

Канашенко М.Е., Мицевич И.П., Карцев Н.Н., Асташкин Е.И., Детушева Е.В., Храмов М.В., Светоч Э.А., Фурсова Н.К.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ДЕЗИНФЕКТАНТАМ

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», 142279, пос. Оболенск, Московская обл., Серпуховский р-н, Россия

Для отечественного здравоохранения Elizabethkingia meningoseptica остается относительно новым и малоизученным патогеном, в то время как во многих странах Европы, Азии и других континентов он рассматривается как потенциальный возбудитель ИСМП, в особенности у недоношенных новорожденных и иммунокомпрометированных больных. Анализ литературы, полученные нами результаты свидетельствуют, что E. meningoseptica следует рассматривать как потенциальный патоген, для которого характерен уникальный профиль восприимчивости к антимикробным препаратам (АМП). Приводятся результаты изучения чувствительности к АМП и дезинфектантам трёх изолятов E. meningoseptica, выделенных в ходе расследования вспышки заболеваемости в одном из перинатальных центров РФ, где в период с января по февраль 2016 г. зарегистрировано три случая сепсиса с летальным исходом у недоношенных новорожденных, вызванного сочетанной инфекцией Acinetobacter baumannii и E. meningoseptica.

Ключевые слова: *Elizabethkingia meningoseptica*; нозокомиальные инфекции; антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Канашенко М.Е., Мицевич И.П., Карцев Н.Н., Асташкин Е.И., Детушева Е.В., Храмов М.В., Светоч Э.А., Фурсова Н.К. Изучение профиля чувствительности *Elizabethkingia meningoseptica* к антибактериальным препаратам и дезинфектантам. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (4): 242-247 DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-242-247>

Kanashenko M.E., Mitzevich I.P., Kartsev N.N., Astashkin E.I., Detusheva E.V., Khramov M.V., Svetoch E.A., Fursova N.K.

A STUDY OF ANTIBIOTIC AND DISINFECTANT SUSCEPTIBILITY OF *ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA*

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, 142279, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

For the local health service, Elizabethkingia meningoseptica remains a relatively new and little-known pathogen, whereas in many countries of Europe, Asia and other continents it is considered as a potential causative agent of nosocomial infections, especially in premature infants and immunocompromised patients. An analysis of the literature data, as well as our results indicate that E. meningoseptica should be considered as a potential pathogen, which is characterized by a unique profile of susceptibility to antimicrobial agents (AMP) and disinfectants. This article presents the results of a study of susceptibility to AMP and disinfectants of three isolates of E. meningoseptica, isolated during an investigation of an outbreak in one of the perinatal centers of the Russian Federation, where three cases of sepsis with a fatal outcome in premature infants caused by co-infection with Acinetobacter baumannii and E. meningoseptica were recorded between January and February 2016.

Key words: *Elizabethkingia meningoseptica*, nosocomial infections, antibiotic resistance.

For citation: Kanashenko M.E., Mitzevich I.P., Kartsev N.N., Astashkin E.I., Detusheva E.V., Khramov M.V., Svetoch E.A., Fursova N.K. A study of antibiotic and disinfectant susceptibility of *Elizabethkingia meningoseptica*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (4): 242-247 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-242-247>

For correspondence: *Kanashenko M.E.*, junior researcher of The Antimicrobial Agents Laboratory, Department of Molecular Microbiology; e-mail: Kanashenko@obolensk.org

Information about authors:

Kanashenko M.E., <https://orcid.org/0000-0001-5330-0806>;

Mitzevich I.P., <https://orcid.org/0000-0002-7521-1641>;

Kartsev N.N., <http://orcid.org/0000-0002-2006-9131>;

Astashkin E.I., <https://orcid.org/0000-0002-3559-9071>;

Detusheva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-3478-6534>;

Khramov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-4553-3826>;

Svetoch E.A., <http://orcid.org/0000-0002-3185-1954>;

Fursova N.K., <http://orcid.org/0000-0001-6053-2621>.

