



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А, www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 –

86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-

приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II
- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.
- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации
- Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошквич И.Р., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.
- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)
- Лукашик С.П., Карпов И.А.
- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов
- Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федашев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.
- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.
- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

Антибиотикорезистентность

- Гулятьева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения
- Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.
- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом
- Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.
- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности
- Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.
- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.
- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы
- Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.
- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.
- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре

Костина А.В.¹, Сырочев А.А.¹, Костылева М.Н.^{1,2}, Строк А.Б.^{1,3}, Мартыненко А.В.¹

¹ Российская детская клиническая больница (РДКБ) – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Анна Вячеславовна Костина
Эл. почта: kostina_a_v@rdkb.ru

Ключевые слова: внутрибольничная инфекция, *Ralstonia insidiosa*, дети, контаминация, хлоргексидин, серия случаев.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Ralstonia insidiosa не принято считать этиологически значимым микроорганизмом, способным вызывать инфекционные осложнения. В данной статье представлен ретроспективный анализ серии внутрибольничных инфекций, вызванных *R. insidiosa*, у 8 коморбидных пациентов педиатрического стационара за период с августа 2023 по май 2024 г.; описан опыт сложности диагностики и терапии. Анализ включал 82 микробиологических образца у 42 пациентов, однако этиологически значимой в развитии инфекции *Ralstonia* была лишь у 8 пациентов (19%), 7 из которых находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, 1 – в отделении иммунологии и ревматологии. У 6 пациентов микроорганизм вызвал пневмонию, у 1 – пневмонию и катетер-ассоциированную инфекцию кровотока, еще у 1 – инфекцию кожи и мягких тканей. В 7 из 8 случаев удалось достичь микробиологической эрадикации и купирования лабораторной воспалительной активности фторхинолоном, ко-тримоксазолом, тигециклином, пиперациллином/тазобактамом или их комбинацией; опыт терапии карбапенемами при наличии *in vitro* чувствительности оказался unsuccessful. У 1 пациента с пневмонией результаты микробиологического исследования были получены после летального исхода, в аутопсийном материале легкого выявлен рост *R. insidiosa* в ассоциации с *Candida parapsilosis*. Описан опыт проведения эпидемиологического расследования, в ходе которого выявлена контаминация данным микроорганизмом 0,05% водного раствора хлоргексидина, использовавшегося для санации интубационных трубок, трахеостом, ран и антисептической обработки кожи и канюль катетеров. Результаты проведенной работы подчеркивают важность проведения регулярного микробиологического мониторинга, вклад нетипичных возбудителей в развитие внутрибольничных инфекций и возможности проведения эпидемиологического поиска источника возбудителя для предотвращения нежелательных событий при оказании медицинской помощи.

Original Article

An outbreak of *Ralstonia insidiosa* infection: a case series and an epidemiologic investigation in a pediatric hospital

Kostina A.V.¹, Syrochev A.A.¹, Kostyleva M.N.^{1,2}, Strok A.B.^{1,3}, Martynenkova A.V.¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ RUDN University, Moscow, Russia

Contacts:

Anna V. Kostina
E-mail: kostina_a_v@rdkb.ru

Key words: nosocomial infection, *Ralstonia insidiosa*, children, contamination, chlorhexidine, case series.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ralstonia insidiosa is not usually considered an etiologically significant microorganism capable of causing infections. This article presents a retrospective analysis of a series of hospital-acquired infections caused by *R. insidiosa* in 8 comorbid patients at a pediatric hospital from August 2023 to May 2024, describing the diagnostic challenges and treatment experience. The analysis included 82 microbiological samples from 42 patients, but *Ralstonia* was only etiologically significant in the development of infection in 8 patients (19%), with 7 of them in the intensive care unit and 1 in the immunology and rheumatology department. In 6 patients, the microorganism caused pneumonia, in 1 patient – both pneumonia and catheter-associated bloodstream infection, and in another – skin and soft tissue infection. In 7 out of 8 cases, microbiological eradication and resolution of laboratory inflammatory activity were achieved using fluoroquinolones, co-trimoxazole, tigecycline, piperacillin/tazobactam, or their combinations; the experience with carbapenem therapy, despite *in vitro* sensitivity, was unsuccessful. In 1 patient with pneumonia, microbiological results were obtained post-mortem, revealing growth of *Ralstonia insidiosa* in association with *C. parapsilosis* in the lung autopsy material. An epidemiological investigation was conducted, which identified a contamination of 0.05% chlorhexidine solution, which was used for sanitizing intubation tubes, tracheostomies, wounds, and as an antiseptic for skin and catheter cannulas. The results of this work highlight the importance of regular microbiological monitoring, the contribution of atypical pathogens to the development of hospital-acquired infections, and the potential for conducting epidemiological investigations to prevent further adverse events in medical care.

