

УДК: 579.61:579.843.93(048)

ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МАЛОИЗУЧЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РОДА *CHRYSEOBACTERIUM* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. О. Голубева, А. П. Бондаренко, О. Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Некоторые представители рода *Chryseobacterium* семейства *Flavobacteriaceae*, являющиеся условно-патогенными микроорганизмами, остаются относительно новыми и малоизученными патогенами для российских исследователей, в то время как во многих странах Европы, Азии и других континентов они рассматриваются как потенциальные возбудители инфекционной патологии, в особенности для иммунокомпрометированных больных и недоношенных новорожденных. Анализ литературы свидетельствует о том, что микроорганизмы рода *Chryseobacterium* следует рассматривать как потенциальные патогены, для которых характерен широкий спектр природной видовой устойчивости к антимикробным препаратам, что определяет уникальный профиль восприимчивости к антибиотикам. В обзоре приведены данные литературы о роли в патологии наиболее известного представителя хризеообактерий - *Chryseobacterium indologenes*.

Ключевые слова: неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Chryseobacterium indologenes*, клинические проявления, внутрибольничная инфекция, методы идентификации, антибиотикорезистентность

CHARACTERISTICS AND CLINICAL SIGNIFICANCE SOME LITTLE STUDY PATHOGENS OF THE GENUS *CHRYSEOBACTERIUM*: A LITERATURE REVIEW

A. O. Golubeva, A. P. Bondarenko, O. E. Trotsenko

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russia

Some members of *Chryseobacterium* genus, *Flavobacteriaceae* spp. are opportunistic microorganisms. They are relatively new and understudied pathogens by Russian scientists while in different European, Asian and other countries they are regarded as potentially hazardous pathogens especially among immunocompromised patients and premature newborns. Literature review evidence that *Chryseobacterium* microorganisms should be considered as potential pathogens that have wide range of natural drug resistance that defines a unique profile of drug susceptibility. The review presents scientific literature data on the role of most known member of *Chryseobacterium* in human pathology - *Chryseobacterium indologenes*

Key words: non-fermentative gram-negative bacteria, *Chryseobacterium indologenes*, clinical manifestations, nosocomial infection, identification methods, antibiotic resistance.

В группу неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) наряду с такими известными патогенами человека, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., входят микроорганизмы рода *Chryseobacterium* (ранее — *Flavobacterium*), о роли которых в этиологии заболеваний человека стало известно лишь в последние десятилетия. Наибольшую тревогу при этом вызывает тот факт, что клинические штаммы указанных микроорганизмов проявляют устойчивость к целому ряду антибактериальных препаратов [48, 27, 26].

Клональное распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью в лечебных учреждениях подвергает опасности пациентов и увеличивает медицинскую нагрузку, что стало проблемой общественного здравоохранения. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ) приобретают всё более важное значение в инфекционной патологии человека и при нозокомиальных инфекциях. В последние годы представители рода *Chryseobacterium* всё чаще выделяются из клинического материала госпитализированных пациентов. Хризеообактерии являются условно-

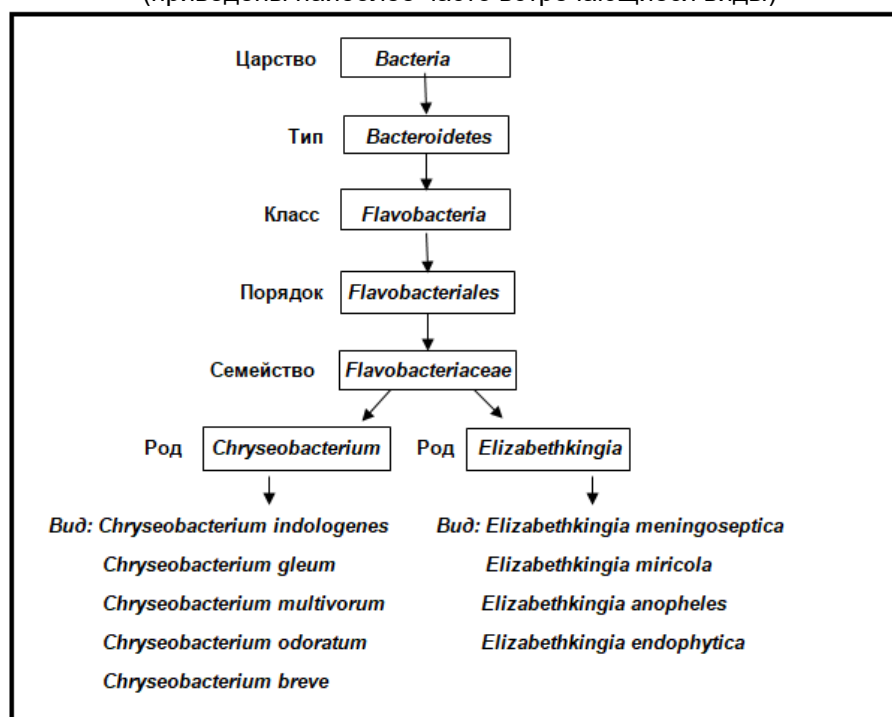
патогенными микроорганизмами, обладающими природной и приобретенной множественной лекарственной устойчивостью. Это предполагает необходимость мониторингирования эпидемиологической ситуации и поиск новых противомикробных средств [6].

Таксономическая классификация

К настоящему времени научная классификация этих возбудителей может быть представлена следующим образом (схема 1):

Схема 1.

Классификация представителей семейства *Flavobacteriaceae* (приведены наиболее часто встречающиеся виды)



Род *Chryseobacterium* (ранее–*Flavobacterium*) принадлежит семейству *Flavobacteriaceae*. Первоначально сформированный в 1994 г. Vandamme et al. род включал шесть бактериальных таксонов, которые ранее (1983, 1990 г.) были известны как представители рода *Flavobacterium*: *F. balustinum*, *F. indologenes*, *F. gleum*, *F. meningosepticum*, *F. indoltheticum* и *F. scopthalmum* [78, 82, 44]. В соответствии с пересмотренной в 1994 г. классификацией, многие виды рода *Flavobacterium* отнесены к другим родам (табл. 1).

Таблица 1.

Таксономическая классификация семейства *Flavobacteriaceae* [1]

Старое название	Новое название
<i>Flavobacterium gleum</i>	<i>Chryseobacterium gleum</i>
<i>Flavobacterium indologenes</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
<i>Flavobacterium odoratum</i>	<i>Myroides odoratus</i> , <i>Myroides odoratimimus</i>
<i>Empedobacter breve</i>	<i>Empedobacter brevis</i>

Позже, в 2005 г. на основании анализа сиквенса 16S рПНК изучаемой группы бактерий было принято решение выделить в семействе *Flavobacteriaceae* новый род *Elizabethkingia* и перевести в него 2 вида хризеобактерий (*C. meningosepticum* и *C. miricola*). К роду *Elizabethkingia* принадлежат сейчас 4 вида возбудителей: *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anopheles* и *E. endophytica*. Название рода дано в честь Элизабет О. Кинг, впервые описавшей бактерии, ставшие причиной менингита у новорожденных еще в 1959 г. и названных первоначально *Flavobacterium meningosepticum*, затем реклассифицированных в 1994 г. как *Chryseobacterium meningosepticum* [49]. Таким образом, *Elizabethkingia meningoseptica* в научной литературе упоминается под двумя названиями: *Chryseobacterium meningosepticum* и *Elizabethkingia meningoseptica*.