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 26.03.2020

Accepted 11.09.2020

Впервые данный микроорганизм описан Элизабет О. Кинг, изучавшей причину менингита у новорожденных в 1959 г., и назван [*Flavobacterium*] *meningosepticum*. В

1994 г. произведена реклассификация, и его отнесли к семейству *Flavobacteriaceae*, роду *Chryseobacterium*, виду *Chryseobacterium meningosepticum*. В 2005 г. на ос-

Для корреспонденции: *Канашенко Мария Евгеньевна*, мл. науч. сотр. лаб. антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии; e-mail: Kanashenko@obolensk.org

новании проведённого анализа 16S рРНК в семействе *Flavobacteriaceae* выделили новый род *Elizabethkingia*, к которому принадлежат: *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anopheles*, *E. endophytica* [1].

Морфологически *E. meningoseptica* – тонкие, слегка изогнутые одиночные палочки с закруглёнными концами, грамотрицательные, неподвижные. Спор не образуют, облигатные аэробы [1]. В окружающей среде встречается повсеместно, в почве и воде. Вспышки ИСМП потенциально могут возникать при использовании загрязнённой возбудителем воды, медицинских устройств, недостаточно простерилизованного инструментария [2–4].

E. meningoseptica растёт на простых питательных средах, не требует дополнительных факторов роста [5]. Культуральной особенностью *E. meningoseptica* является медленный и слабый рост или его полное отсутствие на агаре МакКонки. Оптимально культивирование в аэробных условиях при температуре 22–37 °С [6]. Представители рода *Elizabethkingia* являются галотолерантными, что наблюдается у большинства видов семейства *Chryseobacterium* [7].

E. meningoseptica относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), биохимические свойства варьируемы, что делает идентификацию на основании биохимических реакций недостоверной [8].

Элизабеткингии – типичные условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие инфекционный процесс только у иммунокомпрометированных лиц, в частности, у недоношенных новорожденных и пациентов с онкологическими заболеваниями [9]. У новорожденных менингит является наиболее распространённой клинической формой заболевания, вызываемого данным патогеном. Бактериемия и пневмония – другие частые проявления этой инфекции среди пациентов групп риска [10].

Штаммы *E. meningoseptica* природно устойчивы к полимиксинам, аминогликозидам (гентамицину, стрептомицину), хлорамфениколу, большинству β-лактамов антибиотиков, включая пенициллин и ампициллин [11].

Штаммы *E. meningoseptica* продуцируют по меньшей мере три типа β-лактамаз: две карбапенем гидролизующие металло-β-лактамазы класса В (MBL) [12], ассоциированные с резистентностью к азтреонаму и карбапенемам, являющимися важными лекарственными средствами для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [13], и неиндуцируемую β-лактамазу с расширенным спектром класса А (ESBL), которая исключает использование для лечения цефалоспоринов с расширенным спектром действия – цефотаксима, цефтазидима, цефепима [14–16].

E. meningoseptica является микроорганизмом, имеющим два хромосомно кодируемых гена MBL. ПЦР в режиме «реального времени» и биохимический анализ демонстрируют, что три гена *bla* активно экспрессируются *in vivo* в виде функциональных β-лактамаз. Наиболее часто выявляются различные аллели *bla_B* и *bla_{GOB}*, отвечающие за синтез металло-β-лактамаз класса В [16].

Идентифицированы так называемые *bla_{CME}* (*S. meningosepticum* ESBL), кодирующие CME серин-β-лактамазы (SBL) класса D, связанные с устойчивостью к цефалоспорином [17, 18].

С помощью ПЦР выявлены детерминанты устойчивости к триметоприм/сульфаметоксазолу; шесть изоля-

тов обладали геном *sullI*, четыре – геном *sullII*, ген *dfrA12* обнаружен только в одном из них [19].

