекватного лечения инфекций, обусловленных НФБ состоит в том, что повсеместное применение в бактериологических лабораториях диффузионного метода для определения чувствительности к антибиотикам плохо воспроизводим и отличается существенной вариабильностью результатов при оценке диаметра зон задержки роста. Для получения объективных данных, касающихся чувствительности клинических изолятов, Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) рекомендует использовать методы разведения в бульоне или агаре и определение минимальной подавляющей концентрации [68]. Сопоставимым по результатам является Е-тест, несмотря на то, что он не регламентирован в указанных стандартах.

Таким образом, проблема НИ, обусловленных НФБ, приобретает особую актуальность не только потому, что микроорганизмы этой группы широко распространены в окружающей среде и, контаминируя медицинское оборудование могут явиться источником заражения, но и в первую очередь потому что способны формировать госпитальные штаммы резистентные ко всем классам применяемых антибиотиков, ряду антисептиков и дезинфектантов. Еще одна клинически важная проблема состоит в том, что результаты глобального мониторинга нозокомиальной флоры могут существенно отличаться от видовой принадлежности возбудителей НИ в конкретном лечебном учреждении. Это предполагает необходимость обязательного проведения локального микробиологического мониторинга, что позволит не только идентифицировать патоген, но и определить его чувствительность к антибактериальным средствам. Выбор эмпирической терапии, основанный на данных локального мониторинга, может быть не только более эффективным, но и позволит оптимизировать систему инфекционного контроля НИ в стационаре. Такой подход может оказаться полезным для совершенствования методов применения антибиотиков, одним из которых является деэскалационная антибактериальная терапия [69]. Принцип этого метода состоит в повышении адекватности стартового режима терапии с целью снижения риска неблагоприятного исхода и ограничения необоснованного применения антибактериальных препаратов.

#### Список літератури

1. World Health Organization. Who Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistans. Geneva, 2001., Режим доступа : who/cds/csr/drs.
2. Hierholzer, W. Bacterial infection of Humans. In: A.Evans, P.Brachman editors. Epidemiology and Control./ W. Hierholzer, M.Zervos, - 1991. -p.467-497.