Стандарты и руководства по описанию новых таксонов семейства *Flavobacteriaceae* были опубликованы в 2002 году Bernardet et al. [17]. К 2006 году род *Chryseobacterium* расширился до 10 видов, к 2014 году – до 60 видов [56], а в настоящее время род включает более 100 видов [58].

Роль в патологии

Род *Chryseobacterium* включает группу неферментирующих грамотрицательных бактерий палочковидной формы, имеющих свои морфологические, фенотипические и генетические отличия от других НГОБ [55, 78]. Они широко распространены в окружающей среде и обнаруживаются в почве, воде, корнях растений, разлагающемся растительном материале и различных пищевых продуктах (сырое мясо, молоко) [1, 50, 47]. Некоторые штаммы *Chryseobacterium*, ассоциированные с растениями, способны ингибировать патогенные для растений грибы. Микроорганизмы этого рода были также извлечены из пресноводных ручьев, озер, их отложений, из морских отложений и вечной мерзлоты. Выявлялись в системах водяного охлаждения, в питьевой воде, молочнокислых напитках, во внешней среде заводов по розливу пива, были обнаружены в сыром молоке в Израиле [41]. *Chryseobacterium* spp. связаны со множеством животных, они были обнаружены в кишках комаров, тараканов, фекалиях многоножек, пингвинов, в птичьих перьях, в сыром мясе и курице. Также они были выделены из слизи внешне здоровых рыб, однако иногда их рассматривают как микроорганизмы, причастные к порче рыб [56].

Сообщалось, что некоторые виды *Chryseobacterium* обладают необычными свойствами переваривать сложные субстраты, при этом разрушать самые прочные коллагеновые матриксы, такие как перья или экзоскелеты. Эти свойства, вероятно, опосредованы действием специфических хитиназ и коллагеназоподобных металлопротеаз [63].

Исследования окружающей среды показали, что организмы рода *Chryseobacterium* могут выживать в городских водопроводах, обработанных хлором, часто колонизируя умывальники и краны, создавая потенциальные резервуары для инфекций в больничной среде [50].

В стационарах лечебно-профилактических учреждений они контаминируют различные объекты и поверхности и могут быть источником инфекции для госпитализированных пациентов, особенно для тех, кто подвергается длительным воздействиям лекарственных препаратов широкого спектра действия с установкой постоянных устройств для их введения [1, 26]. Часто это наблюдается в тех отделениях и палатах, где находятся пациенты, из клинического материала которых также выделяются *Chryseobacterium* spp. В таких ситуациях следует иметь в виду, что объекты окружающей среды могут быть источниками инфекции для госпитализированных пациентов [1].

Установлена колонизация пациентов через загрязненные медицинские устройства, включающие жидкости (респираторы, интубационные трубки, туманообразующие палатки, увлажнители, инкубаторы для новорожденных, холодильники, шприцы и т. д.) [32, 60, 50, 35, 43]. Сообщалось также о зараженных хирургически имплантированных устройствах, таких как внутрисосудистые катетеры и протезы клапанов [62, 46]. Повторное выделение хризеобактерий с медицинского оборудования, инструментов, из растворов и других объектов, особенно используемых у нескольких больных, может свидетельствовать о возможности распространения данного возбудителя в стационаре и возникновении нозокомиальных микровспышек инфекций, вызванных представителями рода *Chryseobacterium* [1].

Хризеобактерии являются условно-патогенными микроорганизмами, поражающими в основном новорожденных, а также людей всех возрастных групп с ослабленным иммунитетом [50]. Эти микроорганизмы были описаны как этиологические агенты менингита, бактериемии, пневмонии, эндокардита, инфекций кожи и мягких тканей, глазных и других инфекций [20].

Число зарегистрированных случаев инфекции *Chryseobacterium* с годами возрастает. Это увеличение, вероятно, является результатом улучшения методов диагностики, в том числе использования баканализаторов и масс-спектрометров. Из клинического материала наиболее часто выделяются относящиеся к роду *Chryseobacterium* виды *Chryseobacterium indologenes* и *C. gleum* [1, 48]. Однако в российской медицинской литературе крайне недостаточно информации о значении этой группы бактерий в патологии человека. *Chryseobacterium* spp. обладают низкой вирулентностью. Присутствие их в клиническом материале, как считает Steinberg J.P. (2000 г.), в большей степени является свидетельством контаминации, а не истинной инфекции [75]. Клиническое значение имеет выделение чистой культуры *Chryseobacterium* spp. из стерильных тканей и биологических жидкостей (кровь, ликвор) и полостей. Кроме того, повторное обнаружение хризеобактерий в высокой концентрации в другом клиническом материале (например, мокроте) при отсутствии в нем более вирулентных микроорганизмов у пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне действия предрасполагающих факторов, также имеет клиническое значение. В то же время выделение *Chryseobacterium* spp. из материала, полученного путем эндотрахеальной аспирации от пациента без клинических признаков пневмонии, не имеет диагностической ценности [69].

По данным российских исследователей, представители рода *Chryseobacterium spp.* ежегодно выделяются из клинического материала от пациентов с муковисцидозом (МВ). Отмечается тенденция к изменению и расширению видовой структуры выделяемых патогенов этого рода [3].

Установлено, что факторами риска инфицирования новорожденных *Chryseobacterium spp.* являются: длительное госпитальное лечение, пребывание в кювезе, где создаются благоприятные условия для существования этого микроорганизма (оптимальная температура и высокая влажность), инвазивные манипуляции, использование дыхательной аппаратуры, сосудистых катетеров, дренажей, нарушающих целостность кожи и слизистых оболочек, предшествующая терапия антибиотиками, неактивными в отношении хризеобактерий [1]. Первичным местом локализации возбудителя обычно являются дыхательные пути.

У взрослых наиболее частой формой инфекции, вызванной хризеобактериями, является пневмония, как правило связанная с проведением искусственной вентиляции легких [75, 70]. Описаны вспышки нозокомиальной пневмонии у взрослых пациентов в ОРИТ, обусловленные контаминацией возбудителем дыхательного контура аппарата ИВЛ, лекарственных аэрозолей и растворов [20, 68]. Наиболее часто из всех видов хризеобактерий выделяется *C. indologenes*, который, однако, крайне редко играет доказанную этиологическую роль в развитии инфекций у человека [69]. Тем не менее с середины 90-х годов XX в. в мире стали регистрироваться случаи нозокомиальной бактериемии, вызванной *C. indologenes*, связанные с использованием постоянных сосудистых катетеров, а также случаи инфекций кровотока у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, нейтропеническая лихорадка) [47].

В последнее время в связи с развитием медицинских технологий и более широким использованием различных инвазивных процедур и антибактериальных препаратов широкого спектра действия в ряде территорий наблюдается значительный рост внутрибольничной инфекции, вызванной *C. indologenes* [47].