В связи с широким спектром природной множественной антибактериальной устойчивости трудно определить наиболее эффективные АМП для лечения заболеваний, ассоциированных с *E. meningoseptica*. Ранее рекомендовали ванкомицин, особенно в случаях менингита у новорожденных детей, впоследствии его эффективность поставлена под сомнение многими исследователями ввиду высоких минимальных подавляющих концентраций (МПК) препарата для данного патогена [20–22]. Появились сообщения об эффективности сочетанного применения ванкомицина и рифампицина при лечении *E. meningoseptica* инфекции у детей [23].

Отмечены несоответствия в паттернах чувствительности *E. meningoseptica* к АМП при постановке тестов диско-диффузионным методом и методом серийных разведений в бульоне, поэтому определение чувствительности диско-диффузионным методом не рекомендуется [24, 25].

Цель исследования – изучение профиля чувствительности к АМП и дезинфектантам и детекция генов антибиотикорезистентности у трёх изолятов *E. meningoseptica*, выделенных от трёх погибших недоношенных новорожденных детей на территории РФ в период с января по февраль 2016 г.

Материал и методы. Биоэтические требования.

Исследование не содержит персональных данных пациентов – фамилии, даты рождения, адреса проживания, номера истории болезни и др. В соответствии с требованиями Биоэтического комитета Российской Федерации, каждым пациентом при поступлении в клинику заключен договор с лечебным учреждением, содержащий согласие на проведение лечения и лабораторного обследования.

Клинические изоляты, выделение и идентификация.

Из одного перинатального центра РФ в период с января по февраль 2016 г. поступили образцы клинического и секционного материала от трёх умерших недоношенных детей с предварительным диагнозом сепсис. Образцы материала высевали на различные питательные среды производства ФБУН ГНЦ ПМБ. Средой накопления являлся тиогликолевый бульон. Посевы инкубировали в аэробных условиях при температуре 37°C. Выделенные культуры микроскопировали и идентифицировали с помощью автоматической системы MALDI-ToF – Biotyper (Bruker, США).

Определение чувствительности к АМП. Определение чувствительности к АМП у *E. meningoseptica*, с учётом природной полирезистентности проводили двумя методами: с помощью коммерческих наборов SENSILAtest NEFERM, SENSILAtest G-I, SENSILAtest G-II, SENSILAtest G+, SENSILAtest Staphy (ErbaLachema, Чехия) и методом серийных разведения АМП в бульоне с использованием следующих АМП: имипенем, меропенем, гентамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин, новобиоцин, линезолид (все препараты, кроме триметоприм/сульфаметоксазола, производства Oxoid, Англия; триметоприм/сульфаметоксазол – коммерческий таблетированный препарат Ко-тримоксазол-Акри (Акрихин, Россия) в дозировке 480 мг (80 мг триметоприма, 400 мг сульфаметоксазола). Первый метод отобран на основании быстроты и удобства осуществления в условиях

базовой микробиологической лабораторий лечебно-профилактических учреждений, используя второй метод, определены МПК в отношении клинических изолятов *E. meningoseptica* для каждого АМП.

Детекция генов антибиотикорезистентности. Детекцию генов β -лактамаз bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{OXA-48} , bla_{NDM} , bla_{VIM} и интеграз класса 1 *intI1* и класса 2 *intI2* осуществляли с помощью ПЦР с электрофоретической детекцией результата [26-31].

