

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Герасимова Е. Н., Исмагуллин Д. Д., Лямин А. В., Жестков А. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ MYCOBACTERIUM FORTUITUM GROUP (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Нетуберкулезным микобактериям в последнее время посвящается всё больше научных работ отечественными и зарубежными исследователями. Одной из главных причин этого является увеличение числа пациентов с иммуносупрессиями различного генеза, усовершенствованием качества лабораторной и инструментальной диагностики микобактериозов. В статье внимание уделяется представителям *M. fortuitum* group, как основным патогенам среди группы быстрорастущих микобактерий. Приведены данные о современной классификации микобактерий на основании использования молекулярно-генетических исследований. *M. fortuitum* group включает в себя: *Mycobacterium fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. houstonense*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. conceptionense*, *M. septicum*, *M. alvei*. Согласно новым данным микобактерии разделены на 5 клад (*Abscessus-Cheloniae*, *Fortuitum-Vaccae*, *Terrae*, *Triviale*, *Tuberculosis-Simiae*), выделены новые роды в семействе *Mycobacteriaceae*: *Mycolicibacter* spp., *Mycolicibacillus* spp., *Mycobacteroides* spp., *Mycolicibacterium* spp. В соответствии с новой классификацией представители *Mycobacterium fortuitum* group относятся к роду *Mycolicibacterium*. Обозначены основные эпидемиологические особенности о главных источниках распространения микобактерий, факторах и путях их передачи. Благодаря широкому распространению в окружающей среде представители *M. fortuitum* group способны вызывать заболевания лёгочной и внелёгочной локализации. Отмечены отличительные черты факторов патогенности, за счёт которых определяется течение заболевания. Указаны основные трудности и особенности определения чувствительности к антимикробным химиопрепаратам, приведены данные об основных особенностях антибиотикорезистентности *M. fortuitum* group. Использованы источники литературы, полученные из международных и отечественных баз данных: *Scopus*, *Web of Science*, *Springer*, *РИНЦ*.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии; микобактериозы; *M. fortuitum* group.

Для цитирования: Герасимова Е. Н., Исмагуллин Д. Д., Лямин А. В., Жестков А. В. Общая характеристика, особенности культивирования и антибиотикорезистентности представителей *Mycobacterium fortuitum* group (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (4): 223-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-223-228>

Gerasimova E. N., Ismatullin D. D., Lyamin A. V., Zhestkov A. V.

GENERAL CHARACTERISTICS, FEATURES OF CULTIVATION AND ANTIBIOTIC RESISTANCE REPRESENTATIVES OF MYCOBACTERIUM FORTUITUM GROUP REPRESENTATIVES (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University 443099, Samara, Russia

Recently, more and more scientific works have been devoted to non-tuberculous mycobacteria, both by domestic and foreign researchers. One of the main reasons for this is the increase in patients with immunosuppression of various origins, improvement of the quality of laboratory and instrumental diagnostics of mycobacteriosis. This article focuses on the representatives of the *M. fortuitum* group, as the main pathogens among the group of fast-growing mycobacteria. The data on the modern classification based on the use of molecular genetic studies are indicated. The *M. fortuitum* group includes: *Mycobacterium fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. houstonense*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. conceptionense*, *M. septicum*, *M. alvei*. According to the new data, mycobacteria were divided into 5 clades (*Abscessus-Cheloniae*, *Fortuitum-Vaccae*, *Terrae*, *Triviale*, *Tuberculosis-Simiae*), and based on molecular genetic studies, new genera in the *Mycobacteriaceae* family were isolated: *Mycolicibacter* spp., *Mycolicibacillus* spp., *Mycobacteroides* spp., *Mycolicibacterium* spp. In accordance with the new classification, representatives of the *Mycobacterium fortuitum* group belong to the genus *Mycolicibacterium*. The main epidemiological features of the main sources of the spread of mycobacteria, factors and ways of their transmission are indicated. Due to their wide distribution in the environment, representatives of the *M. fortuitum* group are capable of causing diseases of the pulmonary and extrapulmonary localization. The distinctive features of pathogenicity factors, due to which the course of the disease is determined, are noted. The article also indicates the main difficulties and features of determining the sensitivity to antimicrobial chemotherapy drugs, provides data on the main features of antibiotic resistance of *M. fortuitum* group. In preparing the review, literature sources obtained from international and domestic databases were used: *Scopus*, *Web of Science*, *Springer*, *RSCI*.

Key words: non-tuberculous mycobacteria; mycobacteriosis; *M. fortuitum* group.