В норме *C. indologenes* не встречается в микрофлоре человека [26, 19, 9]. Этот возбудитель печально известен тем, что вызывает внутрибольничные инфекции из-за его присутствия на влажных поверхностях, в жидкостных устройствах, которые служат потенциальным резервуаром инфекции [24]. Микроб устойчив к хлорированию и может выжить в водопроводной сети [23, 60]. Клиническое значение инфекций, вызванных *C. indologenes*, недостаточно определено, поскольку это редкий патоген для человека, его редко выделяют из клинических образцов, в литературе описано не так много случаев заболевания.

Впервые *C. indologenes* был обнаружен у пациента с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) в 1993 г. [18]. Позже было зарегистрировано больше случаев, проявляющихся бактериемией, пневмонией, менингитом, пиомиозитом, кератитом, а также контаминированными хирургическими имплантированными устройствами [27, 9, 50, 64].

C. indologenes может вызывать различные типы инфекций, такие как: бактериемия, перитонит, инфекция, ассоциированная с искусственным шунтом, госпитальная пневмония (ГП), особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [71, 21, 42, 13, 55, 74, 76, 36, 39, 51, 10]. Являющийся необычным патогеном, *C. indologenes* идентифицирован также как основная причина в случаях раневого сепсиса, целлюлита, пиелонефрита, цистита, инфекций желчевыводящих путей [8, 47]. Наиболее распространенные фоновые заболевания, при которых выделяются хризеобактерии, включают пиомиозит, кератит, хирургические раневые и ожоговые инфекции [30]. *C. indologenes* следует включить в список патогенов, которые могут вызывать бактериемию у младенцев, у пациентов с постоянными медицинскими устройствами и устойчивы к обычному эмпирическому лечению антибиотиками. [46]. Инфекции *C. indologenes* постепенно появляются и у пациентов с нормальным иммунитетом и без имплантации катетера [85]. Внутрибольничные инфекции, связанные с *C. indologenes*, всё чаще регистрируются во многих странах и вызывают значительную заболеваемость и смертность. Анализ научной литературы свидетельствует о том, что большинство инфекций, вызванных этим микроорганизмом, были зарегистрированы на Тайване и возникали у пациентов с ослабленным иммунитетом и сопутствующими заболеваниями, такими как новообразования, диабет или сердечные заболевания [62, 47]. Около 10% инфекций зарегистрированы за пределами Азии, в Австралии, Индии, Европе и США [28, 60, 85].

Данные инфекции были в основном спорадическими, иногда вспышки могли представлять угрозу и в стационаре. Исследование, проведенное на Тайване, показало, что 98% (212 из 215) *C. indologenes* были внутрибольничными, а уровень смертности пациентов с бактериемией или пневмонией составил 35,4% (40 из 113) [26]. Совсем недавно Cantero et. al. (2018 г.) сообщили о вспышке *C. indologenes* в отделении интенсивной терапии испанской больницы, где смертность достигла 25% [24]. Восприимчивые группы населения – младенцы (особенно недоношенные дети), пожилые люди, длительно госпитализированные пациенты, пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями или с ослабленным иммунитетом. По информации Danny Alon (2018 г.), предполагаемый уровень смертности, связанный с *C. indologenes*, составляет около 17% [9].

Часто хризеобактерии выделяются из клинического материала в ассоциации с другими микроорганизмами (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др) [26]. Это, в свою очередь, создает трудности при решении вопроса о необходимости дальнейшего тестирования всех культур и определения чувствительности их к антибиотикам. В таком случае значимость обнаружения *Chryseobacterium spp.* в клинических образцах должна определяться индивидуально в каждом случае, принимая во внимание состояние пациента, наличие симптомов инфекции, источник и характер материала, из которого выделен данный микроорганизм [1].

Нозокомиальная пневмония и связанная с постоянным катетером бактериемия составляют большинство случаев инфекции *C. indologenes* [45, 46, 47]. Эти бактерии образуют биопленку на чужеродных материалах (т. е. на постоянных медицинских устройствах) и обладают протеазной активностью, которая может играть важную роль в патогенезе инвазивных инфекций [19, 65, 78]. Однако точные рекомендации по лечению пациентов с этими инфекциями не разработаны.

Биологические свойства бактерий *Chryseobacterium spp.* и методы диагностики

Виды *Chryseobacterium* представляют собой хемоорганотрофные, аэробные, неподвижные, с положительными реакциями по каталазе, оксидазе и индолу, не ферментирующие глюкозу грамотрицательные палочки с параллельными сторонами и закругленными концами, не образующие спор [27, 30]. Обычно клетки имеют ширину 0,5 мкм и длину от 1 до 3 мкм. Оптимальная температура инкубации – 35-37°C. Микроорганизмы рода *Chryseobacterium* хорошо растут на простых питательных средах, кровяном и шоколадном агаре, образуя колонии уже в течение 24 ч. Значительно медленнее *Chryseobacterium spp.* растут на агаре MacConkey. В некоторых случаях на этой среде рост отсутствует вообще [69].

Название *Chryseobacterium* произошло от греч. «*chryseos*» – золотой и «*bacterion*» – маленькая палочка, т.е. *Chryseobacterium* – «желтая палочка» [78]. При росте на питательных средах *Chryseobacterium spp.* образуют желтый или оранжевый пигмент различной интенсивности [32, 19]. Иногда колонии *C. indologenes* окрашены в насыщенный темно-желтый цвет, что связано с синтезом водонерастворимого пигмента флексирубина [1]. Однако встречаются и непигментированные штаммы. Колонии полупрозрачные (изредка непрозрачные), округлые, выпуклые или маловыпуклые, гладкие, блестящие, с цельными краями.

Сложность бактериологической диагностики бактерий рода *Chryseobacterium* состоит в том, что в отечественной бактериологии нет селективной питательной среды, которая наилучшим образом позволила бы выделить данные микроорганизмы и провести первичную дифференциацию данного микроорганизма от бактерий – ассоциантов. В зарубежной практике сегодня используются среды: Enriched Anacker and Ordal medium, Hsu-Shotts, МПА, Van Niels Yeast Agar. Основным недостатком перечисленных сред является наличие сходного культурального роста у бактерий рода *Chryseobacterium* и *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila* и отсутствие компонентов в составе сред, подавляющих рост бактерий – ассоциантов (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) [4, 26].

Большинство штаммов *C. indologenes* хорошо растут на кровяном агаре после 24-часовой инкубации при 37°C [32, 19] (рис.1). *C. indologenes* образует желтовато-оранжевые негемолитические колонии на кровяном агаре, на среде Эндо (Endo Agar) оранжевый цвет колоний менее выражен (рис. 1, 2).