Определение чувствительности к дезинфицирующим средствам. Чувствительность бактерий к дезинфектантам изучали на препаратах, относящихся к разным функциональным классам: гуанидины – «Дезин» (ООО «Дезиндустрия», Россия); четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) – «Биодез-Оптима» (ООО «Биодез», Россия), «Лактик-Окси» (ОАО НПО «Новодез», Россия); кислородсодержащие – «Новодез-Актив» (ОАО НПО «Новодез», Россия); на основе окислителей, выделяющих активный хлор или кислород – «Тристел-Фьюз для поверхностей» («ТристелСолюшенс Лимитед», Великобритания); композитные на основе ЧАС и кислородсодержащих – «Триосепт-Окси» (ООО «НПО СпецСинтез», Россия), «Необак-Окси» (ОАО НПО «Новодез», Россия); композитные на основе ЧАС, альдегидов, гуанидина, спиртов и аминов – «САТ-22» (ООО «Сателлит», Россия), «Микробак-форте» («Боде Хемигмбх и Ко», Германия), «Биодез-Экстра ДВУ» (ООО «Биодез», Россия), «Эффект-форте Плюс» (ООО «Биодез», Россия).

Оценка антибактериальной активности препаратов для планктонных клеток. Пробирки, содержащие 4 мл питательного бульона и двукратные разведения дезсредств, заседали по 0,02 мл бактериальной культуры в концентрации 10^7 КОЕ/мл, инкубировали при температуре 37°C. Наличие роста бактерий учитывали визуально по наличию мутности в пробирке. Минимальную концентрацию, в которой отсутствовал видимый рост, принимали за МПК. Из пробирки, принятой за МПК, и

из последующих, в которых отсутствовал рост, производили контрольный высеv по 0,1 мл на чашки Петри с плотной питательной средой, не содержащей подавляющих рост добавок, и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. Минимальная концентрация, из которой произведён высеv на чашку Петри при отсутствии роста, после дополнительной инкубации в течение 24 ч, принималась за МБК [32].

Оценка антибактериальной активности препаратов для биоплёнок (БП). Чувствительность БП микроорганизмов к изучаемым препаратам определяли методом аппликаторов: поверхность питательного агара, не содержащего АМП, заседали 0,1 мл суспензии исследуемой тест-культуры в концентрации 10^9 КОЕ/мл. Посевы инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч, после чего на поверхность агара накладывали стерильный целлюлозный аппликатор (7×7 мм) на 2-3 мин. Аппликатор с отпечатком культуры переносили на поверхность агара в чашки Петри с питательной средой, содержащей серийные разведения дезинфектантов, в ориентации «вниз бактериальным отпечатком». Чашки инкубировали при температуре 37°C в течение 72 часов. За МБК принимали минимальную концентрацию препарата, при которой отсутствовал рост культуры на аппликаторе и вокруг него [32].

Результаты. Выделение и идентификация. Из всех проанализированных образцов от трёх умерших новорожденных детей выделены чистые культуры микроорганизмов, идентифицированные на приборе MALDI-ToF Biotyper как *A. baumannii* и *E. meningoseptica*.

Чувствительность к АМП. Результаты определения чувствительности *E. meningoseptica* к АМП с помощью пяти коммерческих наборов SENSILAtest и микрометодом серийных разведений АМП для определения МПК показывают, что все три изученных штамма имели идентичный профиль чувствительности к АМП (табл. 1-3).

Детекция генов антибиотикорезистентности. В клетках всех трёх изолятов не выявлено генов β -лактамаз

Таблица 1

Чувствительность изолятов *E. meningoseptica* к антимикробным препаратам для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями

SENSILAtest NEFERM			SENSILAtest G-I			SENSILAtest G-II		
АМП	мг/л	R/S/I	АМП	мг/л	R/S/I	АМП	мг/л	R/S/I
Цефтазидим	8	R	Ампициллин	8	R	Пиперациллин / тазобактам	16/4	S
Цефепим	8	R	Ампициллин / сульбактам	8/4	R	Меропенем	2	R
Меропенем	2	R	Цефалексин	16	R	Цефепим	1	R
	4	R	Цефуросксим	8	R	Цефтазидим	4	R
	8	R	Цефотаксим	1	R	Цефтазидим	1	R
Амикацин	8	R	Колистин	2	R	Цефтазидим	4	R
	16	R	Ципрофлоксацин	2	R	Азтреонам	1	R
Ципрофлоксацин	0,5	R	Ципрофлоксацин	0,5	R	Азтреонам	1	R
Триметоприм / сульфаметоксазол	2/38	S	Ципрофлоксацин	1	R	Азтреонам	4	R
	4/76	S	Триметоприм / сульфаметоксазол	2/38	S	Тигециклин	1	S
Колистин	2	R	Триметоприм / сульфаметоксазол	4/76	S	Тигециклин	2	S
	4	R	Гентамицин	2	R	Нетилмицин	2	R
Пиперациллин / тазобактам	16/4	S	Гентамицин	4	R	Нетилмицин	4	R
Гентамицин	4	R	Амикацин	8	R	Цефтазидим / клавуланат	0,25/4	R
			Амикацин	16	R	Цефтазидим / клавуланат	1/4	R

Примечание. Здесь и в табл. 2: R - наличие роста (резистентный), S - отсутствие роста (чувствительный), I - наличие слабого роста (промежуточная чувствительность).

Таблица 2

Чувствительность изолятов *E. meningoseptica* к антимикробным препаратам для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями

SENSILAtest G+			SENSILAtest Staphy		
АМП	мг/л	R/S/I	АМП	мг/л	R/S/I
Хлорамфеникол	8	R	Триметоприм / сульфаметоксазол	2/38	S
Моксифлоксацин	0,5	S	Тигециклин	0,5	R
Линезолид	1	S	Линезолид	4	S
	2	I	Эритромицин	1	R
	4	S		2	R
Ампициллин	4	R	Ванкомицин	2	R
	8	R	Ципрофлоксацин	1	R
Тигециклин	0,25	R	Цефокситин	4	R
	0,5	I	Фузидиевая кислота	1	S
Левифлоксацин	1	S	Рифампицин	0,0625	R
	2	S		0,5	S
Эритромицин	0,25	R	Клиндамицин	0,25	R
	0,5	R		0,5	R
Пенициллин G	0,25	R	Гентамицин	1	R
	2	R			
Цефтриаксон	0,5	R			
	1	R			
Тетрациклин	1	R			
	2	R			
Клиндамицин	0,5	I			
Гентамицин	256	S			
Ванкомицин	2	R			
	4	R			

*bla*_{CTX-M2}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV2}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, интеграз класса 1 *intI1*, класса 2 *intI2*.

Определение чувствительности к дезинфицирующим средствам. В ходе оценки чувствительности к дезсредствам планктонных клеток и БП изучаемых изолятов *E. meningoseptica* показано, что планктонные клетки *E. meningoseptica* более чувствительны к исследуемым дезсредствам, чем бактериальные клетки тех же штаммов в составе БП. Планктонные клетки *E. meningoseptica* чувствительны ко всем исследуемым дезсредствам, бактериальные клетки того же штамма в составе БП, устойчивы к дезсредствам «Биодез-Экстра ДВУ», «Тристел-Фьюз для Поверхностей», «Необак-Окси» в концентрациях применяемых в клинической практике (табл. 4).

Обсуждение. Для *E. meningoseptica* характерен широкий спектр природной резистентности к АМП различных классов: большинству β-лактамных антибиотиков, включая пенициллин и ампициллин, полимиксинам, аминогликозидам, цефалоспорином, амфениколам [9-11, 23]. Это отличает данный патоген от других грамотрицательных бактерий, в том числе группы неферментирующих микроорганизмов. Множественная лекарственная устойчивость *E. meningoseptica* к АМП осложняет выбор эффективных этиотропных средств лечения.

В ходе исследования чувствительности к АМП трёх изолятов *E. meningoseptica* проведён сравнительный анализ результатов, полученных двумя методами: с помощью пяти коммерческих наборов SENSILAtest (ErbaLachema, Чехия) и микрометодом серийных разведений с определением МПК. В обоих случаях все три изолята имели идентичный профиль чувствительности к АМП: резистентны практически ко всем использованным препаратам.