Введение

Ralstonia относится к неферментирующим, оксидозоположительным грамотрицательным неподвижным палочкам, которые широко распространены в окружающей среде, преимущественно водной, и которые не принято считать патогенными для человека. Ряд представителей рода *Ralstonia* известны как патогены растений. По данным литературы, патогенными для человека могут являться *Ralstonia pickettii*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia insidiosa*. В последние годы растет число сообщений о бактериемиях, септических артритях, пневмониях, вызванных данным микроорганизмом [1, 2]. Возможно, рост сообщений связан не столько с изменением свойств патогенности или увеличением частоты контаминации растворов, которые используются в медицинских учреждениях, сколько с изменением таксономической классификации *Ralstonia*, широким распространением масс-спектрометров и обновлением их программного обеспечения, способного точно определить видоспецифичность культивируемых микроорганизмов.

Впервые *Ralstonia* была выделена в 1973 г. американским микробиологом Эрикой Ральстон – Баррет, которая выделила 20 штаммов псевдомонад и предложила назвать их *Pseudomonas pickettii* [3]. В 1993 г. Yabuuchi E. и соавт. предложили перенести 7 видов рода *Pseudomonas* в новый род *Burkholderia*. Лишь с 1995 г. на основании фенотипических характеристик, филогенетического анализа 16S рПНК и РНК-ДНК-гибридизации *Burkholderia pickettii*, *Burkholderia solanacearum* и *Alcaligenes eutrophus* стали относиться к новому роду – *Ralstonia* [4]. Само название вида – *insidiosa* (от англ. «коварная») – напоминает о способности микроорганизма выживать в средах со сниженным содержанием питательных веществ, образовывать биопленки внутри пластиковых труб водопровода, систем водоподготовки и аппаратов для гемодиализа, контаминировать растворы для инфузии, антисептические средства. Способность проходить через стандартные мембранные фильтры размером 0,45 и 0,2 мкм, образовывать биопленки на абиотических поверхностях, синергизм с другими микроорганизмами делают *R. insidiosa* потенциальным кандидатом в возбудители нозокомиальных инфекций. Патогенные для человека виды *Ralstonia* могут вызывать инфекции кровотока, в том числе катетер-ассоциированные [5–7], сепсис новорожденных [8], инфекции глаз [9], инфекции нижних дыхательных путей [10]. Так, были описаны случаи развития сепсиса, ассоциированного с местной обработкой кожи при венопункции 0,05% водным раствором хлоргексидина. При проведении эпидемиологического расследования выяснилось, что контаминация растворов была связана с дистиллированной водой, используемой на производстве [2, 11]. Были описаны случаи развития пневмонии у 5 детей младенческого возраста, связанные с контаминацией физиологического раствора *P. pickettii* (сейчас – *Ralstonia pickettii*) при производстве дистиллированной

воды. Данный раствор в дальнейшем использовался для санации эндотрахеальных трубок, что привело к стойкой колонизации и развитию пневмонии [12]. Описаны случаи выделения *P. pickettii* из дистиллированной воды, используемой для респираторной поддержки [13, 14]. Liao L. и соавт. в 2023 г. впервые описали случай бактериального менингита, вызванного *R. insidiosa* у мужчины 49 лет после оперативного вмешательства на позвоночнике в г. Нэйцзян (Китай) [15]. В 2019 г. причиной инфекции кровотока у 11 детей с лейкозами в детской больнице Анкары (Турция) стал контаминированный *R. pickettii* физиологический раствор [5]. В 2021 г. у 13 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) одного из госпиталей Турции была выявлена инфекция кровотока, обусловленная *R. insidiosa*, выделенной из растворов гепарина [6].

Следует отметить, что *Ralstonia* является одним из распространенных контаминантов, которые встречаются в наборах для ПЦР-диагностики, что может привести к неправильной интерпретации результатов при дефекте забора исходного биоматериала. При недостаточном объеме крови для проведения культурального исследования единственным микроорганизмом, выделенным в среде, может оказаться *Ralstonia*, находящаяся в пробирке для исследования, а не истинный этиологический агент, что может привести к неправильной интерпретации и назначению неподходящего препарата [16].

Описано много случаев как инфекций, вызванных разными видами *Ralstonia*, так и псевдовспышек, которые не сопровождалась симптомами бактериальной инфекции, но тем не менее потребовали назначения антибактериальных препаратов или замены медицинских устройств: центрального венозного катетера (ЦВК), уретрального катетера, интубационной/трахеостомической трубки, дренажа, канюли [4, 11]. В 1983 г. Verschraegen G. и соавт. описали серию случаев псевдобактериемии у 15 пациентов из 10 различных отделений в клинике Бельгии – положительные результаты гемокультуры не коррелировали с отсутствием лихорадки и лабораторной воспалительной активности. Заподозрив общий источник бактериемии, авторы исследовали антисептические растворы, и снова данный микроорганизм был выявлен в 0,05% водном растворе хлоргексидина, применявшемся для обработки канюль катетеров, который производился в аптеке больницы путем разбавления концентрата контаминированной дистиллированной водой [17].

Помимо потенциальной трудности идентификации *Ralstonia* и необходимости исключения контаминации, отсутствуют однозначные рекомендации, стоит ли определять минимальные подавляющие концентрации (МПК) и как их оценивать. Вспоминая таксономическую «родословную», некоторые авторы рекомендуют использовать пограничные значения МПК EUCAST и CLSI для *Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp. и *Acinetobacter* spp., но с пометкой, что в данном случае наличие значений

МПК может привести к большей путанице и неправильной трактовке результатов [15].