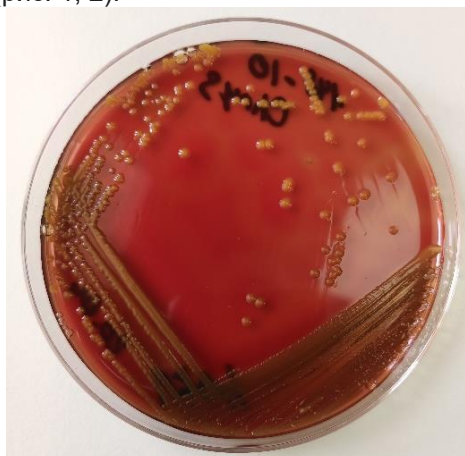


Рис.1. Рост *C. indologenes* на кровяном агаре



Рис.2 Рост *C. indologenes* на среде Эндо

Имеются единичные сообщения о перспективах разработки новых сред [4]. Так, добавление в питательную среду канамицина стимулирует рост колоний рода *Chryseobacterium* (*C.*

psychrophilum) с 10% до 80%. Эта среда является полезным дополнением к ряду питательных сред, доступных для выделения и дальнейшего исследования данных микроорганизмов [5]. Другие же исследования позволили открыть необычный прием идентификации *C. indologenes* – при добавлении к культуре 10% гидроксида калия (KOH) на питательном агаре желтые пигментированные колонии становились красными (рис. 3) [73].

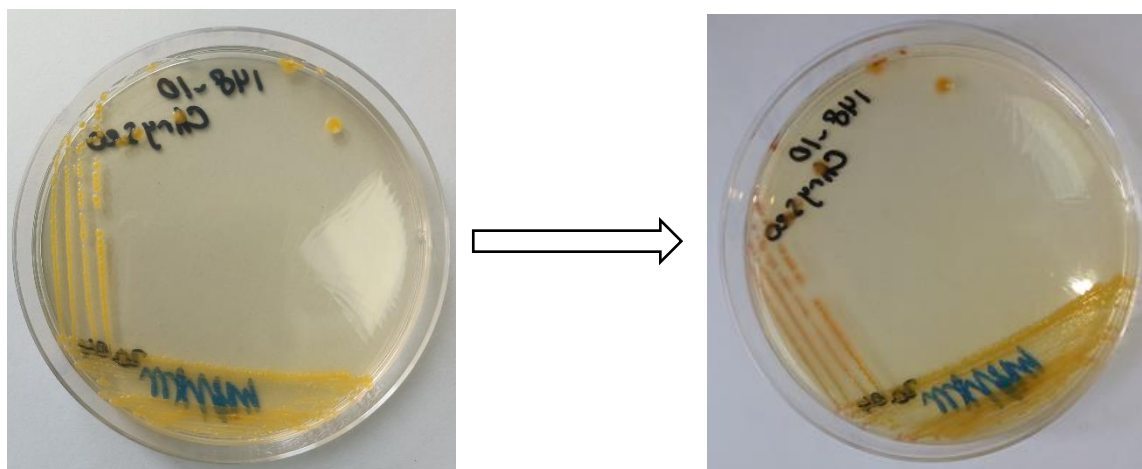


Рис.3. Изменение цвета колоний *C. indologenes* при добавлении к культуре 10% гидроксида калия

В России специальные диагностические питательные среды для культивирования *Chryseobacterium* spp. не производятся, их разработка является актуальной и значимой задачей для практической микробиологии.

Основные фенотипические свойства, характерные для 5 видов хризеобактерий, представлены в таблице 2.

Все штаммы гидролизуют желатин и эскулин. Результаты некоторых биохимических тестов (например, тест на ДНКазу, уреазу, гидролиз крахмала) могут варьировать и зависят от выбора питательной среды, химических реактивов и длительности инкубации [73]. Все штаммы *Chryseobacterium* spp. дают положительную реакцию на индол. Однако часто реакция бывает слабовыраженной, в связи с чем для ее проведения следует использовать метод Эрлиха как наиболее чувствительный [2]. Представители этого рода дают положительный результат на активность фосфатазы.

Таблица 2.

Основные дифференциально-диагностические свойства бактерий рода *Chryseobacterium* [69, 14]

Свойства	<i>Empedobacter brevis</i>	<i>Chryseobacterium gleum</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	<i>Myroides odoratus</i>	<i>Chryseobacterium Meningosepticum</i>
Оксидаза*	+	+	+	+	+
Подвижность	—	—	—	—	—
Индол	+	+	+	—	+
Наличие пигмента флексирубина (нерастворимый)	+	+	+	НД	—
Наличие желтого пигмента	Бледный	Яркий	Яркий	V	+ (незначительный)
β-Галактозидаза (ONPG)	—	V	V	—	+
Редукция нитратов до нитритов	—	V	V	—	—
Желатиназа	+	+	+	+	+
Гидролиз крахмала	—	+	+	—	—
Гидролиз эскулина	—	+	+	—	+

Уреаза	—	V	V	+	V
Кислота из:					
лактозы	—	—	—	—	V
маннита	—	—	—	—	V
мальтозы	+	+	+	—	+
сахарозы	—	V	V	—	—
ксилозы	—	V	V	—	—
глицерина	—	V	V	—	V
арабинозы	—	V	V	—	—
Рост при температуре 42°C	—	V	V	—	V
Рост на среде MacConkey	Нет данных	V	V	V	V

Примечание: «+» – 90% и более штаммов дают положительный результат, «—» – 90% и более штаммов дают отрицательный результат, V – тест вариабельный.

* Лучше использовать метод Ковача, так как *C. meningosepticum* в тесте по Эрлиху может давать отрицательный результат.

Видовая идентификация хризеобактерий очень важна, так как число зарегистрированных случаев инфицирования госпитализированных пациентов микроорганизмами данного рода ежегодно растет.

Чувствительность к антимикробным препаратам

Свойство бактерий приобретать устойчивость к антибиотикам приводит к быстрому формированию резистентности клещевым препаратам, что способствует развитию рецидивирующих инфекций [4]. До настоящего времени Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам NCCLS (США) не разработаны специфические критерии интерпретации результатов исследования чувствительности хризеобактерий к антибиотикам. Для этой цели используют критерии, разработанные для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [61].

По данным литературы, микроорганизмы рода *Chryseobacterium* обладают природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам (АМП), применяемым для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями: аминогликозидам (гентамицину, стрептомицину), пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, тетрациклину, хлорамфениколу [1, 45, 7, 20].

Природная устойчивость *Chryseobacterium spp.* к большинству бета-лактамовых антибиотиков связана с продукцией хромосомно-опосредованных металлобета-лактамаз (MBL), относящихся к молекулярному классу В (подкласс В1) [73, 72, 38]. Эти ферменты разрушают бета-лактамовое кольцо АМП и обеспечивают данному микроорганизму резистентность к подавляющему большинству β-лактамовых антибиотиков, включая карбапенемы и азтреонам.

Некоторые клоны хризеобактерий способны к продукции молекулярной β-лактамазы класса *A bla_{CIA}* [57, 38] и карбапенем-гидролизующей β-лактамазы класса *B bla_{IND}*, что также обеспечивает устойчивость к карбапенемам и цефалоспорином. Таким образом, *C. indologenes* может продуцировать несколько видов β-лактамаз [57, 16, 66, 84, 83, 15].