Таблица 3

МПК АМП изолятов *E. meningoseptica*

Антимикробные препараты	Минимальные подавляющие концентрации, мг/л
Имипенем	128
Меропенем	128
Гентамицин	64
Офлоксацин	8
Левифлоксацин	4
Моксифлоксацин	2
Хлорамфеникол	128
Триметоприм	32
Триметоприм/сульфаметоксазол*	4/20
Рифампицин	1
Новобиоцин	32
Линезолид	8

Примечание.* - для постановки теста использован коммерческий таблетированный препарат Ко-тримоксазол-Акри (Акрихин, Россия) в дозировке 480 мг (80 мг триметоприма, 400 мг сульфаметоксазола).

С помощью рекомендованного к использованию для НГОБ коммерческого набора SENSILAtestNEFERM установлено, что изучаемые изоляты *E. meningoseptica* резистентны к подавляющему большинству входящих в набор АМП, кроме триметоприм/сульфаметоксазола и пиперациллин/тазобактама. Использование других наборов SENSILAtest, разработанных для грамположительных бактерий, выявило чувствительность изучаемых изолятов к препаратам, традиционно используе-

Таблица 4

Чувствительность к дезинфектантам планктонных клеток и БП штаммов *E. meningoseptica*

Дезинфектант	Планктонные клетки		Биоплёнка
	МПК, %	МБК, %	МБК, %
Дезин	0,060	0,130	1,00
Биодез-Оптима	0,0040	0,0040	0,020
Лактик-Окси	0,0030	0,0060	0,10
Новодез-Актив	0,0310	0,060	0,50
Тристел-Фьюз	0,130	1,00	8,00
Триосепт-Окси	0,0020	0,0020	0,060
Необак-Окси	0,0050	0,010	0,60
САТ-22	0,0030	0,0060	0,020
Микробак-форте	0,0050	0,010	0,010
Биодез-Экстра ДВУ	0,0040	0,0080	0,30
Эффект-форте Плюс	0,020	0,030	0,0130

мым для лечения инфекций, вызываемых грамположительной микрофлорой: моксифлоксацину, линезолиду (в дозировке >4 мг/л), левофлоксацину, гентамицину (в дозировке >256 мг/л), фузидиевой кислоте, рифампицину (в дозировке >0,5 мг/л). Использование одновременно набора SENSILAtestNEFERM и других наборов для определения чувствительности к АМП позволяет расширить спектр возможных к использованию для терапии *E. meningoseptica* инфекции.

Определение МПК АМП для изолятов *E. meningoseptica* является необходимым этапом для оценки возможности применения АМП в клинической практике. Несмотря на то, что международные критерии оценки чувствительности к АМП для данного микроорганизма отсутствуют, использование экспериментально определённых значений МПК может позволить клиницистам правильно рассчитать дозировку препаратов или их сочетаний для терапии пациентов, учитывая их возраст, клинический диагноз, тяжесть течения заболевания. Определение чувствительности к АМП для *E. meningoseptica* на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek 2-Compact (BioMérieux, Франция) невозможно из-за отсутствия критериев оценки чувствительности в программном обеспечении анализатора.

Поиск широко распространённых среди полирезистентных микроорганизмов генов β-лактамаз (bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{OXA-48} , bla_{NDM} , bla_{VIM}) и интегронов 1 и 2 классов у выделенных штаммов *E. meningoseptica* не дал положительных результатов.

В ходе исследования чувствительности к дезинфицирующим средствам использован методический подход, позволяющий проводить сравнительный анализ чувствительности микроорганизмов к АМП, в том числе к антисептикам и дезинфектантам, в планктонном состоянии и для БП. В большинстве случаев БП штамма *E. meningoseptica* проявляли значительно большую устойчивость к дезсредствам, по сравнению с планктонными клетками.