For citation: Gerasimova E.N., Ismatullin D.D., Lyamin A. V., Zhestkov A. V. General characteristics, features of cultivation and antibiotic resistance representatives of *Mycobacterium fortuitum* group representatives (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (4): 223-228 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-223-228>

For correspondence: *Ismatullin Danir Damirovich*, assistant of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology; e-mail: danirhalitov@mail.ru

Information about authors:

Gerasimova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-3446-0892>;
Ismatullin D.D., <https://orcid.org/0000-0002-4283-907X>;

Для корреспонденции: *Исмагуллин Данир Дамирович*, ассистент каф. общей и клин. микробиологии, иммунологии и аллергологии; e-mail: danirhalitov@mail.ru

Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;
Zhestkov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>.

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 27.01.2021
Accepted 27.02.2021

Таксономическое положение и характеристика представителей вида *Mycobacterium fortuitum* group. Представители рода *Mycobacterium* относятся к типу *Actinobacteria*, классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, подпорядку *Corynebacterineae*, семейству *Mycobacteriaceae*.

Первые сообщения о микобактериях, не относящихся к туберкулёзным, но вызывающих заболевания человека, стали появляться в середине XX века. В 1954 г. А. Timpe и Е. Runyon, собрав значительную коллекцию нетуберкулёзных микобактерий (НТМ), выделенных из патологического материала от больных, и обобщив имеющиеся к тому времени данные о проблеме, опубликовали статью «Отношение атипичных кислотоустойчивых бактерий к заболеваниям человека». С этого периода в классификации болезней человека появилась новая нозологическая единица – микобактериоз (код по МКБ10 – А31 для лиц без ВИЧ инфекции и В20.0, куда относятся пациенты с болезнью, вызванной ВИЧ, «с проявлениями микобактериальной инфекции», т. е. как с туберкулёзом, так и с микобактериозом) [1].

Mycobacterium fortuitum group включает: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. houstonense*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. conceptionense*, *M. septicum*, *M. alvei*, большинство из которых относительно редко вызывают заболевания у людей. В 2018 г. опубликована статья, посвящённая новой классификации НТМ. Согласно новым данным микобактерии разделены на 5 клад (*Abscessus-Chelonae*, *Fortuitum-Vaccae*, *Terraе*, *Triviale*, *Tuberculosis-Simiae*), на основании молекулярно-генетических исследований выделены новые роды в семействе *Mycobacteriaceae*: *Mycolicibacter* spp., *Mycolicibacillus* spp., *Mycobacteroides* spp., *Mycolicibacterium* spp. [2]. В соответствии с новой классификацией представители *Mycobacterium fortuitum* group относятся к роду *Mycolicibacterium*.

Все представители рода грамположительны, морфологически представляют тонкие и длинные гифоподобные клетки, в некоторых случаях могут давать не прилипающие друг к другу цепочки кокков (*M. septicum*, *M. alvei*). В мазках могут быть обнаружены ветвящиеся нити, которые формируются в результате разрушения мицелия микобактерий [3-11].

Культуральные свойства нетуберкулёзных микобактерий имеют как общие, так и отличительные черты. Представители *Mycobacterium fortuitum* group образуют нефотохромогенные колонии, диаметром 1-3 мм. Морфология колоний различна. *M. boenickei*, *M. brisbanense*, *M. houstonense*, *M. neworleansense*, *M. peregrinum*, *M. septicum* образуют бежевые, *M. conceptionense*, *M. senegalense*, *M. alvei* непигментированные колонии, среди них *M. brisbanense*, *M. houstonense*, *M. senegalense* растут в виде гладких, круглых сплошных колоний, *M. alvei*, *M. boenickei*, *M. neworleansense*, *M. septicum* в виде грубых мозговидных колоний с зубчатыми краями. *M. peregrinum* – единственный представитель *M. fortuitum* group, форма роста которого характеризуется как проме-

жуточная между ровными гладкими и морщинистыми грубыми [3-4, 6-10].

Эпидемиология и клиническое значение представителей вида *Mycobacterium fortuitum* group. Представители *Mycobacterium fortuitum* group имеют широкое распространение в окружающей среде, некоторые авторы предполагают, основным местом обитания нетуберкулёзных микобактерий является почва и вода [12]. Не зафиксировано случаев передачи инфекции, вызванной *M. fortuitum* group непосредственно от пациента к пациенту.

Инфицирование чаще всего происходит через повреждённые кожные покровы при попадании инфицированной воды из окружающей среды. Другими возможными источниками инфекции *M. fortuitum* могут быть имплантированные устройства, такие как катетеры, и контаминированные эндоскопы. Наиболее подвержены микобактериозам, вызванным *Mycobacterium fortuitum* group, пациенты с медикаментозной иммуносупрессией и иммуносупрессией, не связанной с приёмом лекарственных препаратов (ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация, сахарный диабет, метастатическая гепатобластома, пневмония, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, лимфаденит) [9, 13]. Кроме раневых инфекций представители *Mycobacterium fortuitum* group вызывают поражения в бронхолёгочной системе, однако возможно развитие патологии и других локализаций.