Chryseobacterium spp. представляют собой широко распространенный природный резервуар генов, кодирующих продукцию β-лактамаз, что может иметь большое клиническое значение при распространении из природного резервуара генов способности к продукции этих ферментов среди других грамотрицательных аэробов, являющихся патогенами человека. В то же время *Chryseobacterium spp.*, как ни парадоксально, чувствительны к антибиотикам, традиционно используемым для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами: ванкомицину, рифампицину, клиндамицину [69, 20, 77]. Фторхинолоны в большинстве случаев также активны *in vitro* по отношению к хризеобактериям [38]. Чувствительность различных штаммов *Chryseobacterium spp.* к доксициклину и триметоприм-сульфаметоксазолу значительно варьирует [75, 56].

Данные о чувствительности *C. indologenes* к противомикробным препаратам остаются очень ограниченными, поскольку этот возбудитель редко выделяют из клинических образцов. В литературе имеется немного данных о выборе подходящего антибиотика для эмпирического лечения инфекций, вызванных *C. indologenes* [40]. Эта неопределенность связана с широким спектром видовой и приобретенной устойчивости к противомикробным препаратам, отсутствием золотого стандарта тестирования чувствительности, непредсказуемым характером результата тестирования и отсутствием установленных пороговых значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) для этих микроорганизмов [32, 31]. Кроме того, образование биопленки и протеаз бактериями вида *C. indologenes* снижает их чувствительность к противомикробным препаратам, определенную *in vitro* [37].

Выбор антибиотика при инфекции *C. indologenes* затруднен, так как микроорганизм проявляет резистентность к большому перечню АМП (пенициллинам, азтреонаму, цефалоспорином первого, второго и третьего поколений, за исключением цефтазидима) [11]. Большинство изолятов *Chryseobacterium* также устойчивы к колистину [79].

C. indologenes обычно чувствителен к левофлоксацину, цiproфлоксацину, пиперациллин-тазобактаму и цефепиму [28]. Некоторые фторхинолоны показали положительные результаты и стали наиболее активными противомикробными агентами с уровнем чувствительности более 95% в программе SENTRY [50, 38, 80]. Наряду с их широким антибактериальным спектром и высокой концентрацией в тканях хинолоны были рекомендованы для лечения инфекции *C. indologenes* [6]. Однако появление устойчивых к хинолонам штаммов *C. indologenes* вызывает озабоченность. Недавно сообщалось, что уровень чувствительных к хинолонам изолятов *C. indologenes*, полученных на Тайване в 2005–2017 гг., снизился до 16,7–19% [53]. Устойчивость к хинолонам *C. indologenes* связывают с изменениями ДНК-гиразы. Миноциклин (группа тетрациклинов) также показал хорошую активность *in vitro*, в то время как чувствительность к доксициклину и триметоприм-сульфаметоксазолу варьирует [50, 45, 29, 59]. Согласно программе антимикробного надзора SENTRY (1997–2001), ванкомицин, клотримазол, линезолид и гликопептиды не подходят для лечения инфекций, вызванных этим микроорганизмом [50, 18].

Чувствительность *C. indologenes* к цефоперазону, имипенему, пиперациллин-тазобактаму, цiproфлоксацину и имипенему значительно варьирует у различных штаммов, что требует определения чувствительности к антибиотикам в каждом конкретном случае [1, 46, 50]. В литературе сообщалось также о различной чувствительности к ванкомицину [19, 45, 50]. Данные о чувствительности к тигециклину, глицилциклиновому антибиотику, структурно сходному с миноциклином, остаются ограниченными. Рифампицин обычно активен *in vitro* и используется как часть комбинированной терапии для лечения персистирующей инфекции [42].

Наиболее активными агентами против *C. indologenes* в некоторых исследованиях были цефепим, рифампицин, новые фторхинолоны, в частности, гареноксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин, а также котримоксазол [73, 50, 11, 55, 42]. На основании имеющихся в литературе данных, стандартными режимами терапии инфекций, вызванных *Chryseobacterium spp.*, следует считать комбинацию рифампицина с ванкомицином или триметопримом/сульфаметоксазолом и монотерапию фторхинолонами (цiproфлоксацин, левофлоксацин и др.) [20, 1, 36, 64, 26, 59]. Нахождение постоянных катетеров не является препятствием для успешного лечения инфекций, сопутствующих установленным медицинским устройствам [55].

Основываясь на характере чувствительности, описанном в Программе мониторинга резистентности бактерий к противомикробным препаратам SENTRY (включающей 37 центров из 15 европейских стран), и информации из других источников, не обнаружено очевидной разницы для внебольничных изолятов по сравнению со штаммами внутрибольничного происхождения [50, 12, 34, 33].

Штаммы *C. indologenes*, циркулирующие на разных территориях, резко различаются между собой, что затрудняет выбор эффективного препарата для эмпирического лечения [50]. Так, хинолоны не для всех территорий остаются подходящим антимикробным средством для лечения инфекции *C. indologenes* [52]. Согласно недавнему исследованию, уровень резистентности к хинолонам растет, особенно для штаммов, выделенных в Китае [85].

Кроме того, согласно программе антимикробного надзора SENTRY, клинические штаммы *C. indologenes* из Азии, как правило, имеют более высокие показатели резистентности к цефалоспорином и карбапенемам, чем с других континентов. Уровень устойчивости видов *Chryseobacterium* к цефтазидиму и имипенему в период с 1997 по 2001 годы в Латинской Америке и Северной Америке составлял 40 – 42,9% и 73,3–85,7%. Напротив, показатели резистентности к цефтазидиму и имипенему в Азии составили 87,5% и 100% [50].

Таким образом, не существует оптимальной схемы лечения *C. indologenes* –инфекции. Антимикробная терапия должна основываться на МПК, полученной в результате правильно проведенных тестов на чувствительность к АМП [50]. Это важно учитывать, так как инфекция, вызванная данными микроорганизмами, часто приводит к неблагоприятным исходам [25].

Возможно, при частом воздействии антибиотиков широкого спектра действия, таких как цефалоспорины третьего или четвертого поколения и карбапенемы, *C. indologenes* потенциально могут хорошо выживать и накапливаться в больничной среде. Более частое использование антибиотиков широкого спектра действия, таких как колистин и тигециклин, особенно аэрозольная терапия колистином, может также вызвать побочный ущерб и увеличить частоту инфекций *C. indologenes*, связанных с оказанием медицинской помощи [22, 54]. Увеличение клинического использования колистина и тигециклина против новых резистентных к карбапенемам патогенов было связано со значительными проблемами, возникающими в условиях интенсивной терапии больных с тяжелым течением болезни [32, 26].

Таким образом, широкий спектр резистентности хризеобактерий ставит перед клиницистами дилемму при выборе оптимальных противомикробных препаратов для лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами. *C. indologenes* следует включать в этиологический диагноз инфекций, связанных с функционированием постоянных устройств, без которых немыслима современная лечебная практика. Для пациента с ослабленным иммунитетом выделение изолятов *C. indologenes* из клинических образцов (особенно крови, мокроты и мочи) должно насторожить клиницистов в плане возможности стойкой колонизации имплантированных устройств и необходимости тестирования чувствительности микроба *in vitro* для выбора оптимального противомикробного препарата [46].