Заключение. Проведённые исследования указывают на необходимость углублённого анализа чувствительности к АМП у представителей госпитальных патогенов, включая моделирование бактериальных БП для оценки реальной чувствительности к антисептикам и дезинфектантам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы НИР Роспотребнадзора.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-26, 30-31 см. REFERENCES)

27. Прячук С. Д., Фурсова Н. К., Абаев И. В., Ковалёв Ю. Н., Шишкова Н. А., Печерских Е. И. и др. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*, выделенных в России в 2003-2007 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 55(9-10):3-10.

28. Детушева Е. В., Родин В. Б., Слукин П. В., Ершова О. Н., Александрова И. А., Сазыкина С. Ю. и др. Чувствительность нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Proteus mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 17(1):57-67.

REFERENCES

1. Krieg N.R., Ludwig W., Whitman W., Hedlund B.P., Paster B.J., Staley J.T. et al. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 4: The Bacteroidetes, Spirochaetes, Tenericutes (Mollicutes), Acidobacteria, Fibrobacteres, Fusobacteria, Dictyoglomi, Gemmatimonadetes, Lentisphaerae, Verrucomicrobia, Chlamydiae, and Planctomycetes, 2nd ed. Springer-Verlag, 2011; 202-10.

2. Ceyhan M., Yildirim I., Tekeli A., Yurdakok M., Us E., Altun B., et al. A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. *Am. J. Infect. Control*. 2008; 36:453-7.

3. Bloch K.C., Nadarajah R., Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: An emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:30-41.

4. Hoque S.N., Graham J., Kaufmann M.E., Tabaqchali S. *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2001; 47:188-92.

5. Holmes B., Owen R.J., McMeekin T.A. Genus *Flavobacterium*. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 1. Baltimore, Williams&WilkinsCo. 1984; 353-61.

6. Bruun B., Ursing J. Phenotypic characterisation of *Flavobacterium meningosepticum* strains identified by DNA-DNA hybridization. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. B*. 1987; 95(1):41-7.

7. Bernardet J.-F., Vancanneyt M., Matte-Tailliez O., Grizez L., Tailliez P., Bizet C. et al. Polyphasic study of *Chryseobacterium* strains isolated from diseased aquatic animals. *Syst. Appl. Microbiol.* 2005; 28: 640-60.

8. Tuon F.F., Campon L., Duboc de Almeida G., Gryscek R.C. *Chryseobacterium meningosepticum* as a cause of cellulitis and sepsis in an immunocompetent patient. *Journal of Medical Microbiology*. 2007; 56(8): 1116-7.

9. Hsu M.-S., Liao C.-H., Huang Y.-T., Liu C.-Y., Yang C.-J., Kao K.-L. et al. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of *Elizabethkingia meningoseptica (Chryseobacterium meningosepticum)* bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999-2006. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30(10):1271-8.

10. Hawley H.B., Gump D.W. Vancomycin therapy of bacterial meningitis. *Am. J. Dis. Child.* 1973; 126:261-4.

11. Rossolini G.M., Franceschini N., Riccio M.L., Mercuri P.S., Perilli M., Galleni M. et al. Characterization and sequence of the *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* carbapenemase: a new molecular class B beta-lactamase showing a broad substrate profile. *Biochem. J.* 1998; 332:145-52.

12. Ceyhan M., Celik M. *Elizabethkingia meningosepticum (Chryseobacterium meningosepticum)* infections in Children. *Int J Pediatr.* 2011; 215-37.

13. Bellais S., Poire L., Naas T., Girlich D., Nordmann P. Genetic biochemical analysis and distribution of the Ambler class A-lactamase CME-2, responsible for extended spectrum cephalosporin resistance in *Elizabethkingia (Flavobacterium) meningosepticum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:1-9.