3. Gibson, R. Pathophysiology management of pulmonary infections. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*/ Gibson R., Burns J., Ramsey B. - 2003.-v.168.-N 918. p.951.
4. Hoiby, N. Pseudomonas in cystic fibrosis: past, present, future./Hoiby N.- In 22<sup>nd</sup> European cystic fibrosis conference, - Berlin,-1998,- N1,-p.23-25
5. Percival, S. MPhil biofilms and their potential in wound healing. /Percival S, Bowler P - *Wounds* - 2004.-N.16(7).- p.234-240
6. Delden, C. Cell to cell signaling and Pseudomonas aeruginosa infections. /Delden C, Iglewski B. - *Emerg. Infect. Dis.*- 1998- N 4(4)- p. 551-560
7. Thompson, L. Cell death Pseudomonas aeruginosa biofilm development. /Thompson L, James S. - *J. Bacteriol.* - 2003, v. 185(3), -p.4585-4592
8. Гончаров,Ф.Е. Организация контроля за ацетобактерной и синегнойной инфекциями в ожоговых стационарах / Гончаров Ф.Е., Яфаев Р.Х., Соломен А.П. - Информационное письмо.-С.-Петербург.-2005.-15 с.
9. Fagon, J. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation : prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. / Fagon J. Chastre J., Domar Y. -*Am.Rev.Respir.Dis.*-1989.-v.139.p.877-884
10. Rello, J. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients./ Rello J., Quintana E., Ausina V. - *Chest.*- 1991.- v.100, - p.439-444
11. Torres, A. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients./ Torres A., Aznar R., Gatell J.- *Am. Rev. Respir Dis.*- 1990.-v.142,-p.523-528
12. Prashanth, K. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian J. Med. Microbiol.*- 2006.-v.24.-p.39-44
13. Bernardet, J. Cutting a Gordian knot : emended classification and description of the genus Flavobacterium emended description of the family Flavobacteriaceae, and proposal of Flavobacterium hydatis nom. n. /Bernardet J., Segers P., Vancanneyt M. - *Int. J. Syst. Bacteriol.* -1996.v.46.-p.128-148
14. Bloch, K. Chryseobacterium meningosepticum: an emerging pathogen immunocompromised adults. / Bloch K.,Nadarajah R., Jacobs R -*Report of Gases and literature review, Medicine* -1997.-v.76.-p.30-41
15. Tekerekoglu, M. Analysis of outbreak due to Chryseobacterium meningosepticum in a neonatal intensive care unit./ Tekerekoglu M., Dormaz R., Ayan M.- *New. Microbiol.* -2003.-v.26-p. 57-63
16. Hsueh, P. Clinical and microbiological characteristics of Flavobacterium idologenes infections associated with indwelling devices. /Hsueh P., Teng L., Ho S. -*J.Clin.Microbiol.*-1996.-v.36.-p.1908-1913
17. Hsueh, P. Increasing incidence of nosocomial Chryseobacterium indologenes infections in Taiwan./ Hsueh P.,Teng L, Yang P. - *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997.-v.16.-p.568-574
18. Palleroli, N. Stenotrophomonas, a new bacteria genus for Xanthomonas maltophilia./Palleroli N.,Bradbury J - *Int.J. Syst. Bacteriol.*-1993.-v.43.-p. 606-609
19. Aefieri, N. Two consecutive outbreaks of Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas maltophilia) in an intensive-care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. /Aefieri N., Romotar K., Armstrong P.- *Infect.Control.Hos.Epidemiol.*-1999.-v.20.-p.553-556
20. Valdezate, S. High genetic diversity among Stenotrophomonas maltophilia strains despite their originating at a single hospital. / Valdezate S., Vindel A., Martin-Davila P.- *J.Clinic.Microbiol.*-2004.-v.42.-p.693-699
21. Bottone, E. Pseudomonas maltophilia exoenzyme activity as a correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. / Bottone E., Reitano J., Janda K. - *J.Clin. Microbiol.*- 1986.-v.24.-p.995-997
22. Muder, R. Bacteremia due to Stenotrophomonas maltophilia a prospective, multicenter study of 91 episodes. / Muder R., Harris A., Muller S. - *Clin.Infect.Dis.*-1996.-v22.p.508-512
23. Fiedman, N. Bacteremia due Stenotrophomonas maltophilia an analysis of 45 episodes. / Fiedman N., Rorman T., Fairlie C - *J. Infect.*-2002.-v.45.p.47-53
24. Health management publication.-2004., Режим доступа:<http://www.Medscape.Com/viewarticle/484361>
25. Emori, T. On overview of microbiology laboratory./ Emori T., Gaynes R. - *Clin. Microbiol. Rev.*-1993.-N 6.-p.428-442
26. Mandell, L. Niederman M. Empiric antibacterial treatment of the hospital acquired pneumoniae in adults./ Mandell L., Marrie T. - *Can.J. Infect. Dis.*- 1993.-N4(6).- p.317-321
27. George, D. Epidemiology of nosocomial ventilator associated pneumoniae: A multivariate analysis. / George D. - *Infect. Control Hosp.Epidemiol.*-1993.-v.14.-p.163-169
28. Bergogne-Berezin, E. Acinetobacter spp. As Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiological Features. / Bergogne-Berezin E., Towner K - *Clin. Microbiol. Rev.* -1996.-N 9(2) -p. 148-165
29. Зубков, М.Н. Неферментирующие бактерии. Acinetobacter spp. – таксономия, классификация, характеристика, клиническое значение, идентификация, антибиотикорезистентность./Зубков М.Н. - *Инфекции и антимикробная терапия.* -2003.-N 2.-с.18-26
30. Сидоренко, С.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. / Сидоренко С.В., Резван С.П. - *Антибиотики и химиотерапия*-2005.-т.50- N 2-3. –с. 33-41
31. Белоцерковский, Б.З. Проблемные госпитальные микроорганизмы. Acinetobacter spp. – возбудитель или свидетель? / Белоцерковский Б.З., Гель-

- фанд Е.Б., Попов Т.В. - Ж. инфекции в хирургии.- 2008.- т.6.- N 1.- с.18-24
32. Husni, R. Risk factors of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter nosocomial pneumonia* among intubated patients. / Husni R., Goldstein L., Arroliga A. - *Chest*.-1999.-N 115.-p. 1378-1382
33. Getschell-White, S. The inanimate environment of an intensive care unit as potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. / Getschell-White S., Donowitz L., Groschel D. - *Infect. Control.Hosp. Epidemiol.*- 1989.-v.10.- p. 402-406
34. Tizer, K. Successful combination of vancomycin and rifampin therapy in a newborn with community-acquired *Flavobacterium meningosepticum* neonatal meningitis./Tizer K., Cervia J., Dunn A. - *Pediatric Infect.Dis.J.*- 1995.-v.14.-p. 916-917
35. Hogue, S. *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in neonatal intensive care unit. / Hogue S., Graham J., Kaufman M - *J. Hosp.Infect.*-2001.-v.47.-p.188-192
36. Tekerekogly, M. Analysis of an outbreak due to *Chryseobacterium meningosepticum* in a neonatal intensive care unit. / Tekerekogly M., Durmaz R., Ayan M. - *New Microbiol.*-2003.-v.26.-p.57-63
37. Боронина, Л.Г. Род *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам. / Боронина Л.Г., Кукушкина М.П., Крутова К.В. - *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия* -2003.-т.5. -N 3- с.243-250
38. Springer, S. *Flavobacterium meningosepticum* sepsis in an infant with a diarrheal prodrom. / Springer S., Johnson G. - *South Med.J.* -1999.-v.92.- p.225-227
39. Козлов, Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. /Козлов Р.С. - *Клин. микроб. антимикробная химиотерапия*. - 2000.- N 2.-с. 16-30
40. Jang, T. *Xanthomonas maltophilia* bacteria: an analysis of 32 cases. / Jang T., Wang F., Wang L. - *J. Formos.Med. Assoc.* – 1992.-v.91.-p.1170-1176
41. Caylan, R. Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections a university hospital./ Caylan R., Yilmaz G., Sucu N.- *Microbiol.Bul.Jan.*- 2005.- N 39(1).- p.25-33
42. Davin –Regli, A. Use of random amplified polymorphic DNA for epidemiological typing of *Stenotrophomonas maltophilia*. / Davin-rwgli A., Bollet C., Auf-ray J. - *J. Hosp. Infect.*- v.32.- p. 39-50
43. Laing, F. Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. / Laing F., Ramotar Y., Read R. - *J. Clin.Microbiol.* -1995.-v.33.-p. 513-518
44. Marino, M. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection colonisation in intensive care unit patients. / Marino M., Stevens L., Schable B. - *Infect.Control. Hosp. Epidemiol.* – 1992.-v.13.-p. 201-206
45. Koller, M. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. / Koller M., Silver P., Murphy D. - *Shes.*- 1995.- v.108.- p.1655-1662
46. Aisenberg, G. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in cancer patients without traditional risk factors for infection, 1997-2004./ Aisenberg G., Robston K., Dickey B. - *Eur.J. Clin. Microbiol. Infec.Dis.* - 2007.-N 26(1).-p.13-20
47. Khardori, N. Nosocomial infections *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer./ Khardori N., Elting E., Wong B. - *Rew.Infect.Dis.* – 1991.-v.12.-p. 997-1003
48. Girijarathakumari, T. Meningitis due to *Xanthomonas maltophilia*. / Girijarathakumari T., Raja A., Ramani R. - *J.Postrand.Med.* -1993.-v.39.-p.153-155
49. Nguyen, M. Meningitis due *Xanthomonas maltophilia* : case report and review. / Nguyen M., Muder R. - *Clin. Infect. Dis.* -1994.-v.19.- 325-326
50. Elting, L. Septicaemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. / Elting L., Bodey G. - *Medicine.*- 1990.-v.69.-p-296-306
51. World Health Organization Who Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistant. Geneva, 2001 WHO/CD3/CSR/DRS/.
52. Сидоренко, С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. / Сидоренко С.В., Тишков В.И. - *Успехи биологической химии.*- 2004.,т. 44 - с. 263-306
53. Сидоренко, С.В. Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце туннеля? / Сидоренко С.В. - *Русский мед. журнал*- 2003.- N 18.- с. 997-1001
54. Сидоренко С.В. Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии.- 2003.- 2-е изд. –М.-“Бионика”.- 208 с.
55. Сидоренко, С.В., б- лактамные антибиотики. / Сидоренко С.В., Яковлев С.В. - *Русский мед. журнал.*-1997.-т.5(21).- с.1367-1381
56. Dergogne-Berezin, E. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infection their treatment and prevention. / Dergogne- Berezin E, Deere D., Joly Guillo - *J. Antimicrob. Chemother.* – 1993.- v.32.-Suppl.A.- p.39-47
57. Зубков, М.Н. Неферментирующие бактерии *Acinetobacter* spp.: таксономия и классификация, характеристика, клиническое значение, идентификация, антибиотикорезистентность. /Зубков М.Н. - *Инфекция и антимикробная терапия*. – 2003.- т.5ю- N 2.- с.- 14-21
58. Розанова, С.М. Этиология госпитальных инфекций в ОРИТ Екатеринбурга: тенденции 2007 года. *Журнал интенсивной терапии*. -2008. N 2 / Розанова С.М., Шилова В.П., Первалова С.И. – Режим доступа: [http:// www.icj.ru/2008-02-01.html/](http://www.icj.ru/2008-02-01.html/)
59. Tekerekoglu, M. Analysis of an outbreak due to *Chryseobacterium meningosepticum* in a neonatal intensive care unit. / Tekerekoglu M., Durmaz R., Ayan M. - *New. Microbiol.* – 2003.-N 26.-p. 57-63
60. Vessilier, S. Overproduction and biochemical characterization of the *Chryseobacterium meningosepticum*



Blab metallo-beta lactomase. / Vessilier S., Ducquier J., Rival S. - Antimicrob. Agents Chemother.- 2002.- v.46.- p. 1921-1927

61. Hsueh, P. Clinical and microbiological characteristics Flavobacterium indologenes infections associated with indwelling devices. / Hsueh P., Teng L., Ho S. - J. Clin.Microbiol. -1996.- v.34.- p.1008-1913

62. Felici, A. An overview of the kinetic parameters of class B beta-lactamases. / Felici A., Amicosante G., Ozatore A. - J. Biochem.- 1993.- v.291.-p.151-155

63. Vanhoof, R. The role of lipopolysaccharide ammonic binding sites in aminoglycoside uptake in Stenotrophomonas maltophilia. / Vanhoof R., Sonck P., Hannecart – Pokorni E. - J. Antimicrob.Chemother. - 1995,-v.35.-p.167-171

64. Dembry, L. In-vitro activity of trovafloxacin against sensitive and resistant aerobic bacteria using the standard microdilution broth method and E-test. / Dembry L., Farrell D., Orcutt D. - J. Antimicrob.Chemother.- 1997.-N 39(Suppl B).-p. 35-42

65. Rolston, K. In-vitro activity of trovafloxacin against clinical bacterial isolates from patients with cancer. / Rolston K., Ho D., Le Blanc B. - J. Antimicrob.Chemother.- 1997.-N 39(Suppl.B).-p. 15-22

66. Jumaa, P. The molecular epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia bacteriaennaina tertiary referral hospital in the United Arab Emirates 2000-2004. / Jumaa P., Sonnevend A., Pall T. - An of Clin.Microbiol. and Antimicrob.- 2006.- v.5.- p.32-38

67. Lignani, M. Stenotrophomonas maltophilia infections. / Lignani M., Graziutti M., Anassie C. - Semin.Respir.Crit.Case Med.Ref. -2003.-N 24(1).-p.89-98

68. King, A. Recommendations for susceptibility tests on factidious organisms and those requiring special handling. / King A. - J. Antimicrob. Chemother.- 2001.- v.48.-N 1.-p. 77-80

69. Koller, M. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. / Koller M., Micek S. - Crit.Care Med. -2005.-N 33.-p.1845-1853

УДК [ 616.9-02: 579.84+615.015.8]-036.22

#### НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ ГРАМНЕГАТИВНЫЕ БАКТЕРИИ В ЭТИОЛОГИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Чернявский В.И., Бiryukova С.В., Гришина Е.И.**

Обзор посвящен группе неферментирующих бактерий (НФБ), роль которых в этиологии нозокомиальных инфекций в последние годы существенно увеличилась. Дана характеристика наиболее значимых видов микроорганизмов этой группы и факторов, определяющих их клиническое значение. Приведены основные биохимические механизмы формирования антибиотикорезистентности НФБ к широко используемым антибиотикам, что является основной проблемой терапии заболеваний, обусловленных этими микроорганизмами.

**Ключевые слова:** неферментирующие грамнегативные бактерии, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность

УДК [616.9-02: 579.84+615.015.8]-036.22

#### НЕФЕРМЕНТУЮЧІ ГРАМНЕГАТИВНІ БАКТЕРІЇ В ЕТІОЛОГІЇ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

**Чернявський В.І., Бірюкова С.В., Гришина О.І.**

Харківська медична академія післядипломної освіти  
Огляд присвячен групі НФБ, роль яких в етіології нозокоміальних інфекцій в останні роки значно підвищилась. Дана характеристика найбільш значущих видів мікроорганізмів цієї групи та факторів, які визначають їх клінічне значення. Наведені основні біохімічні механізми формування антибиотикорезистентності НФБ к широко використовуваним антибіотикам, що є головною проблемою терапії захворювань, які обумовлені цими мікроорганізмами.

**Ключеві слова:** неферментуючі грамнегативні бактерії, нозокоміальні інфекції, антибиотикорезистентність.

UDC: [616.9-02: 579.84+615.015.8]-036.22

#### NONFERMENTING GRAMNEGATIVE BACTERIA IN THE ETIOLOGY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS AND PROBLEM OF DRUG- RESISTANCE

**Chernjavsky V.I., Birukova S.V., Grishina O.I.**

A review is devoted to the group of nonfermenting bacteria (NFB) role of which in etiology of nosocomial infections the last years increased substantially. There is given the description of the most important types of microorganisms of this group and factors, determining their clinical value. The basic biochemical mechanisms of forming of drug- resistance NFB are resulted to the widely utilized antibiotics, that is the basic problem of therapy of diseases, conditioned these microorganisms.

**Key words:** nonfermenting gramnegative bacteria, nosocomial infections, drug- resistance