Выводы

Инфекции, связанные с функционированием постоянных устройств, всё чаще встречаются в клинической практике. Развитие лекарственной устойчивости и природная способность противостоять широкому спектру противомикробных препаратов, присущие *C. indologenes*, позволяют патогену обуславливать тяжелое течение болезни и смертельный исход у пациентов с ослабленным иммунитетом при длительном пребывании в стационаре.

Включенная в список инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), инфекция *C. indologenes*, известная своей редкой и спорадической заболеваемостью, способна вызывать серьезные состояния у людей и тяжелые осложнения у иммунокомпетентных людей. Необходимы более обширные и долгосрочные исследования, чтобы оценить влияние демографических факторов на заболеваемость, факторов вирулентности новых возбудителей – на клиническую картину болезни, природной и приобретённой устойчивости к противомикробным препаратам новых патогенов – на формирование эффективной противомикробной терапии.

В последние годы мы чаще стали сталкиваться с редкими бактериальными возбудителями, способными утяжелять течение основного заболевания. Снижение терапевтической эффективности ряда антибактериальных препаратов трактуется преимущественно с позиций формирования антибиотикорезистентности. Однако при этом следует учитывать возможность расширения спектра этиологически значимых бактерий, что в ряде случаев требует пересмотра подходов к лабораторной диагностике заболеваний с формированием последующей лечебной тактики. Точная идентификация каждого патогена, выявление источника инфекции будет иметь эффективные последствия для инфекционного контроля.

Литература

1. Боронина Л.Г., Кукушкина М.П., Крутова К.В. и др. Род *Chryseobacterium* (Flavobacterium): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам // КМАХ. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 243-250.
2. Боронина Л.Г., Мамаев И.Л., Кукушкина М.П. и др. Антибиотикорезистентность бактерий, вызывающих инфекции новорожденных в реанимационных отделениях / Сборник «Интенсивная терапия в педиатрии». – Екатеринбург, 1999. – С. 7-9.
3. Зубова К. В., Кондратенко О.В., Глинская Е.В. Видовой состав представителей порядка Flavobacteriales, выделенных от пациентов с муковисцидозом в РФ за 2019-2021 гг. / Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXV Кашкинские чтения). – Санкт-Петербург, 2022.
4. Семанин А. Г., Васильев Д. А., Золотухин С.Н. Конструирование дифференциально-диагностической среды для идентификации и первичной дифференциации бактерий рода *Flavobacterium* // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – Т. 41, №1. – С. 99-108.
5. Семанин А.Г., Пекарская Н.П., Золотухин С.Н. и др. Разработка селективной добавки для выделения возбудителя флавобактериоза / Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения: Материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина, 2017. – Ч. III. – С. 265-267.
6. Хасанова Г.Ф., Мавзютов А.Р., Мирсаяпова И.А. и др. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий в клинической практике // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 63-65.
7. Aber R.C., Wennersten C., Moellering Jr. R.C. Antimicrobial susceptibility of Flavobacteria // Antimicrob Agents Chemother. – 1978. – № 3, Vol. 14. – P. 483-487.
8. Afshar M., Nobakht E., Lew S.Q. Chryseobacterium indologenes peritonitis in peritoneal dialysis // BMJ Case Rep. – 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009410>
9. Alon D., Karniel E., Zohar I. et al. Chryseobacterium indologenes bacteremia: clinical and microbiological characteristics of an emerging infection // Int J Clin Med. – 2018. – № 6, Vol. 9. – P. 520-527.
10. Antonello V.S., Daht P., Polli J. et al. Ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit due to Chryseobacterium indologenes // Pediatr Infect Dis J. – 2017. – № 12, Vol. 36. – P. 353-355.

11. Arif N., Khullar S., Kumar R. et al. Pleural effusion caused by *Chryseobacterium indologenes*: a clinical case and review of the literature // J Lab. – 2019. – № 3, Vol.11. – P. 284–286.
12. Aydin Teke T., Oz F.N., Metin O. et al. *Chryseobacterium indologenes* septicaemia in an infant // Case Rep Infect Dis. – 2014. – № 8, Vol. 2014. – doi:10.1155/2014/270521.
13. Bagely D.H., Alexander J.C., Gill V.J. et al. Late *Flavobacterium* species meningitis after cranio-facial exenteration // Arch Intern Med. – 1976. – № 2, Vol. 136. – P. 229–231.
14. Barrow G.I., Feltham R.K.A. Gowan and Steel's Manual for the identification of medical bacteria // Cambridge University Press. – 1993. – Vol. 3. – P.116-117.
15. Bellais S., Léotard S., Poirel L. et al. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *indologenes* // FEMS Microbiol Lett. – 1999. – № 2, Vol. 171. – P.127-132.
16. Bellais S., Poirel L., Leotard S., P Nordmann. Genetic diversity of carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamases from *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *indologenes* // Antimicrob Agents Chemother. – 2000. – № 11, Vol. 44. – P. 3028-3034.
17. Bernardet J.F., Nakagawa Y., Holmes B., et al. Proposed minimal standards for describing new taxa of the family *Flavobacteriaceae* and emended description of the family // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2002. – Vol. 52. – P. 1049 –1070.
18. Bhagawati G., Bhardwaj A., Sajikumar R. et al. Bacteremia by *Chryseobacterium indologenes* in a Patient with Lung Cancer: A Clinical and Microbiological Investigation // Indian J Crit Care Med. – 2019. – № 3, Vol.23. – P. 157–159.
19. Bhuyar G., Jain S., Shah H., Mehta V.K. Urinary tract infection by *Chryseobacterium indologenes* // Indian J Med Microbiol. – 2012. – № 3, Vol. 30. – P. 370–372.
20. 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. – № 1, Vol.76. – P. 30–41.
21. Bonten M.J., van Tiel F.H., van der Geest S. et al. Topical antimicrobial prophylaxis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients // Microbiological observations Infection. – 1993. – № 3, Vol. 21. – P. 137–139.
22. Brown R.B., Phillips D., Barker M.J. et al. Outbreak of nosocomial *Flavobacterium meningosepticum* respiratory infections associated with use of aerosolized polymyxin B // Am J Infect Control. – 1989. – № 3, Vol.17. – P. 121-125.
23. Calderón G., García E., Rojas P. et al. *Chryseobacterium indologenes* infection in a newborn: a case report // J Med Case Rep. – 2011. – Vol. 5. – P.10.
24. Cantero M., Parra L.M., Munez E. et al. A cluster of *Chryseobacterium indologenes* cases related to drainage water in intensive care units // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2018. – № 8, Vol 39. – P. 997-999.
25. Chang Y.C., Lo H.H., Hsieh H.Y. et al. Identification, epidemiological relatedness, and biofilm formation of clinical *Chryseobacterium indologenes* isolates from central Taiwan // J Microbiol Immunol Infect. – 2015. – № 5, Vol. 48. – P. 559-564.
26. Chen F.L., Wang G.C., Teng S.O. et al. Clinical and epidemiological features of *Chryseobacterium indologenes* infections: Analysis of 215 cases // J Microbiol Immunol Infect. – 2013. – № 6, Vol. 46. – P. 425 – 432.
27. Choi M.W., Oh S.S., Choi M.R. et al. *Chryseobacterium indologenes* // Kor J Med. – 2018. – № 1, Vol.93. – P. 65–67.
28. Choi M.W., Oh S.S., Choi M.R. et al. Peritoneal Dialysis-associated Peritonitis Caused by *Chryseobacterium indologenes* // Korean J Med. – 2018. – №1, Vol. 93. – P. 65-67.
29. Chou D.W., Wu S.L., Lee C.T. et al. Clinical characteristics, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of patients with *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in an intensive care unit // Jpn J Infect Dis. – 2011. – № 6, Vol.64. – P. 520-524.
30. Christakis G.B., Perlorentzou S.P., Chalkiopoulou I. et al. *Chryseobacterium indologenes* non-catheter-related bacteremia in a patient with a solid tumor // J Clin Microbiol. – 2005. – № 4, Vol. 43. – P. 2021– 2023.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. In: 17th informational supplement. CLSI Document M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
32. Corbella M., Brandolini M., Cambieri P. et al. A catheter-related bloodstream infection caused by *Chryseobacterium indologenes* successfully treated with antibiotic-lock rescue therapy // New Microbiol. – 2017. – № 3, Vol. 40. – P. 223–225.
33. Cunha V., Ferreira M., Fonseca A. et al. Community-acquired *Chryseobacterium indologenes* in an immunocompetent patient // JMM Case Rep. – 2014. – № 1, Vol. 1. – P.1-2.