14. Chen G.X., Zhang R.H., Zhou W. Heterogeneity of metallo- β -lactamases in clinical isolates of *Elizabethkingia meningoseptica* from Hangzhou China. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57:750-2.
15. González L.J., Vila A.J. Carbapenem Resistance in *Elizabethkingia meningoseptica* Is Mediated by Metallo- β -Lactamase BlaB. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(4): 1686-92.
16. Chen G.-X., Zhang R., Zhou H.W. Heterogeneity of metallo- β -lactamases in clinical isolates of *Chryseobacterium meningosepticum* from Hangzhou, China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006; 57(4): 750-2.
17. Bellais S., Poirel L., Naas T., Girlich D., Nordmann P. Genetic-biochemical analysis and distribution of the Ambler class A β -lactamase CME-2, responsible for extended-spectrum cephalosporin resistance in *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:1-9.
18. Rossolini G.M., Franceschini N., Lauretti L., Caravelli B., Riccio M.L., Galleni M. et al. Cloning of a *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* chromosomal gene (*bla*_{ACME}) encoding an extended-spectrum class A β -lactamase related to the *Bacteroides* cephalosporinases and the VEB-1 and PER β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43:2193-9.
19. Jiang X., Wang D., Wang Y., Yan H., Shi L., Zhou L. et al. Occurrence of antimicrobial resistance genes *sul* and *dfrA12* in hospital environmental isolates of *Elizabethkingia meningoseptica*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology.* 2012; 28(11):3097-102.
20. Lin P.Y., Chen H.L., Huang C.T., Su L.H., Chiu C.H. Biofilm production, use of intravascular indwelling catheters and inappropriate antimicrobial therapy as predictors of fatality in *Chryseobacterium meningosepticum* bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 36:436-40.
21. Fraser S.L., Jorgensen J.H. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41(12):2738-41.
22. Chang J.C., Hsueh P.R., Wu J.J., Ho S.W., Hsieh W.C., Luh K.T. Antimicrobial susceptibility of *Flavobacteria* as determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1997; 41(6):1301-6.
23. Issack M.I., Neetoo Y. An outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* neonatal meningitis in Mauritius. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011; 5(12):834-9.
24. Aber R.C., Wennersten C., Moellering R.C.Jr. Antimicrobial susceptibility of *Flavobacteria*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978; 14: 483-7.
25. Johnny M., Khuffash F.A., Elhag K.M. Antimicrobial treatment of *Flavobacterium meningosepticum* infection. *Ann. Trop. Paediatr.* 1983; 3: 125-8.
26. Edelstein M., Pimkin M., Palagin I., Edelstein I., Stratchounski L. Prevalence and Molecular Epidemiology of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian Hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(12):3724-32.
27. Pryamchuk S.D., Fursova N.K., Abaev I.V., Kovalev Yu.N., Shishkova N.A., Pecherskikh E.I., Korobova O.V. et al. Genetic determinants of antibacterial resistance among nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, and *Enterobacter spp.* isolates collected in Russia within 2003-2007. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 55(9-10):3-10. (in Russian)
28. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(1):559-62.
29. Hujer K.M., Hujer A.M., Hulten E.A., Bajaksouzian S., Adams J.M., Donskey C.J. et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter sp.* isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(12):4114-23.
30. Yang J., Chen Y., Jia X., Luo Y., Song Q., Zhao W. et al. Dissemination and characterization of NDM-1-producing *Acinetobacter pittii* in an intensive care unit in China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(12): E506-513.
31. Machado E., Cantón R., Baquero F., Galán J.C., Rollán A. et al. Integron content of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains over 12 years in a single hospital in Madrid, Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(5):1823-9.
32. Detusheva E.V., Rodin V.B., Slukin P.V., Ershova O.N., Alexandrova I.A., Sazykina S.Yu. et al. Sensitivity of nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Proteus mirabilis* to chlorhexidine-based antiseptic. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17(1): 57-6. (in Russian)

Поступила 26.03.20

Принята к печати 11.09.20