Стоит понимать, что при попытке интерпретации значения МПК может быть несоответствие *in vitro* чувствительности и *in vivo* ответа на антибиотик [18]. Связано это с тем, что *Ralstonia* продуцирует хромосомную пенициллиназу ОХА-22, обуславливающую резистентность к пенициллинам и цефалоспорином 1–2 поколения, а также индуцибельную ОХА-60, гидролизующую карбапенемы, в том числе имипенем/циластатин. Таким образом, даже при низких значениях МПК карбапенемов существует вероятность неэффективности проводимой терапии в случае экспрессии гена *in vivo* в ответ на назначение бета-лактамов и гиперпродукции ОХА-60 [19, 20]. Наличие аминогликозид-ацетилтрансферазы в геномах 12J и 12D *Ralstonia* способствует эффлюксу и широкому распространению резистентности к аминогликозидам [21]. Наиболее часто у выделенных штаммов отмечаются высокие значения МПК колистиметата натрия (> 16 мг/л), аминогликозидов, азтреонама (> 256 мг/л) и других бета-лактамов, кроме пиперацилина/тазобактама, а использование ингибиторов бета-лактамаз не улучшает эффективность терапии [19]. Согласно литературным данным, практически все выделенные штаммы чувствительны к фторхинолонам, ко-тримоксазолу и тетрациклинам, которые большинство авторов рекомендуют для эмпирического назначения и терапии [11, 19, 20, 22].

Целью данной работы было проведение ретроспективного анализа случаев внутрибольничных инфекций, вызванных *R. insidiosa*, с августа 2023 по май 2024 г. у пациентов педиатрического многопрофильного стационара и описание эпидемиологического расследования.

Материалы и методы

Для анализа были взяты все положительные результаты микробиологических исследований за период с августа 2023 по май 2024 г. Рост *Ralstonia* отмечался у 42 пациентов в 82 лабораторных образцах, в 8 из них (19% случаев) микроорганизм был этиологически значимым в развитии инфекционного процесса и потребовал дополнительного назначения антибактериальной терапии либо повышения дозы уже получаемых препаратов и продления госпитализации. Критериями включения в анализируемую группу было наличие не менее двух положительных результатов культурального исследования с идентификацией *R. insidiosa* в этиологически значимом образце (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)/мокрота, кровь из ЦВК и/или интактной вены, раневое отделяемое) в сочетании с минимум двумя признаками: фебрильной лихорадкой, нарастанием лабораторных маркеров воспалительной активности, наличием рентгенологической картины пневмонии, локальными признаками воспаления раны, отсутствием другого этиологически значимого возбудителя в биологических средах или повторной волной воспаления на фоне проводимой терапии в отношении ранее выявленного возбудителя.

Характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Микробиологическое исследование биологических образцов пациентов и подозреваемых растворов проводилось в бактериологической лаборатории Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – РДКБ). Идентификация микроорганизма из выделенной культуры производилась на масс-спектрометре VITEK MS (bioMerieux, Франция), результат идентификации был высоковероятным с точностью 99,9% согласно техническим характеристикам производителя. Чувствительность к антимикробным препаратам либо определялась микробиологическим анализатором Phoenix BD (BD, США), либо предоставлялись данные природной чувствительности (результаты выбранных образцов пациентов представлены в Таблице 2).

Описание случаев

С августа 2023 по май 2024 г. в РДКБ была зафиксирована вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной *R. insidiosa*, у 8 детей. У всех детей инфицирование произошло в стационаре, более чем через 48 ч. после госпитализации в отделение. У 6 пациентов микроорганизм вызвал пневмонию, у 1 пациента – и бактериальную инфекцию кровотока, и пневмонию, у 1 – инфекцию кожи и мягких тканей (Рисунок 1).

Возраст пациентов составил от 5 мес. до 14 лет (средний возраст – 4 года), 7 из 8 пациентов (87,5%) находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии в ОРИТ на момент инфицирования, 1 пациент (12,5%) находился в отделении клинической иммунологии и ревматологии. Первая культура *Ralstonia* была получена в среднем на 23,8 день госпитализации (диапазон: от 5 до 59 дня госпитализации).

Все пациенты в ОРИТ (n = 7) находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), были интубированы либо по продолжительности ИВЛ были носителями трахеостомы. У 1 пациента из 7 был верифицирован фиброз легких, еще у 1 – легочная форма реакции «транс-