34. Douvoyiannis M., Kalyoussef S., Philip G. *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in an infant // *Int J Infect Dis.* – 2010. – № 6, Vol. 14. – P. 531–532.
35. Du Moulin G.C. Airway colonization by *Flavobacterium* in an intensive care unit // *J. Clin. Microbiol.* – 1979. – № 2, Vol. 10. – P. 155–160.
36. Esposito S., Russo E., De Simone G. et al. Transient bacteraemia due to *Chryseobacterium indologenes* in an immunocompetent patient: a case report and literature review // *J Chemother.* – 2015. – № 6, Vol. 27. – P. 324–329.
37. Ferreira R.S., Brandao F.F., Lobo S.M. *Chryseobacterium indologenes* infection: a case report // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2010. – № 1, Vol. 22. – P. 96–98.
38. 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. – № 12, Vol. 41. – P. 2738–2741.
39. González-Castro A., Alsasua A., Peñasco Y. et al. Tracheo-bronchitis and pneumonia associated with mechanical ventilation by *Chryseobacterium indologenes* // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2017. – № 5, Vol. 64. – P. 294–298.
40. Green B.T., Nolan P.E. Cellulitis and bacteraemia due to *Chryseobacterium indologenes* // *J.Infect.* – 2001. – № 3, Vol. 42. – P. 219–220.
41. Hantsis-Zacharov E., Shakéd T., Senderovich Y. et al. *Chryseobacterium oranimense* sp. nov., a psychrotolerant, proteolytic and lipolytic bacterium isolated from raw cow's milk // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* – 2008. – Vol. 58. – P. 2635–2639.
42. Hirsh B. E., Wong B., Kiehn T. E. et al. *Flavobacterium meningosepticum* bacteremia in an adult with acute leukemia. Use of rifampin to clear persistent infection // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1986. – № 1, Vol. 4. – P. 65–69.
43. 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. – № 3, Vol. 47. – P. 188–192.
44. Holmes B., Owen R.J., Steigerwalt A.G. et al. *Flavobacterium gleum*, a new species found in human clinical specimens // *Int J Syst Bacteriol.* – 1984. – № 1, Vol. 34. – P.21–25.
45. Hsueh P.R., Hsiue T.R., Wu J.J. et al. *Flavobacterium indologenes* bacteremia: clinical and microbiological characteristics // *Clin Infect Dis.* – 1996. – № 3, Vol. 23. – P. 550 – 555.
46. Hsueh P.R., Teng L.J., Ho S.W. et al. Clinical and microbiological characteristics of *Flavobacterium indologenes* infections associated with indwelling devices // *J. Clin Microbiol.* – 1996. – № 8, Vol. 34. – P. 1908–1913.
47. Hsueh P. R., Teng L. J., Yang P. C. et al. Increasing incidence of nosocomial *Chryseobacterium indologenes* infections in Taiwan // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 1997. – № 8, Vol. 16. – P. 568–574.
48. Izaguirre-Anariba D. E., Sivapalan V. *Chryseobacterium indologenes*, an Emerging Bacteria: A Case Report and Review of Literature // *Cureus.* – 2020. – № 1, Vol.12. – P.1-7.
49. Kim K.K., Kim M.K., Lim J.H. et al. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* – 2005. – Vol. 55. – P. 1287–1293.
50. Kirby J.T., Saderm H.S., Walsh T.R. et al. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of a Worldwide Collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001) // *J Clin Microbiol.* – 2004. – № 1, Vol. 42. – P. 445 – 448.
51. Lambiase A., Del Pezzo M., Raia V. et al. *Chryseobacterium* respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis // *J Infect.* – 2007. – № 6, Vol 55. – P. 518–523.
52. Liang C.Y., Yang C.H., Lai C.H. et al. Genomic features, comparative genomic analysis, and antimicrobial susceptibility patterns of *Chryseobacterium arthrosphaerae* strain ED882-96 isolated in Taiwan // *Genes.* – 2019. – № 4, Vol. 10. – P. 309.
53. Lin J.N., Lai C.H., Yang C.H. et al. Differences in clinical manifestations, antimicrobial susceptibility patterns, and mutations of fluoroquinolone target genes between *Chryseobacterium gleum* and *Chryseobacterium indologenes* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2019. – № 5, Vol. 63. doi: 10.1128/AAC.02256-18
54. Lin Y.T., Chan Y.J., Chiu C.H. et al. Tigecycline and colistin susceptibility of *Chryseobacterium meningosepticum* isolated from blood in Taiwan // *Int J Antimicrob Agents.* – 2009. – № 1, Vol.34. – P. 100–101.
55. Lin Y.T., Jeng Y.Y., Lin M.L. et al. Clinical and microbiological characteristics of *Chryseobacterium indologenes* bacteremia // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2010. – № 6, Vol. 43. – P. 498–505.
56. Loch T.P., Faisal M. Emerging flavobacterial infections in fish: A review // *Journal of Advanced Research.* – 2015. – № 3, Vol. 6. – P. 283–300.