Описано этиологическое значение *M. boenickei*, *M. brisbanense*, *M. houstonense*, *M. neworleansense* при развитии абсцессов кожи и мягких тканей с ассоциированным остеомиелитом, бактериемией, эндокардитом, кератита, лимфаденита, перитонита, послеоперационных инфекций. Вовлечение центральной нервной системы в патологический процесс встречается редко, но менингит может развиваться после травмы или операции. У пациентов с иммунодефицитом повышенный риск развития тяжёлых заболеваний, особенно связанных с бактериемией, обусловленной катетер-ассоциированными инфекциями [9]. *M. conceptionense* вызывают посттравматический остит, послеоперационный септический артрит, подкожный абсцесс, раневые инфекции после пластических операций, инфекцию послеоперационной раны и мочевыводящих путей [4, 14, 15]. *M. fortuitum* описана как причина инфекции кожи и мягких тканей; локализованные посттравматические раневые инфекции; хирургические раневые инфекции, особенно после маммопластики; кератит, лимфаденит, артрит, остеомиелит, редко менингит, эндокардит, гепатит, в основном у пациентов с ВИЧ-ассоциированным СПИДом или иммуносупрессией другой этиологии. Описаны случаи перитонита у пациентов, которым проводились процедуры диализа, пациентов с катетер-ассоциированным сепсисом, эмпиемой плевры [16-28].

M. peregrinum может вызывать инфекцию кожи и мягких тканей, бактериемию имплантируемого автоматического кардиовертера-дефибриллятора, инфицирование в результате хирургического вмешательства [29, 30].

M. senegalense является причиной катетер-ассоциированной бактериемии, раневой инфекции мягких тканей после контакта с загрязнённой аквариумной водой [31, 32]. *M. septicum* описана в качестве этиологической причины сепсиса, особенно у пациентов с онкогематологической заболеваемостью [11]. *M. porcinum* может вызывать постхирургические, посттравматические инфекции; катетер-ассоциированную бактериемию; острую раневую инфекцию, целлюлит, остеомиелит, паховый лимфаденит, септический артрит, абсцессы брюшной стенки [33]. *M. alvei* вызывает инфекции после протезирования коленного сустава [13].

Представителей *Mycobacterium fortuitum* group можно разделить на 2 группы: патогенные и низкопатогенные. Такая условная классификация НТМ имеет важное значение не только для клиницистов, но и для врачей-бактериологов, особенно в случае выделения близкородственных видов НТМ, относящихся к разным группам по клиническому значению. Перечень представителей *M. fortuitum* group, распределённых по клиническому значению, представлен в табл. 1.

Факторы патогенности. Взаимодействие микобактерий с клетками организма многообразный и длительный процесс с точки зрения патофизиологии. Процесс обнаружения и захвата макрофагальными клетками микобактерий возбудителей туберкулёза и нетуберкулёзных микобактерий в целом схож, однако имеет определённые отличительные признаки. Проведено исследование в отношении реакции макрофагов и быстро растущих (*M. abscessus*, *M. fortuitum*) и медленно растущих микобактерий (*M. celatum*, *M. tuberculosis*) [34]. Основной вопрос исследования заключался в возможном влиянии скорости роста и других морфологических особенностей на развитие патологического процесса при использовании клеточной линии моноцитов человека THP-1 (ATCC TIB 202). Процесс распознавания и проникновения *M. tuberculosis* в клетки THP-1 менее длительный и реализуется быстрее по сравнению с быстрорастущими микобактериями. Во многом процесс распознавания связан с наличием и непосредственным участием липидов из семейства липоарабиноманнаны (ЛАМ), влияние которых на врождённый иммунитет организма зависит от особенностей химического строения их дистальных остатков арабинозы. Терминальные фрагменты липоарабиноманнана, конкретно их маннозные радикалы, неспецифически подавляют активацию Т-лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови [35]. Это ведёт к нарушению иммунного ответа на микобактерии *M. tuberculosis*, содержащие маннозиллированные ЛАМ, *M. smegmatis*, *M. fortuitum* и другие быстрорастущие микобактерии имеют липоарабиноманнаны с фосфатидилинозитолом и *M. chelonae* имеет немодифицированные ЛАМ [36]. Возможно, благодаря этим отличиям в строении клеточной стенки и связаны различия в скорости иммунного ответа.

После инфицирования макрофагов THP-1 группой быстрорастущих микобактерий происходит стремительное окисление среды внутри клетки за счёт стимуляции синтеза активных форм кислорода, в результате чего окислительная среда ведёт к усиленному росту внутри макрофагов и повреждению различных клеточных элементов. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что быстрорастущие микобактерии вызывают иммунный ответ более стремительный и прогрессирующий в сравнении с типичными микобактериями такими как, например, *M. tuberculosis* [37].

Отмечено замедленное проникновение быстрорастущих микобактерий в макрофаги, благодаря продукции гликопептидной биоплёнки, которая способствует маскировке антигенных детерминант в ответ на компоненты клеток врождённого иммунитета. Благодаря образованию биоплёнок имеется определенная устойчивость к дезинфицирующим средствам, в частности, хлорсодержащим дезинфектантам. Эта способность является одним из факторов, ответственных за устойчивость и последующую колонизацию, в системах распределения питьевой воды [14]. Образование биоплёнки затрудняет эрадикацию НТМ с помощью обычных методов химической обработки и типичными веществами, таким как хлор, ртутьорганические соединения, щелочные глутаральдегиды [38]. Устойчивость к дезинфицирующим веществам биоплёнок зависит от сродства бактерий к поверхности и условий окружающей среды. *M. fortuitum* имеет более высокое сродство к образованию биоплёнок на нержавеющей стали, поливинилхлориде, поликарбонате, чем на меди и стекле [39]. Немаловажным фактором увеличения вирулентности нетуберкулёзных микобактерий является их устойчивость внутри биоплёнок к антимикробным химиопрепаратам, во многом за счёт горизонтального обмена генами между максимально близкородственными микобактериями, что способствует повышению вероятности мутаций ответственных за резистентность [40].

M. fortuitum способны запускать апоптоз у разных хозяев путём активации каспаз, вклад гибели клеток в патогенетическом действии микобактерий отмечен во многих публикациях. Апоптоз, опосредованный каспазой 8 и каспазой 3/7, способствует внутриклеточной персистенции *M. fortuitum* и *M. avium*, по крайней мере, на ранних стадиях инфекции [41].

Не стоит исключать наличия у *M. fortuitum* group потенциальных факторов вирулентности схожих с *M. tuberculosis*, таких как предотвращение слияния фагосома-лизосома, задержка секреции фактора некроза опухоли инфицированными клетками-хозяевами и активность каталазы [42].

Методы выделения. При диагностике микобактериозов клиническим материалом, чаще всего являются промывные воды бронхов, мокрота, пунктаты абсцессов, содержимое ран и раневых дренажей, биоптаты, кровь, ликвор. Средами для первичного посева являются среда Левенштейна-Йенсена, бульон Миддлбрука, среда Огава, агар Саутона, среда МакКонки, которые поддерживают рост микобактерий. В России наибольшей популярностью пользуются среды, на которых культивируют представителей *M. tuberculosis* complex: среда Левенштейна-Йенсена, Финн II, бульон Миддлбрука.

Таблица 1

Представители *Mycobacterium fortuitum* group, распределённые по клиническому значению

Нетуберкулёзные микобактерии с доказанным клиническим значением	Нетуберкулёзные микобактерии, для которых описаны единичные случаи выделения из клинического материала
<i>M. boenickii</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. houstonense</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. porcinum</i> <i>M. senegalense</i> <i>M. conceptionense</i>	<i>M. septicum</i> <i>M. alvei</i> <i>M. brisbanense</i> <i>M. neworleansense</i>

Видимый рост представителей *M. fortuitum* на питательных средах при температуре 25°C происходит за 3-7 дней, но при температуре выше 40°C рост колоний прекращается. На среде Левенштейна-Йенсена пигментообразование не происходит. Для *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. neworleansense*, *M. brisbanense*, *M. septicum* характерен рост на среде Левенштейна-Йенсена при температуре 35°C менее чем за 7 дней. Рост возможен на 5% солевом агаре и на среде МакКонки без кристаллического фиолетового при 28° С. *M. peregrinum* растёт в течение 7 дней на яичных средах при 28°C и 37°C, в качестве исключения возможен рост при температуре до 43°C. На агаре МакКонки рост происходит при 28°C, но до 37°C. Рост *M. alvei* при культивировании на среде Левенштейна-Йенсена при температуре 30°C появляется через 5 сут, при 37° С бактерии растут медленнее (рост появляется в течение 10-15 дней) [3, 7, 8, 43, 44].

Антибиотикорезистентность. Проблемы изучения антибиотикорезистентности НТМ можно разделить на две группы: трудности, связанные с преодолением врождённых генетических и физиологических механизмов резистентности и трудности лабораторной оценки восприимчивости к антимикробным препаратам (АМП).

Основой природной устойчивости НТМ является их богатая липидами наружная мембрана, которая обладает свойством гидрофобности, является непроницаемой для ряда АМП, сохраняет НТМ в фагоцитирующих клетках, обеспечивая их медленный рост [45]. Неполлярная клеточная поверхность микобактерий предотвращает связывание АМП, которые несут положительные и отрицательные заряды. Наряду со сниженной адгезией заряженных соединений, микобактерии обладают очень низкой скоростью транспорта веществ через наружную мембрану [46]. Гидрофобность НТМ обуславливает важные особенности их роста, отражающие трудности определения резистентности *in vitro* [47]. Эти особенности заключаются в пристеночном прикреплении и спонтанной агрегации микобактерий. НТМ не находятся во взвешенном состоянии в водной суспензии, а адгезируются на стенки лунок планшетов, в результате чего рутинное исследование антибиотикорезистентности не определяет последующую терапевтическую эффективность АМП. Рост НТМ сопровождается увеличением мутности инокулюма, но при достижении средней экспоненциальной фазы роста мутность исчезает, и появляются видимые агрегаты различных размеров. Существует единственный механизм уменьшения агрегации колоний – применение детергентов [48]. Но использование детергента снижает гидрофобность мембран микобактерий, увеличивает их проницаемость и, следовательно, восприимчивость к АМП. Выбор неагрегирующих колоний не является решением проблемы, поскольку у клеток таких колоний понижена гидрофобность мембраны и изменен её состав. Микроорганизмы, выделенные из таких колоний, не являются репрезентативными по сравнению с микроорганизмами, выделенными от пациентов.

Основой антибиотикотолерантности к значительному числу АМП у НТМ является формирование биоплёнки. Поверхностное приращение микобактерий снижает их взаимодействие с дезинфицирующими средствами и АМП [38]. Как только клетки НТМ «прилипают», происходит их рост и образование биоплёнки совместно с другими микроорганизмами в полимерной матрице, состоящей из полисахаридов, липидов, ДНК,

белков. Важной особенностью является то, что микобактерии, растущие в биоплёнке, отличаются от тех, которые выращены искусственно в суспензии с повышенной устойчивостью к АМП. Микобактерии, выделенные из биоплёнки и посеянные на свежую питательную среду, теряют свою приобретённую устойчивость.

Важной особенностью физиологической резистентности НТМ является их способность персистировать в фагоцитирующих клетках и в гранулёмах инфицированных очагов [34]. В этом случае у микобактерий для обеспечения резистентности имеется не только клеточная стенка, но и мембрана фагоцитирующих клеток и слой клеток хозяина, составляющих гранулёму.

Важной составляющей резистентности НТМ является взаимосвязь скорости роста и эффективности антибактериальной терапии. Поскольку НТМ обладают медленным ростом, по сравнению с другими бактериями, воздействие на них АМП не вызывает гибели из-за нарушения роста. Поскольку АМП имеет единственную мишень (например, ДНК-полимеразу), его воздействие будет ингибировать активность ДНК-полимеразы, что приведёт к «неуравновешенному» состоянию, при котором увеличение ДНК непропорционально увеличению клеточной массы. «Несбалансированный» рост клеток бактерий ведёт их к гибели, особенно быстро это происходит в быстро делящихся клетках (например, *E. coli*). В отличие от *E. coli*, клетки НТМ могут реагировать на антибиотический стресс, синтезируя белки и другие компоненты клетки, способные защитить клетки до того, как их «заставят» делиться. Эта особенность объясняет способность НТМ расти при высокой температуре. У некоторых микобактерий, выращенных при температуре 42°C концентрация трегалозы в 10 раз выше, чем у НТМ, выращенных при температуре 25°C [43].

НТМ обладают выраженными физиологическими и врождёнными факторами резистентности, главным из которых является наличие гидрофобной наружной мембраны [14]. Антимикробная терапия должна учитывать данный фактор.

Одним из успешных путей разработки АМП в отношении НТМ является синтез гидрофобных производных существующих АМП. Синтезированы гидрофобные производные эритромицина, такие как кларитромицин и азитромицин, которые оказались эффективными при лечении пациентов, инфицированных НТМ, независимо от формы инфекционного процесса.

Другим успешным подходом к преодолению гидрофобного барьера наружной мембраны НТМ является применение комбинаций АМП. Наиболее эффективными являются комбинации, действующие на разные мишени микобактериальной клетки. Например, этамбутол уменьшает гидрофобный и непроницаемый барьер наружной мембраны, что ведёт к увеличению транспорта второго лекарственного средства. Принятие этой точки зрения, свидетельствует о том, что необходим скрининг всех возможных комбинаций АМП с целью выбора наиболее эффективных [43].

Антибиотикорезистентность *Mycobacterium fortuitum* group представлены в табл. 2 [9, 10, 12, 24, 33].

Заключение. Кислотоустойчивые представители порядка *Actinomycetales* всё чаще становятся объектами научного и практического интереса среди специалистов различных специальностей. Увеличение количества пациентов из групп риска неизбежно влечёт значительное расширение этиологически значимой микрофлоры, ко-

Таблица 2

Особенности антибиотикорезистентности представителей *Mycobacterium fortuitum* group

Препараты	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. boenickei</i>	<i>M. brisbanense</i>	<i>M. neworleansense</i>	<i>M. houstonense</i>	<i>M. porcinum</i>	<i>M. conceptionense</i>	<i>M. peregrinum</i>	<i>M. septicum</i>	<i>M. alvei</i>	<i>M. senegalense</i>
Азитромицин	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-
Амикацин	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S
Амоксициллин	S	S	S	S	S	-	R	-	S	-	-
Ампициллин	S	R	R	R	R	-	-	-	R	-	-
Ванкомицин	-	R	R	S	S	-	R	-	S	-	-
Гатифлоксацин	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
Гентамицин	-	S	S	-	-	-	-	-	S	-	-
Доксициклин	S	R	R	S	S	R	S	-	S	-	S
Изониазид	R	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-
Имипенем	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	S
Интермедиат	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
Канамицин	-	-	-	-	-	-	-	-	S	S	-
Кларитромицин	S	-	-	-	-	S	S	R	-	-	S
Левифлоксацин	S	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
Линезолид	S	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
Меропенем	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Миноциклин	-	R	R	S	S	-	S	R	S	-	-
Моксифлоксацин	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Неомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-	-
Офлоксацин	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-
Пенициллин	-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	-
Пиразинамид	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рифампицин	R	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-
Спарфлоксацин	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-
Стрептомицин	R	-	-	-	-	-	-	-	R	R	-
Сульфаметоксазол	-	S	S	S	S	S	-	-	S	-	S
Сульфонамиды	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тетрациклин	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тобрамицин	R	-	-	-	-	-	-	-	S	-	-
Триметоприм	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-	S
Цефокситин	R	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
Цефотаксим	-	R	R	R	R	-	-	-	R	-	-
Цефтриаксон	-	R	R	R	R	-	-	-	R	-	-
Ципрофлоксацин	S	S	S	S	S	S	S	-	S	-	S
Эритромицин	-	R	R	R	R	-	S	-	S	-	-
Этамбутол	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: S-чувствителен, R – устойчив.

торая требует от врачей-бактериологов и клиницистов разработки и внедрения в практику новых подходов к культивированию и идентификации «новых» микроорганизмов [45, 46]. Разработка методов культивирования и идентификации представителей вида *M. fortuitum* group позволит получить необходимые данные о распространённости этих групп микроорганизмов среди пациентов из групп риска, оптимизировать схемы терапии инфекционных процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-44 см. REFERENCES)

1. Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фасенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19(4): 276-82.
45. Воробьев А.А., ред. Микробиология и иммунология. 2-е изд. М.: Медицина; 2005.
46. Зверев В.В., Бойченко М.Н., ред. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fasenko O.V. Mycobacteriosis: current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017; 19 (4): 276-82. (in Russian)
2. Choueiry M.A., Scurto P.L., Flynn P.M., Rao B.N., Hughes W.T. Disseminated infection due to *Mycobacterium fortuitum* in a patient with desmoid tumor. *Clin. Infect. Dis*. 1998; 26(1): 237-8. doi: 10.1086/517076.
3. Adékambi T., Stein A., Carvajal J., Raoult D., Drancourt M. Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a posttraumatic osteitis inflammation. *J. Clin. Microbiol*. 2006; 44(4): 1268-73. doi:10.1128/JCM.44.4.1268-1273.2006.
4. Ausina V., Luquin M., García Barceló M., Lanéele M.A, Lévy-Frèbault V., Belda F. et al. *Mycobacterium alvei* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol*. 1992 Oct;42(4): 529-35. doi: 10.1099/00207713-42-4-529.
5. Gupta R.S., Lo B., Son J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. *Front. Microbiol*. 2018; 13(9): 67. doi: 10.3389/fmicb.2018.00067.
6. Hamid M. E. Current Perspectives on *Mycobacterium farcinogenes* and *Mycobacterium senegalense*, the causal agents of bovine farcy. *Vet. Med. Int*. 2014; 2014: 247906. doi: 10.1155/2014/247906.
7. Kusunoki S., Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. abscessus to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol*. 1992; 42:240-5. doi: 10.1099/00207713-42-2-240.
8. Lamy B., Marchandin H., Hamitouche K., Laurent F. *Mycobacterium setense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum*-group organism isolated from a patient with soft tissue infection and osteitis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2008; 58(2): 486-90. doi: 10.1099/ijs.0.65222-0.
9. Schinsky M. F., McNeil M. M., Whitney A. M., Steigerwalt A. G., Lasker B. A, Floyd M. M. et al. *Mycobacterium septicum* sp. nov., a new rapidly growing species associated with catheter-related bacteraemia. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2000; 50(2): 575-81. doi: 10.1099/00207713-50-2-575.
10. Wallace R. J. Jr, Brown-Elliott B. A., Wilson R. W., Mann L., Hall L., Zhang Y. et al. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium porcinum*. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42(12): 5689-97. doi: 10.1128/JCM.42.12.5689-5697.2004.
11. Wallace R.Jr., Brown-Elliott B.A., Brown J., Steigerwalt A.G., Hall L., Woods G. et al. Polyphasic characterization reveals that the human pathogen *Mycobacterium peregrinum* type II belongs to the bovine pathogen species *Mycobacterium senegalense*. *J. Clin. Microbiol*. 2005; 43(12): 5925-35. doi:10.1128/JCM.43.12.5925-5935.2005.
12. Schinsky M. F., Morey R. E., Steigerwalt A. G., Douglas M. P., Wilson R. W., Floyd M. M. et al. Taxonomic variation in the *Mycobacterium fortuitum* third biovariant complex: description of *Mycobacterium boenickei* sp. nov., *Mycobacterium houstonense* sp. nov., *Mycobacterium neworleansense* sp. nov. and *Mycobacterium brisbanense* sp. nov. and recognition of *Mycobacterium porcinum* from human clinical isolates. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2004; 54(5): 1653-67. doi: 10.1099/ijs.0.02743-0.
13. Pinheiro M., Ramos A., Carvalho T., Costa S. *Mycobacterium fortuitum* spontaneous breast abscess: is there a laterality effect? *J. Med. Microbiol*. 2016; 3(2): 1-3.

MICROBIOLOGY

14. Falkinham J. O. III Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J. Appl. Microbiol.* 2009; 107(2): 356-67. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04161.x.
15. Yang H. J., Yim H. W., Lee M. Y., Ko K. S., Yoon H. J. *Mycobacterium conceptionense* infection complicating face rejuvenation with fat grafting. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60(3): 371-4. doi: 10.1099/jmm.0.024554-0.
16. Cooke F. J., Friedland J. S. Spontaneous breast abscess due to *Mycobacterium fortuitum*. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 760-1. doi: 10.1086/517117.
17. Fabbian F., De Giorgi A., Pala M., Fratti D., Contini, C. Pleural effusion in an immunocompetent woman caused by *Mycobacterium fortuitum*. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60(9): 1375-8.
18. Gebo K. A., Srinivasan A., Perl T. M., Ross T., Groth A., Merz W. G. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium fortuitum* on a human immunodeficiency virus ward: transient respiratory tract colonization from a contaminated ice machine. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(1): 32-8. doi: 10.1086/340741.
19. Lee C. H., You H. L., Wang J. W., Tang Y. F., Liu J. W. Prosthetic joint infection caused by *Mycobacterium alvei* in an elderly patient. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(8): 3096-8. doi:10.1128/JCM.00603-11
20. Lian L., Deng J., Zhao X., Dong H., Zhang J, Li G. et al. The first case of pulmonary disease caused by *Mycobacterium septicum* in China. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17(5): e352-4. doi: 10.1016/j.ijid.2012.12.011.
21. Park S., Suh G. Y., Chung M. P., Kim H., Kwon O. J., Lee K. S. et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir. Med.* 2008; 102(3): 437-42. doi: 10.1016/j.rmed.2007.10.005.
22. Plemmons, R. M., McAllister, C. K., Liening, D. A., Garces, M. C. Otitis media and mastoiditis due to *Mycobacterium fortuitum*: case report, review of four cases, and a cautionary note. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22(6): 1105-6.
23. Schlarb D., Idelevich E. A., Krause-Bergmann A., Stollwerck P. Successful interdisciplinary radical treatment of *Mycobacterium fortuitum* infection in a lipotourist from Germany after abdominoplasty in Turkey. *New. Microbes. New. Infect.* 2015; 10(8): 21-3. doi: 10.1016/j.nmni.2015.09.003.
24. Serra C., Loi G., Saggi B., Pautasso M., Manzin A. Unusual clinical presentation of *Mycobacterium fortuitum* infection in an immunocompetent woman. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(5): 1663-5. doi:10.1128/JCM.00119-07.
25. Smith M. B., Boyars M. C., Woods G. L. Fatal *Mycobacterium fortuitum* meningitis in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23(6): 1327-8. doi: 10.1093/clinids/23.6.1327.
26. Vail G., Kohler R., Steiner F., Donepudi R. Successful treatment of *Mycobacterium fortuitum* prosthetic valve endocarditis: case report. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(3): 629-30. doi: 10.1086/313720.
27. Winthrop K. L., Albridge K., South D., Albrecht P., Abrams M., Samuel M. C. et al. The clinical management and outcome of nail salon-acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38 (1): 38-44. doi: 10.1086/380459.
28. Yu-Bun, Y., Pang-Hei, L., Qunn-Jid, L., Yiu-Chung, W., Yuk-Leung, W. Treatment of *Mycobacterium fortuitum* Infection of Total Knee Arthroplasty: A Case Report. *J. of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation.* 2012; 16(2): 82-5.
29. Lee K.H., Heo S.T., Choi S.W., Park D.H., Kim Y.R., Yoo S.J. Three cases of postoperative septic arthritis caused by *Mycobacterium conceptionense* in the shoulder joints of immunocompetent patients. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(3): 1013-5. doi:10.1128/JCM.02652-13.
30. Sakai T., Kobayashi C., Shinohara M. *Mycobacterium peregrinum* infection in a patient with AIDS. *Int. Med.* 2005; 44(3): 266-9. doi: 10.2169/internalmedicine.44.266.
31. Aghajani J., Rajaei E., Farnia P., Malekshahian D., Seif S. *Mycobacterium farcinogenes* and *Mycobacterium senegalense* as new environmental threats. *Biomed. and Biotechn.* 2018; 2(3): 184-90.
32. Brown-Elliott B. A., Wallace R. J. Jr, Tichindelean C., Sarria J. C., McNulty S., Vasireddy R. et al. Five-year outbreak of community- and hospital-acquired *Mycobacterium porcinum* infections related to public water supplies. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(12): 4231-8. doi: 10.1128/JCM.05122-11.
33. Nagao M., Sonobe M., Bando T., Saito T., Shirano M., Matsushima A. et al. Surgical site infection due to *Mycobacterium peregrinum*: a case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(2): 209-11. doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.018.
34. Helguera-Repetto A. C., Chacon-Salinas R., Cerna-Cortes J. F., Rivera-Gutierrez S., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Garcia I. et al. Differential macrophage response to slow- and fast-growing pathogenic mycobacteria. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 916521. doi: 10.1155/2014/916521.
35. Richmond J. M., Lee J., Green D. S., Kornfeld H., Cruikshank W. W. Mannose-capped lipoarabinomannan from *Mycobacterium tuberculosis* preferentially inhibits sphingosine-1-phosphate-induced migration of Th1 cells. *J. Immunol.* 2012; 189(12): 5886-95. doi:10.4049/jimmunol.1103092
36. Torrelles J. B., Schlesinger L. S. Diversity in *Mycobacterium tuberculosis* mannosylated cell wall determinants impacts adaptation to the host. *Tuberculosis* (Edinb.). 2010; 90(2): 84-93. doi: 10.1016/j.tube.2010.02.003
37. Oberley-Deegan R.E., Rebits B.W., Weaver M.R., Tollefson A.K., Bai X., McGibney M. et al. An oxidative environment promotes growth of *Mycobacterium abscessus*. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 1; 49(11): 1666-73. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.026.
38. De Groote M.A., Huijt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1756-63. doi:10.1086/504381.
39. Williams M.M., Yakrus M.A., Arduino M.J., Cooksey R.C., Crane C.B., Banerjee S.N. et al. Structural analysis of biofilm formation by rapidly and slowly growing nontuberculous mycobacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009; 75(7):2091-8. doi: 10.1128/AEM.00166-09.
40. Casadevall A., Pirofski L. A. Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage-response framework. *J. Water. Health.* 2009; 7(1): 2-18. doi: 10.2166/wh.2009.036.
41. Sousa S., Borges V., Joao I., Gomes J. P., Jordao L. Nontuberculous mycobacteria persistence in a cell model mimicking alveolar macrophages. *Microorganisms.* 2019; 7(5): 113. doi: 10.3390/microorganisms7050113.
42. Zhai W., Wu F., Zhang Y., Fu Y., Liu Z. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):340. doi:10.3390/ijms20020340.
43. Joseph O. Challenges of NTM Drug Development. *Front. Microbiol.* 2018; 18(9): 1-7.
44. Kim S.Y., Kim M.S., Chang H.E., Yim J.J., Lee J.H., Song S.H. et al. Pulmonary infection caused by *Mycobacterium conceptionense*. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(1): 174-6. doi: 10.3201/eid1801.110251.
45. Vorob'yov A.A., ed. Microbiology and immunology: a textbook. [Mikrobiologiya i immunologiya: uchebnik]. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
46. Zverev V.V., Boychenko M.N. Medical microbiology, virology and immunology. [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)

Поступила 27.01.21

Принята к печати 27.02.21