Рисунок 1. Распределение пациентов по нозологиям

Таблица 1. Демографические и общеклинические сведения о пациентах

№	Возраст	Пол	Отделение	День госпитализации на момент выделения <i>Ralstonia</i>	Основной диагноз	Локализация инфекции
1	11 мес.	Ж	ОРИТ	13 день	Метилмалоновая ацидурия, постреанимационная болезнь, двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, СПОН	Легкие
2	4 года	М	ОРИТ	5 день	Двусторонняя полисегментарная пневмония, гангрена правого легкого, вызванная экстремально резистентной <i>K. pneumoniae</i> , пульмонэктомия справа, сепсис, СПОН	Легкие
3	1 год	М	ОРИТ	15 день (кровоток) и 22 день (легкие)	Аутоиммунная энтеропатия, первичный иммунодефицит, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, СПОН	Кровь, легкие
4	5 лет	М	ОРИТ	10 день	Синдром FINCA, фиброз печени, легких, двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, СПОН	Легкие
5	14 лет	Ж	ОРИТ	20 день	Синдром Ларсена, двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, СПОН	Легкие
6	5 мес.	М	ОРИТ	6 день	Врожденный агранулоцитоз, состояние после алло-ТГСК, двусторонняя полисегментарная пневмония, бактериемия, ассоциированная с экстремально резистентной <i>K. pneumoniae</i> , сепсис, СПОН	Легкие
7	6 лет	М	Клинической иммунологии и ревматологии	59 день	Агаммаглобулинемия Брутона, гангренозная эктима, вызванная экстремально резистентной <i>P. aeruginosa</i> , сепсис, СПОН	Кожа и мягкие ткани нижних конечностей
8	1 год	М	ОРИТ	59 день	Болезнь Гиршпрунга, перитонит, двусторонняя полисегментарная пневмония, острый диссеминированный кандидоз, вызванный <i>Candida parapsilosis</i>	Легкие

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

плантат против хозяина», что затрудняло оценку рентгенологической динамики; применение экстракорпоральных методов гемокоррекции (1 – экстракорпоральная мембранная оксигенация, 6 – заместительная почечная терапия) и ассоциированная с ними гипотермия вынуждала оценивать динамику преимущественно по лабораторной воспалительной активности, а также параметрам вентиляции, дозам кардиотонической и вазопрессорной поддержки, титру микроорганизма в биологическом образце.

У всех пациентов в ОРИТ течение пневмонии ($n = 7$) было осложнено сепсисом, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), рентгенологически отмечались признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. У большинства (5 из 7) пациентов первоначальным этиологическим агентом была *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* или их сочетание, по поводу чего проводилась этиотропная антибактериальная терапия.

У всех пациентов с пневмонией отмечался регресс провоспалительных маркеров и инфильтративных изменений на фоне проводимой терапии пневмонии, однако

затем отмечалась повторная волна нарастания лейкоцитоза, уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, совпадающая с началом роста в мокроте *R. insidiosa* в диагностическом титре и отрицательной рентгенологической динамикой. На Рисунке 2 представлена частота обнаружения *Ralstonia* в монокультуре и в ассоциации с другими микроорганизмами.

Стоит отметить, что на момент смены возбудителя 5 из 7 пациентов в ОРИТ получали меропенем в составе комбинированной антибактериальной терапии. Отсутствие ожидаемой бактерицидной активности карбапенема в отношении *R. insidiosa*, несмотря на наличие *in vitro* чувствительности *Ralstonia* (МПК меропенема ≤ 8 мг/л) (Таблица 2), было интерпретировано как экспрессия индуцибельных генов карбапенемаз, что приводило к прогрессивному ухудшению клинико-лабораторной картины пневмонии и в итоге потребовало коррекции терапии.

Одному пациенту с пневмонией был назначен ко-тримоксазол, трем – фторхинолон (ципрофлоксацин или левофлоксацин) off-label, еще 2 – комбинация фторхинолона, тигециклина или ко-тримоксазола.

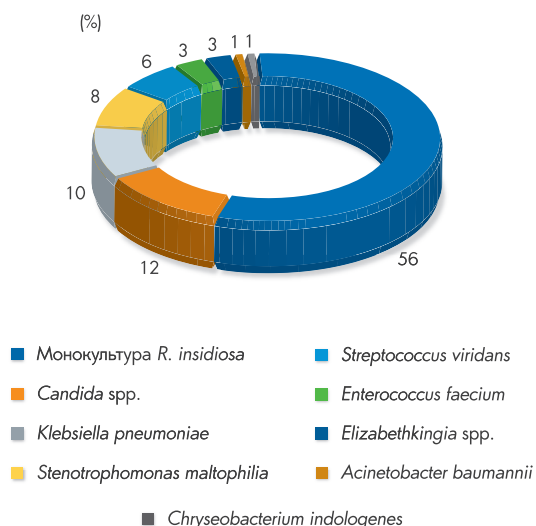


Рисунок 2. Частота обнаружения *Ralstonia* в монокультуре и в ассоциации с другими микроорганизмами

У одного из пациентов в возрасте 1 года, получавшего терапию меропенемом и фосфомицином по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии, результаты микробиологического исследования мокроты с ростом *R. insidiosa* стали известны после летального исхода в результате острой сердечной недостаточности. Микробиологическое исследование аутопсийного материала легких также выявило рост *R. insidiosa* в ассоциации с *Candida parapsilosis*.

Отдельный интерес представлял случай пациента с синдромом FINCA, поступившего по поводу пневмонии, у которого не удалось идентифицировать первоначального возбудителя. Первым микроорганиз-

мом, выделенным из БАЛ на 10-й день госпитализации, была *R. insidiosa*; до этого пациент получал эмпирическую терапию с учетом стратификации по факторам риска (СКАТ-3В) [23]. Примечательно, что у данного пациента после выделения грамотрицательной палочки из мокроты удалось провести деэскалацию и назначить левофлоксацин off-label, однако через 5 дней после назначения и первичной положительной динамики отмечалась повторная волна нарастания маркеров воспаления. Учитывая меньшие значения МПК, таксономическую близость с псевдомонадами, более выраженную природную чувствительность последней к ципрофлоксацину, была проведена конвертация фторхинолонов, добавление ко-тримоксазола, что привело к купированию воспалительной симптоматики и положительной динамике течения пневмонии.

У одного пациента (пациент № 7) с гангренозной эктимой, вызванной первоначально *P. aeruginosa*, после длительной обработки кожных покровов 0,05% водным раствором хлоргексидина отмечалась смена флоры со стойкой персистенцией в ране *R. insidiosa*. На фоне назначения пиперациллина/тазобактама удалось добиться санации и уменьшения размеров раны с дальнейшей пластикой дефекта кожным лоскутом, пациент был выписан домой с полностью зажившими кожными дефектами и поступал повторно для проведения заместительной терапии иммуноглобулином по основному заболеванию.

В 7 из 8 случаев удалось достичь микробиологической эрадикации и купирования лабораторной воспалительной активности фторхинолоном, ко-тримоксазолом, тигециклином, пиперациллином/тазобактамом или их комбинацией; менее благоприятными выглядят результаты выживаемости пациентов – 5 летальных исходов из 8 случаев (62,5%). По нашему мнению, неблагоприятный исход связан не с инфицированием *R. insidiosa*, а с

Таблица 2. Чувствительность *R. insidiosa* к антибактериальным препаратам в биологических образцах пациентов

№	Титр в образце, КОЕ/мл	Значение МПК, мг/л											
		АМП/СБ	ТИК/КК	ПИП/ТАЗ	ЦТЗ	ЦЕФ	АЗН	МЕР	АМИ	ТМП/СМ	КОЛ	ЛЕВ	ЦИП
1	10 ⁵	≤8/4	-	≤16,0	16,0	16,0	> 16,0	4,0	> 32,0	≤2/38	-	≤2,0	≤1,0
2	10 ⁸	-	-	-	-	8,0	-	4,0	16,0	≤20,0	≥16,0	-	≤0,25
3.1*	-	4,0	> 64,0	> 64,0	32,0	8,0	> 32,0	8,0	> 32,0	≤20,0	> 8,0	0,25	-
3.2*	10 ⁶	> 16/8	-	≤16,0	> 16,0	> 16,0	> 16,0	4,0	> 32,0	≤2/38	-	≤2,0	≤1,0
4	10 ⁶	> 16/8	-	≤16,0	> 16,0	> 16,0	> 16,0	4,0	> 32,0	≤2/28	> 8,0	≤2	≤1
5	10 ⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	10 ⁴	> 16/8	> 16,0	≤16,0	> 16,0	> 16,0	-	8,0	> 32,0	≤2/38	-	≤2,0	≤1,0
7	10 ⁵	≤4/2	> 64/2	≤8/4	16,0	8,0	> 16,0	4,0	> 32,0	≤2/38	-	≤1,0	≤0,5
8	10 ⁷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

АМП/СБ – ампициллин/сульбактам; ТИК/КК – тикарциллин/клавулановая кислота; ПИП/ТАЗ – пиперациллин/тазобактам; ЦТЗ – цефтазидим; ЦЕФ – цефепим; АЗН – азтреонам; МЕР – меропенем; АМИ – амикацин; ТМП/СМ – триметоприм/сульфаметоксазол; КОЛ – колистиметат натрия; ЛЕВ – левофлоксацин; ЦИП – ципрофлоксацин.

* Образцы 3.1 и 3.2 выделены из крови и мокроты соответственно одного пациента.

Таблица 3. Антибактериальная терапия и исходы лечения пациентов

Пациент	Антибактериальная терапия	Микробиологическая эрадикация/положительная клинико-лабораторная динамика	Исход
1	меропенем, ко-тримоксазол, тигециклин, цiproфлоксацин	волнообразная динамика	летальный
2	ципрофлоксацин	+	выздоровление
3	левофлоксацин	+	переведен в паллиативный центр
4	левофлоксацин → цiproфлоксацин, ко-тримоксазол	+	летальный
5	ципрофлоксацин	+	летальный
6	ко-тримоксазол	+	летальный
7	пиперациллин/тазобактам	+	выздоровление
8	меропенем	-	летальный

коморбидностью пациентов и прогрессированием у них полиорганной недостаточности.

В определенный момент стало очевидно, что около 10% детей, которые были госпитализированы за наблюдаемый промежуток времени в ОРИТ более 2-х дней, «доживают» до своей *Ralstonia* – у ряда пациентов это ограничивалось бессимптомной колонизацией (81%), а у кого-то потребовало этиотропной терапии. Учитывая экспоненциальный рост случаев терапии инфекций, вызванных *R. insidiosa*, отделом эпидемиологии было инициировано расследование с поиском потенциального источника контаминации.

Эпидемиологическое расследование

Среди 42 пациентов у 50% (n = 21) *R. insidiosa* обнаруживалась в посевах отделяемого нижних дыхательных путей; ран и дренажных систем – у 21,4% (n = 9); в моче – у 11,9% (n = 5); в крови, взятой из ЦВК, содержанием кисты, аутопсийном материале легкого – у 26% (n = 11). 22 пациента находились в ОРИТ, в отделениях хирургического профиля – 9, в отделениях онкогематологии и иммунологии – 3, по 1 пациенту в прочих отделениях. Учитывая структуру биообразцов, из которых была выделена *R. insidiosa*, предположен ингаляционный путь инфицирования, и первым шагом в поиске контаминанта было проведение микробиологических исследований стерильной воды, используемой для насыщения влагой дыхательных смесей в водяных банях-камерах и увлажнителях кислорода. Пробы отбирались непосредственно из систем, используемых у трех пациентов, в биообразцах которых на момент проведения расследования была выделена *R. insidiosa*. Во всех трех пробах стерильной воды рост микроорганизмов отсутствовал. Опираясь на обнаружение *R. insidiosa* в крови, взятой из интактной вены и ЦВК у пациентов, проходивших лечение в разных лечебно-диагностических отделениях, было выдвинуто предположение о применении контаминированных физиологических растворов для инфузий.

При этом физиологический раствор в ряде случаев применялся в ОРИТ при санации трахеобронхиального дерева (промывки аспирационной системы) у пациентов, находящихся на ИВЛ. В отобранных образцах из разных партий физиологического раствора, имевшихся в больнице, ни *R. insidiosa*, ни другие микроорганизмы не были обнаружены. Одновременно обращали на себя внимание пациенты (n = 9), у которых *R. insidiosa* была выделена из посевов, выполненных с раневых поверхностей, из отделяемого по дренажным системам, интраоперационно после санации инфекционных очагов. При анализе протоколов проведенных операций, записей ежедневного наблюдения, находились описания применения 0,05% водного раствора хлоргексидина для промывания ран и дренажных систем. Сопоставив информацию с тем, что водный раствор хлоргексидина активно применялся при санации трахеобронхиального дерева, гигиены ротовой полости у пациентов, находившихся на ИВЛ, и мог использоваться для антисептической обработки кожи, портов катетеров при заборе крови для лабораторных исследований, было отобрано 6 флаконов заводского производства препарата из 3 партий, имевшихся в стационаре. Пробы препаратов были переданы в бактериологическую лабораторию РДКБ, помещены в термостат на 24 ч. при температуре 37°C и затем высевались на чашки Петри с кровяным агаром, средой МакКонки, УриСелект и Сабуро. Через 18–24 ч. отмечался рост колоний микроорганизмов на 3 чашках. С кровяного агара, на котором отмечался обильный рост (Рисунок 3), произведен отсев для получения чистой культуры (Рисунок 4) и дальнейшей идентификации с помощью масс-спектрометра (Рисунок 5). Во всех отобранных образцах был подтвержден рост *R. insidiosa*.

В связи с установленным источником, партии препарата были изъяты из применения во всех отделениях клиники и изолированы в карантинной зоне. В Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения было отправлено письмо с запросом на проведение независимой экспертизы. По результатам

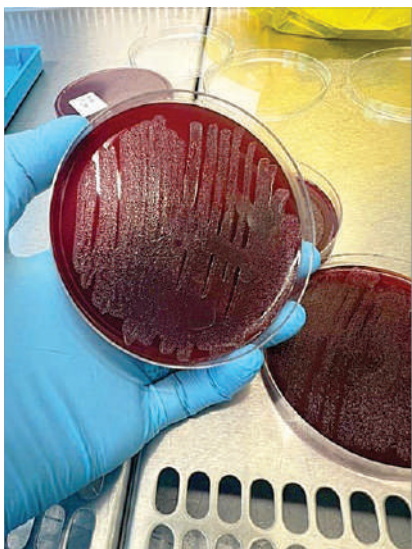


Рисунок 3. Обильный рост колоний микроорганизмов на среде с кровяным агаром



Рисунок 4. Рост чистой культуры микроорганизмов на среде с кровяным агаром, подготовка лунок-мишеней для масс-спектрометра

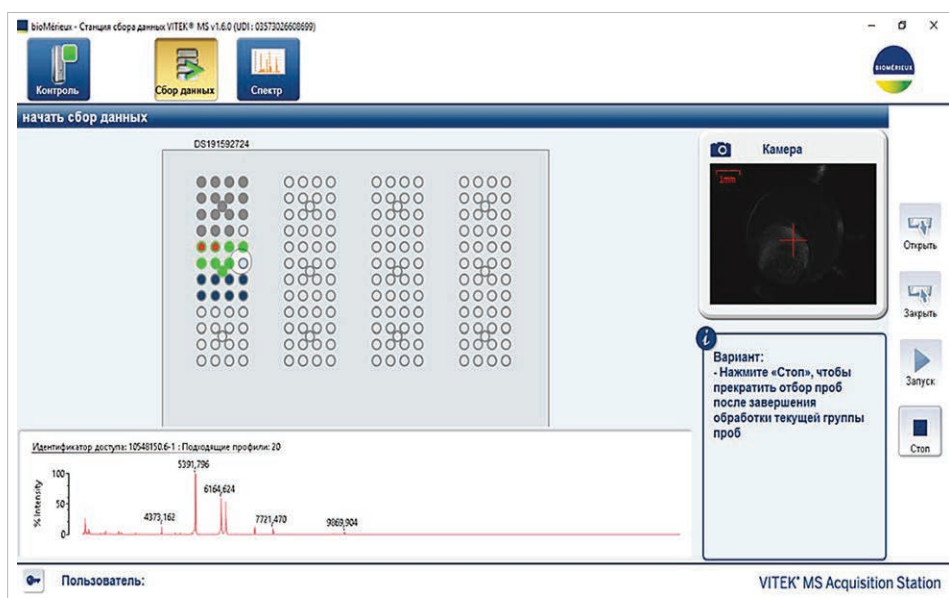


Рисунок 5. Проведение масс-спектрометрии с получением кривых спектра, соответствующих *R. insidiosa*

исследований, проведенных в Московской испытательной лаборатории контроля качества лекарственных средств (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора), раствор не соответствовал требованиям по показателю микробиологической чистоты препарата.

Обсуждение и выводы

При выявлении роста нетипичных для внутрибольничной флоры возбудителей в этиологически значимом образце встает вопрос, насколько данный возбу-

дитель является значимым в развитии процесса, и стоит ли назначать антибактериальную терапию с учетом полученных результатов? В условиях внутрибольничного инфицирования пациентов, которые длительно госпитализированы в ОРИТ и находятся в критическом, нестабильном состоянии, принципиально важно назначить антибактериальную терапию в течение первого часа после подозрения на сепсис [24, 25]. В описанных нами случаях не всегда была возможность придерживаться выжидательной тактики с учетом нестабильности состояния пациентов и их коморбидности. Выделение у

пациентов нетипичных внутрибольничных грамотрицательных бактерий, а *R. insidiosa*, было неожиданностью, эмпирическая эскалация «препаратами резерва» закономерно не приводила к успеху, а смена терапии проводилась после идентификации возбудителя, что в большинстве случаев занимало как минимум 3–4 суток от момента взятия биоматериала и могло требовало назначения фторхинолонов off-label либо ко-тримоксазола.

Во время анализа случаев инфекций, вызванных *R. insidiosa*, терапия проводилась у большего числа пациентов, чем было включено в итоговую группу (8 вместо 18 из 42 пациентов). Ретроспективный характер наблюдения позволил выявить закономерность, когда микроорганизм действительно вызывал воспаление, и положительная динамика была на фоне прицельно назначенного препарата, а когда инфекционные осложнения или их «маски» были вызваны альтернативными причинами (например, течением новой коронавирусной инфекции, лекарственной лихорадкой и т.д. – данные случаи в анализируемую группу не вошли), но по тяжести состояния и коморбидности пациентов выжидательная тактика была невозможна. Пост *Ralstonia* в биологическом образце просто совпадал с дебютом симптомов и был связан с колонизацией катетера, дыхательных путей или раны.

Стоит отметить, что водный раствор хлоргексидина повсеместно используется в РДКБ, однако высев *Ralstonia* наблюдался преимущественно в ОРИТ. Можно предположить, что такая статистика связана с несколькими причинами: 1) длительное использование конта-

нированного хлоргексидина для санации интубационных трубок и трахеостом у пациентов на ИВЛ, обработка ротовой полости, вероятно, приводили к транслокации микроорганизмов в нижние дыхательные пути и реализации пневмонии; 2) использование в ряде отделений для обработки ЦВК и трахеостомы других партий хлоргексидина, в которых не было контаминации либо рутинное применение других антисептических растворов; 3) отсутствие практики, а в каких-то случаях необходимости проведения регулярного, планового микробиологического скрининга в соматических отделениях, отсутствие верификации возбудителя.

После проведенного расследования и установленного источника колонизации и инфицирования пациентов клиники выполняется регулярный микробиологический контроль образцов 0,05% водного раствора хлоргексидина из каждой поступающей партии. До получения результатов партия не допускается к выдаче в отделения.

Благодаря описанному опыту междисциплинарной работы врачей отделений, эпидемиологов, клинических фармакологов, микробиологов возможно проведение динамического микробиологического мониторинга в медицинской организации. Увеличение частоты встречаемости «экзотических» микроорганизмов и изменение микробного пейзажа может стать поводом для проведения эпидемиологического расследования, поиска и устранения источника контаминации с целью уменьшения рисков нежелательных событий при оказании медицинской помощи, продолжительности госпитализации и затрат на лечение пациентов.

Литература

- Lin S.Z., Qian M.J., Wang Y.W., Chen Q.D., Wang W.Q., Li J.Y., et al. Children with infectious pneumonia caused by *Ralstonia insidiosa*: a case report. *World J Clin Cases*. 2023;11(9):2002-2008. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i9.2002
- Ryan M.P., Pembroke J.T., Adley C.C. *Ralstonia pickettii*: a persistent gram-negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect*. 2006;62(3):278-284. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.08.015
- Ralston E., Palleroni N.J., Doudoroff M. *Pseudomonas pickettii*, a new species of clinical origin related to *Pseudomonas solanacearum*. *Int J Syst Bacteriol*. 1973;23:15-19. DOI: 10.1099/00207713-23-1-15
- Yabuuchi E., Kosako Y., Yano I., Hotta H., Nishiuchi Y. Transfer of two *Burkholderia* and an *Alcaligenes* species to *Ralstonia* gen. Nov. *Microbiol Immunol*. 1995;39(11):897-904. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1995.tb03275.x
- Bedir Demirdag T., Ozkaya-Parlakay A., Bayrakdar F., Gulhan B., Kanik Yuksek S., Suzuk Yildiz S. An outbreak of *Ralstonia pickettii* bloodstream infection among pediatric leukemia patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(1):80-85. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.12.004
- Tüzemen N.Ü., Önal U., Kazak E., Tezgeç N., Eren H., Şimşek H. An outbreak of *Ralstonia insidiosa* bloodstream infections caused by contaminated heparinized syringes. *J Infect Chemother*. 2022;28(10):1387-1392. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.06.011
- Gröbner S., Heeg P., Autenrieth I.B., Schulte B. Monoclonal outbreak of catheter-related bacteraemia by *Ralstonia mannitolilytica* on two haemato-oncology wards. *J Infect*. 2007;55(6):539-544. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.07.021
- Akduman Alaşehir E., Öngen İpek B., Thomas D., Sitar M., Erener Ercan T. *Ralstonia insidiosa* neonatal sepsis: a case report and review of the literature. *J Pediatr Infect Dis*. 2018;15(3):148-151. DOI: 10.1055/s-0038-1648243
- Choudhury H., Jindal A., Pathengay A., Flynn H.W. Jr. An outbreak of *Ralstonia pickettii* endophthalmitis following intravitreal methotrexate injection *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1117-1120. DOI: 10.2147/OPHTH.S81218

10. Jung M.A., Sunenshine R.H., Noble-Wang J., Coffin S.E., St John K., Lewis F.M., et al. A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen-delivery device among pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;119(6):1061-1068. DOI: 10.1542/peds.2006-3739
11. Ryan M.P., Adley C.C. *Ralstonia* spp.: emerging global opportunistic pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:291-304. DOI: 10.1007/s10096-013-1975-9
12. Centers for Disease Control (CDC). *Pseudomonas pickettii* colonization associated with a contaminated respiratory therapy solution--Illinois. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1983;32(38):495-6, 501. PMID: 6412062.
13. Roberts L.A., Collignon P.J., Alexander S., McFarlane A.E., Graham E., Cramp V.B., et al. An Australian-wide epidemic of *Pseudomonas pickettii* bacteremia due to contaminated "sterile" water for injection. *Med J Aust*. 1990;152:652-655. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb125422.x
14. McNeil M.M., Solomon S.L., Anderson R.L., Davis B.J., Spengler R.F., Reisberg B.E., et al. Nosocomial *Pseudomonas pickettii* colonization associated with a contaminated respiratory therapy solution in a special care nursery. *J Clin Microbiol*. 1985;22(6):903-907. DOI: 10.1128/jcm.22.6.903-907.1985
15. Liao L., Lin D., Liu Z., Kezhang H. A case of meningitis caused by *Ralstonia insidiosa*, a rare opportunistic pathogen. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):548. DOI: 10.1186/s12879-023-08506-3
16. Salter J.S., Cox M.J., Turek E.M., Calus S.T., Cookson W.O., Moffatt M.F., et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol*. 2014;12:87. DOI: 10.1186/s12915-014-0087-z
17. Verschraegen G., Claeys G., Meeus G., Delanghe M. *Pseudomonas pickettii* as a cause of pseudobacteremia. *J Clin Microbiol*. 1985;21(2):278-279. DOI: 10.1128/jcm.21.2.278-279.1985
18. Stelzmueller I., Biebl M., Wiesmayr S., Eller M., Hoeller E., Fille M., et al. *Ralstonia pickettii* – innocent bystander or a potential threat? *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(2):99-101. DOI: 10.1111/j.1469-0691
19. Girlich D., Naas T., Nordmann P. OXA-60, a chromosomal, inducible, and imipenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Ralstonia pickettii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4217-4225. DOI: 10.1128/AAC.48.11.4217-4225.2004
20. Basso M., Venditti C., Raponi G., Navazio A.S., Alessandri F., Giombini E., et al. A case of persistent bacteraemia by *Ralstonia mannitolilytica* and *Ralstonia pickettii* in an intensive care unit. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2391-2395. DOI: 10.2147/IDR.S206492
21. Ryan M.P., Adley C.C. The antibiotic susceptibility of waterbased bacteria *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt. 7):1025-1031. DOI: 10.1099/jmm.0.054759-0
22. Kim G., Yoo R.N., So H., Lee J.Y., Kim M.N., Kim S.H., et al. Clinical manifestation of *Ralstonia mannitolilytica* infection in pediatric patients and epidemiological investigation of outbreaks. *J Korean Med Sci*. 2023;38(33):e252. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e252
23. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. Antimicrobial stewardship strategy for inpatient care: Russian clinical guidelines. M.: Izdatel'stvo "Petro" 2018. 156 p. Russian. (Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Издательство «Перо», 2018. 156 с.)
24. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P., et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198
25. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337