57. Matsumoto T., Nagata M., Ishimine N. et al. Characterization of CIA-1, an Ambler class A extended-spectrum β -lactamase from *Chryseobacterium indologenes* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – № 1, Vol. 56. – P. 588-590.
58. Matu A., Lum Nde A., Oosthuizen L., Hitzeroth A. et al. Draft Genome Sequences of Seven *Chryseobacterium* Type Strains // *Microbiol Resour Announc.* 2019. – № 1, Vol. 8. – P. e01518-18.
59. Mirza H.C., Tuncer O., Olmez S. et al. Clinical strains of *Chryseobacterium* and *Elizabethkingia* spp. isolated from pediatric patients in a university hospital: performance of MALDI-TOF MS-based identification, antimicrobial susceptibilities, and baseline patient characteristics // *Microb Drug Resist.* – 2018. – № 6, Vol. 24. – P. 816-821.
60. Mukerji R., Kakarala R., Smith S.J., Kusz H.G. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA // *BMJ Case Rep.* – 2016. – bcr2016214486.
61. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS Document M100-S4. – 2002. – Vol. 22, №1.
62. Nulens E., Bussels B., Bols A. et al. Recurrent bacteremia by *Chryseobacterium indologenes* in an oncology patient with a totally implanted intravenous device // *Clin Microbiol Infect.* – 2001. – № 7, Vol. 7. – P. 391-393.
63. Page A.P., Roberts M., Félix M.A. et al. The golden death bacillus *Chryseobacterium nematophagum* is a novel matrix digesting pathogen of nematodes // *BMC Biology.* – 2019. – № 1, Vol. 17. – P. 10.
64. Palewar M.S., Mudshingkar S.S., Dohe V. et al. Infection by multidrug-resistant *Chryseobacterium indologenes* in cases of obstructive uropathy: case series with short review // *Medical Journal of Dr. DY Patil Vidyapeeth.* – 2017. – №4, Vol.10. – P. 376-380.
65. Pan H.J., Teng L.J., Chen Y.C. et al. High protease activity of *Chryseobacterium indologenes* isolates associated with invasive infection // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2000. – № 4, Vol.33. – P. 223-226.
66. Perilli M., Caporale B., Celenza G. et al. Identification and characterization of a new metallo-beta-lactamase, IND-5, from a clinical isolate of *Chryseobacterium indologenes* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – № 8, Vol. 51. – P. 2988-2990.
67. Pickett M.J. Methods for identification of flavobacteria // *J Clin Microbiol.* – 1989. – № 10, Vol. 27. – P. 2309-2315.
68. Pokrywka M., Viazanko K., Medvick J. et al. A *Flavobacterium meningosepticum* outbreak among intensive care patients // *Am J Infect Control.* – 1993. – № 3, Vol. 21. – P.139-145.
69. Schreckenberger P.C., von Gravenitz A. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, and other nonfermentative Gram-negative rods // *Manual of Clinical Microbiology.* – 1999. – Vol. 7. – P. 539-560.
70. Shivananda P.G. An unusual case of *Flavobacterium meningosepticum* pneumonia in an immunocompromised patient // *Indian J Pathol Microbiol.* – 1999. – № 4, Vol. 42. – P. 491-492.
71. Siegman-Igra Y., Schwartz D., Soferman G., Konforti N. *Flavobacterium* group II b bacteremia: report of a case and review of *Flavobacterium* infections // *Med Microbiol Immunol.* – 1987. – № 2, Vol. 176 – P.103–111.
72. Spangler S.K., Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Susceptibilities of non-*Pseudomonas aeruginosa* gram-negative nonfermentative rods to ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, d-ofloxacin, sparfloracin, cef- tazidime, piperacillin, piperacillin-tazobactam, trimetho- prim-sulfamethoxazole, and imipenem // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1996. – № 3, Vol. 40. – P. 772-775.
73. Srinivasan G., Muthusamy S., Raveendran V. et al. Unforeseeable presentation of *Chryseobacterium indologenes* infection in a paediatric patient // *BMC Res Notes.* – 2016. – Vol. 9. – P. 212.
74. Stamm W.E., Colella J.J., Anderson R.L., Dixon R.E. Indwelling arterial catheters as a source of nosocomial bacteremia: an outbreak caused by *Flavobacterium* species // *N Engl J Med.* – 1975. – № 21, Vol. 292. – P. 1099-1102.
75. Steinberg J.P., Del Rio C. Other Gram-negative bacilli // *Principles and Practice of Infectious Diseases.* – 2000. – Vol. 5. – P. 2466-2467.
76. Sudharani V., Asiya, Saxena N.K. *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in a preterm baby // *Indian J Med Microbiol.* – 2011. – № 2, Vol. 29. – P. 196-198.
77. Tekerekoglu M.S., Durmaz R., Ayan M. et al. Analysis of an outbreak due to *Chryseobacterium meningosepticum* in a neonatal intensive care unit // *New Microbiol.* – 2003. – № 1, Vol. 26. – P. 57-63.
78. Vandamme P., Bernardet J.F., Segers P. et al. New perspectives in the classification of the flavobacteria: description of *Chryseobacterium* gen. nov., *Bergeyella* gen. nov., and *Empedobacter* nom. rev. // *Int J Syst Bacteriol.* – 1994. – № 4, Vol. 44. – P. 827–831.
79. Vanechoutte M., Dijkshoorn L., Nemec A. et al. *Acinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative rods J. Versalovic (Ed.) // *Manual of clinical microbiology.* – 2011. – Vol.10. – P. 714-738.

80. Visalli M. A., Bajaksouzian S., Jacobs M. R., Appelbaum P.C. Comparative activity of trovafloxacin, alone and in combination with other agents, against gram-negative nonfermentative rods // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1997. – № 7, Vol. 41. – P. 1475-1481.
81. Yabuuchi E., Hashimoto Y., Ezaki T. et al. Genotypic and phenotypic differentiation of *Flavobacterium indologenes* Yabuuchi et al 1983 from *Flavobacterium gleum* Holmes et al 1984 // *Microbiol Immunol.* – 1990. – Vol. 34. – P. 73–76.
82. Yabuuchi E., Kaneko T., Yano I. et al. *Sphingobacterium* gen. nov., *Sphingobacterium spiritivorum* comb. nov., *Sphingobacterium multivorum* comb.nov., *Sphingobacterium mizutae* sp.nov., and *Flavobacterium indologenes* sp. nov.: glucose-nonfermenting, gram-negative rods in CDC group IIk-2 and IIb. // *Int J Syst Bacteriol.* – 1983. – № 3, Vol. 33. – P. 580–598.
83. Yamaguchi Y., Takashio N., Wachino J. et al. Structure of metallo-beta-lactamase IND-7 from a *Chryseobacterium indologenes* clinical isolate at 1.65-Å resolution // *J Biochem.* – 2010. – № 6, Vol. 147. – P. 905-915.
84. Zeba B., De Luca F., Dubus A. et al. IND-6, a highly divergent IND-type metallo-beta-lactamase from *Chryseobacterium indologenes* strain 597 isolated in Burkina Faso // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. – № 10, Vol. 53. – P. 4320-4326.
85. Zhang Y., Li D., Yang Y. et al. Clinical and molecular characteristics of *Chryseobacterium indologenes* isolates at a teaching hospital in Shanghai, China // *Journal Annals of Translational Medicine.* – 2021. – № 8, Vol 9. – P. 668.

Сведения об ответственном авторе:

Голубева Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru