

УДК 616.24-002-07-08

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-19-24

Новые возбудители заболеваний респираторного тракта у иммунокомпрометированных пациентов (обзор литературы)

Д.Д. Исмагуллин, М.О. Золотов, А.В. Лямин, Т.Р. Никитина, Е.А. Железнова, А.В. Жестков

Аннотация

Поражение органов дыхания занимает одну из лидирующих позиций в структуре всех заболеваний взрослого и детского населения нашей страны. Отчасти это связано с увеличением количества пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, больных с анатомическими аномалиями дыхательных путей и другими заболеваниями бронхолегочной системы.

Классическими возбудителями, вызывающими болезни органов дыхания бактериальной природы, как правило, являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Но с каждым годом в научной литературе описывается все больше микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний различной локализации у человека, клиническое значение которых долгое время оставалось малоизученным. К таким патогенам относят представителей крупных семейств *Corynebacteriaceae*, *Mycobacteriaceae*, *Nocardiaceae*.

Клиницистам необходимо учитывать возможные нарушения в функционировании иммунной системы у пациентов с поражением органов дыхания, а также широкий спектр возбудителей, поражающих респираторный тракт. Для успешного ведения таких больных важно тесное взаимодействие врачей-пульмонологов, бактериологов и аллергологов-иммунологов.

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, *Nocardia*, *Grodonia*, *Tsukamurella*, *Rhodococcus*

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Исмагуллин Д.Д., Золотов М.О., Лямин А.В., Никитина Т.Р., Железнова Е.А., Жестков А.В. Новые возбудители заболеваний респираторного тракта у иммунокомпрометированных пациентов (обзор литературы). Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):19-24.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-19-24

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Исмагуллин Д.Д. – ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4283-907X

Золотов М.О. – очный аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4806-050X

Лямин А.В. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Никитина Т.Р. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0001-7424-1796

Железнова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Жестков А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Автор для переписки

Золотов Максим Олегович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: m.o.zolotov@gmail.com

Тел.: + 7 (927) 718 73 93.

ИДС – иммунодефицитное состояние; ПИД – первичный иммунодефицит; ВИД – вторичный иммунодефицит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена: 02.09.2019

Рецензия получена: 20.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

New causative agents of respiratory tract diseases in immunocompromized patients (a review)

Danir D. Ismatullin, Maksim O. Zolotov, Artem V. Lyamin, Tatyana R. Nikitina, Elena A. Zheleznova, Aleksandr V. Zhestkov

Abstract

The diseases of the respiratory system occupy one of the leading positions in the range of morbidities among the Russian population, both in adults and children. Partly, it is due to an increase of patients with primary and secondary immunodeficiencies, with anatomical anomalies of the respiratory tract, and other diseases of the bronchopulmonary system.

Classical pathogens, causing the bacterial respiratory diseases, as a rule, are: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, as well as other representatives of the *Enterobacteriaceae* family. But each year, the scientific literature presents more and more microorganisms – pathogens of infectious diseases of various localization in humans, the clinical significance of which has long remained poorly understood. These pathogens include representatives of large families of *Corynebacteriaceae*, *Mycobacteriaceae*, *Nocardiaceae*.

Clinical physicians need to consider possible disorders in the immune system in patients with respiratory impairment, as well as a wide range of pathogens affecting the respiratory tract. To manage such patients effectively, the close interaction of pulmonologists, bacteriologists, and allergologists-immunologists is important.

Keywords: immunodeficiency disease, *Nocardia*, *Grodonia*, *Tsukamurella*, *Rhodococcus*

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Ismatullin DD, Zolotov MO, Lyamin AV, Nikitina TR, Zheleznova EA, Zhestkov AV. New causative agents of respiratory tract diseases in immunocompromized patients (a review). Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):19-24.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-19-24

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Danir D. Ismatullin – teaching assistant of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-4283-907X

Maksim O. Zolotov – postgraduate student of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-4806-050X

Artem V. Lyamin – PhD, Associate Professor, Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Tatyana R. Nikitina – PhD, Associate Professor, Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0001-7424-1796

Elena A. Zheleznova – PhD, Associate Professor, Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Aleksandr V. Zhestkov – PhD, Professor, Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Corresponding Author

Maxim O. Zolotov

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: m.o.zolotov@gmail.com

Phone: + 7 (927) 718 73 93.

Received: 02.09.2019

Revision Received: 20.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поражение органов дыхания занимает одну из лидирующих позиций в структуре всех заболеваний взрослого и детского населения нашей страны. Отчасти это связано с увеличением количества пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, особенно ВИЧ-инфицированных, больных с анатомическими аномалиями дыхательных путей и другими заболеваниями бронхолегочной системы. Отдельно можно выделить группу пациентов, которые находятся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов. Нарушения работы иммунной системы неизбежно приводят к изменению спектра возбудителей, вызывающих поражение различных органов и систем организма человека, особенно респираторного тракта.

К основным функциям иммунной системы относятся распознавание генетически чужеродных веществ (экзо- или эндогенного происхождения), их удаление из макроорганизма и запоминание антигенов. За счет этого обеспечивается поддержание гомеостаза.

Иммунную защиту человека формируют два механизма: врожденный и адаптивный. К врожденному относятся: факторы естественной защиты (кожа, слизистые оболочки), клеточные (макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры и др.) и гуморальные (компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления, интерфероны и др.). К адаптивным факторам относятся лимфоциты (Т-, В-лимфоциты и их субпопуляции). Отличительной особенностью адаптивного иммунитета является способность к специфичному распознаванию антигенов и формированию иммунологической памяти [1].

При возникновении генетических аномалий или под воздействием неблагоприятных эндо- или экзогенных факторов могут возникать нарушения в работе иммунной системы. К основным проявлениям патологии иммунной системы относятся иммунодефицитные состояния (ИДС), аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания [2].

Имунодефицит — это снижение количественных показателей, а также функциональной активности основных компонентов иммунной системы, которое ведет к нарушению защиты организма от патогенов и проявляется в повышении заболеваемости различными инфекциями [3].

Среди ИДС выделяют первичные иммунодефицитные состояния (ПИД), вторичные иммунодефициты (ВИД) и «физиологические ИДС», связанные, например, с возрастными изменениями в иммунной системе [4].

Одним из основных признаков ИДС являются рецидивирующие инфекционные заболевания, которые характеризуются вялым течением, тяжело поддаются этиотропному лечению. Кроме того, локализация и спектр возбудителей могут меняться в широком диапазоне [5, 6, 7].

Впервые ПИД был описан в 1952 году американским педиатром О. Брутоном [8]. В настоящее время выделяют более 200 различных первичных

имунодефицитов, а их частота встречаемости в человеческой популяции варьируется. Так, частота селективного дефицита IgA достигает 1:500, однако для большинства ПИД этот показатель составляет 1:50 000 — 1:100 000 [9]. Первичные иммунодефициты возникают в результате генетического нарушения в звеньях иммунной системы. Могут возникать поражения гуморального или клеточного звена иммунитета, дефект фагоцитоза, компонентов системы комплемента. Для ПИД характерны стойкие нарушения функции поврежденного компонента иммунитета, отмечающиеся стабильностью и постоянными изменениями при проведении лабораторных исследований.

Классическими возбудителями, вызывающими болезни органов дыхания бактериальной природы, как правило, являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. И чаще всего именно эти микроорганизмы являются основной мишенью при назначении антимикробной химиотерапии.

■ ОПИСАНИЕ В ЛИТЕРАТУРЕ МИКРООРГАНИЗМОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С каждым годом в научной литературе описывается все больше микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний различной локализации у человека, клиническое значение которых долгое время оставалось малоизученным. В частности, ежегодно увеличивается доля в структуре заболеваний верхних и нижних дыхательных отделов респираторной системы медленно и быстрорастущих микроорганизмов из порядка *Actinomycetales*.

К этим микроорганизмам можно отнести представителей крупных семейств *Corynebacteriaceae*, *Mycobacteriaceae*, *Nocardiaceae* [10], среди которых отдельно выделяют представителей родов, имеющих определенную особенность клеточной стенки. Она состоит в высоком содержании миколовых кислот (хемотип IV), во многом определяющих особенности патогенеза этих микроорганизмов при попадании в макроорганизм, а именно — кислотоустойчивость, и как следствие защиту от фагоцитоза. Наиболее развита данная особенность строения у представителей родов *Gordonia*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*.

Род *Tsukamurella* представлен неподвижными, грамположительными, палочковидными, споронеобразующими, облигатными аэробами. Эти микроорганизмы довольно часто меняли свое название, после того как впервые был выделен в 1941 году *Steinhaus* из мицетом и яичников клопа [11]. После этого неоднократно выделялись при микробиологическом исследовании почвы, ила и различных органов членистоногих [12].

Окончательное название род приобрел, после того как японские микробиологи Tsukamura вместе с Mizuno выделили новый микроорганизм *Gordonia aurantiaca* из образцов мокроты пациента с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких

[13]. Уже в 1982 году Tsukamura и Kawakami описали первый случай заболевания легких у человека, вызванного *G. Aurantiaca* [14].

В течение 70-х и 80-х годов *G. aurantiaca* была переименована в *Rhodococcus aurantiacus* в связи с тем, что эти бактерии обладают схожими морфологическими и культуральными особенностями и являются близкородственными. Но после того как в 1988 году Collins и соавторы расшифровали последовательность 16S рРНК, было предложено переименование *G. aurantiaca* в *Tsukamurella aurantiaca* [15]. В настоящее время у пациентов чаще всего выделяются следующие представители рода *Tsukamurella*: *T. paurometabola*, *T. wratislaviensis*, *T. pulmonis*, *T. inchonensis* [12, 16]. Наиболее часто бактерии этого рода вызывают катетер-ассоциированную бактериемию у пациентов с патологией кроветворной системы, злокачественными новообразованиями и у пациентов, которым проводятся постоянные внутривенные процедуры [17, 18].

Описаны случаи выделения *Tsukamurella* у пациентов с менингитами и абсцессами мозга, перитонитами, кератитами и конъюнктивитами, при кожных инфекциях различной локализации, средних отитах и поражениях верхних и нижних дыхательных путей [19, 20, 21]. Также стоит отметить, что были описаны случаи коинфекции *T. tyrosinosolvans* и микобактерии, вызывающей туберкулез *M. bovis*, при этом вызванная *Tsukamurella* инфекция легких имеет схожую клиническую картину с туберкулезом. В литературе также указаны случаи инфекции при наличии протезов коленного сустава и при наличии кардиостимуляторов [22, 23].

С внедрением и широким применением инновационных методов лабораторной и инструментальной диагностики количество новых случаев выделения бактерий из рода *Tsukamurella* будет только увеличиваться.

Rhodococcus — род аэробных микроорганизмов, спорообразующих, неподвижных грамположительных бактерий, находящихся в близкородственных связях с микобактериями и коринебактериями. Большинство авторов относят вызванные ими инфекции к зоонозам.

Чаще всего инфицирование представителями данного рода бактерий происходит воздушно-пылевым путем при их попадании на слизистые оболочки верхних дыхательных путей из почвы, воды, при вдыхании аэрозоля или при тесном контакте с животными [24]. Наиболее подвержены заражению работники сельского хозяйства, которые находятся в постоянном контакте с перечисленными факторами передачи.

Впервые бактерии рода *Rhodococcus* были выделены в 1923 году у овец с пневмонией, после этого были зарегистрированы частые случаи выделения микроорганизма у многих травоядных животных, особенно у жеребят. В 1967 году отмечен первый случай заболевания человека, который находился на терапии системными кортикостероидами [25]. В последние годы чаще регистрируются случаи инфицирования у иммунокомпрометированных пациентов.

Род *Rhodococcus* включает следующие патогенные для человека виды: *R. equi*, *R. erythropolis*, *R. gordoniae*,

R. fascians (*R. luteus*) и *R. rhodochrous complex*. В большинстве случаев выделения родококков неоднократно были идентифицированы как *R. equi*, и в литературе чаще описаны случаи заболевания именно этим видом бактерий.

Что касается клинического значения, наиболее распространен описанный вид микроорганизмов у иммунокомпрометированных пациентов, больных с онкологическими заболеваниями легких, страдающих гематологическими заболеваниями, саркоидозом, и после трансплантации [26, 27]. Наиболее часто инфекции, вызванные родококками, клинически протекают в форме пневмонии, но из-за особенностей и сложностей микробиологической идентификации из биоматериала возбудитель выделяется достаточно редко. Помимо этого, авторами указаны случаи раневых инфекций, катетер-ассоциированного сепсиса и абсцессов различной локализации [28]. Довольно важно отметить, что были зарегистрированы случаи передачи *R. equi* от человека к человеку у двух ВИЧ-инфицированных мужчин, живущих вместе [29].

Ежегодно зарубежными авторами как в Европе, так и в Америке описываются случаи выделения и идентификации из клинического материала бактерий из рода *Nocardia*. Эти микроорганизмы были впервые выделены в 1888 году ветеринаром Э. Нокардом из материала от крупного рогатого скота. Далее ученый Trevisan дал выделенному изоляту видовое название *N. farcinica*. После этого в 1954 году *N. farcinica* стала одним из типовых видов для этого рода. Впоследствии длительный период времени происходило довольно большое количество таксономических изменений в связи со структурными особенностями бактерий, а именно из-за высокого содержания длинноцепочечных миколовых кислот *Nocardia* и схожестью с родом *Mycobacterium*. Также определенная «путаница» возникала из-за схожих свойств с грибами, при микроскопии и окраске по Граму демонстрируется характерное разветвление бактериальной клетки.

Довольно много разногласий было в связи с различной антимикробной чувствительностью внутри вида *N. asteroides*, что в дальнейшем дало основание для разделения на 6 групп. После появления 16S рРНК секвенирования были выделены следующие таксономические единицы: *N. abscessus*, *N. Brevicatena* / *N. paucivorans*, *N. nova complex*, *N. transvalensis complex*, *N. farcinica* и *N. cyriacigeorgica*. На данный момент род *Nocardia* представлен более 80 видами бактерий, многие из которых могут вызывать те или иные инфекционные поражения органов и тканей. Нокардии представлены грамположительными бациллами с характерной разветвленной нитевидной формой, не образующие спор и капсулы, неподвижные, все представители обладают выраженной кислотоустойчивостью из-за высокого содержания в клеточной стенке миколовых кислот [30].

Инфицирование человека нокардиями может происходить воздушно-капельным (легочный нокардиоз — пневмония, абсцесс легкого и поражения полости рта) или контактным путем — через порез или поврежденную кожу (кожный нокардиоз — целлюлит, язвы).

Кроме того, возможна диссеминация возбудителя из первичного очага инфекции в мозг, почки, суставы, сердце, глаза и кости [31, 32]. До 70% случаев заражения нокардиями приходится на легочные поражения. Также возможны внутрибольничные вспышки нокардиозов у катетеризованных пациентов или у больных в послеоперационном периоде [33].

Инфекции, вызываемые *Nocardia spp.*, обычно встречаются у лиц с иммунодефицитами, в том числе у ВИЧ-инфицированных, имеющих легочные поражения, страдающих хроническим алкоголизмом, у пациентов после трансплантации органов и находящихся на постоянной системной кортикостероидной терапии. В развитых странах, в том числе в Соединенных Штатах Америки, было отмечено, что более 60% нокардиоза у человека встречается у людей с ослабленным иммунитетом, при этом мужчины более подвержены инфицированию, чем женщины (3:1) [34, 35, 36, 37]. В 13-летнем анализе наиболее распространенных состояний, связанных с нокардиозом легких, было выделено несколько основных групп риска: лечение стероидами (64,5%), состояние после трансплантации органов (29%), ХОБЛ (23%), ВИЧ-инфекция (19%) и употребление алкоголя (6,5%) [37].

Симптомы нокардиоза неспецифичны, заболевание характеризуется хроническим течением [38]. Изменения на рентгенограмме грудной клетки могут варьировать от уплотнений и полостных узлов до масс и интерстициальных поражений, чаще в верхних долях легких [39]. Трудности в постановке диагноза нокардиоза вызывают отсутствие какого-либо патогномичного, клинического или рентгенологического признака, а также определенные сложности в микробиологической диагностике. Поздняя постановка диагноза приводит к задержке терапии, что является предиктором более высокой смертности у этих пациентов [40, 41].

Представители *Nocardia spp.* чувствительны к большинству антибиотиков группы β -лактамов, в последнее время отмечается рост резистентности микроорганизма к противомикробным препаратам [41]. Линезолид, ампициллин, эритромицин могут быть использованы для лечения нокардиоза. Проведенное в США десятилетнее ретроспективное исследование чувствительности различных видов нокардий к антибиотикам показало, что более 50% изолятов были устойчивы к бисептолу. В этом исследовании было указано, что необходимо проводить комбинированную эмпирическую терапию, включающую бисептол, цефтриаксон и имипенем, до получения результатов о чувствительности микроорганизма [42].

Gordonia spp. является грамположительным, каталазоположительным, аэробным, нокардиоформным микроорганизмом из группы актиномицет, имеет слабые кислотоустойчивые свойства [43]. Естественной средой обитания для гордоний являются почва и вода [44]. Бактерия также была выделена из слюны домашних и диких собак [45]. У госпитализированных пациентов она чаще всего встречается на фоне внутрисосудистых катетер-ассоциированных инфекций.

В роде *Gordonia* насчитывается около 35 достоверно выделенных видов, среди которых наиболее часто встречаемыми при поражении человека являются: *G. aichiensis*, *G. araii*, *G. bronchialis*, *G. otitidis*, *G. polyisoprenivorans*, *G. rubripertincta*, *G. sputi* и *G. terrae*. *G. bronchialis* была впервые идентифицирована в образцах мокроты, полученных от пациентов с легочными поражениями. Другие клинические штаммы в Японии были выделены из плевральной жидкости, кожи и гноя. Также *G. bronchialis* вызывала бактериемию у пациента с секвестрированным легким и рецидивирующим абсцессом молочной железы у иммунокомпрометированной пациентки [46]. Кроме того, *G. bronchialis* была выделена из раны грудины у больных, перенесших операцию по шунтированию коронарных артерий [47].

Инфекции, вызванные гордониями, довольно редки, и о них в первую очередь сообщают как о хирургических инфекциях. В связи с этим клинический опыт, который может дать рекомендации по оптимальной антибактериальной терапии, отсутствует [48]. Антибиотики, использовавшиеся в ранее опубликованных случаях, включали имипенем, гентамицин, цiproфлоксацин, ванкомицин и цефтриаксон. Исследование, проведенное в Японии, охарактеризовало 13 изолятов *G. bronchialis*, в основном из легочных образцов, полученных в период между 1998 и 2008 годами. Было показано, что выделенные штаммы чувствительны к карбапенемам и аминогликозидам, имеют переменную устойчивость к ванкомицину и цефалоспорином третьего поколения. Однако, учитывая небольшое количество изолятов, данное исследование не может использоваться в качестве окончательного руководства для эмпирического лечения. Тем не менее недавние сообщения показали, что микроорганизмы рода *Gordonia* были выделены из раны грудины, опухолей и из плеврального выпота [49].

Gordonia spp. имеет много общих черт с *Nocardia spp.* или *Rhodococcus spp.*, что определяет сложности в микробиологической идентификации данного возбудителя. Возбудитель требует всестороннего морфологического и биохимического тестирования или применения современных методов идентификации, таких как MALDI-ToF масс-спектрометрия. Нокардии относятся к медленно растущим бактериям, период роста составляет минимум 4 дня [49]. Кроме масс-спектрометрии для правильной видовой идентификации возможно использование ПЦР и секвенирования.

Необходимо отметить, что важным событием в научной и практической микробиологии стала разработка нового метода идентификации микроорганизмов с использованием времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации масс-спектрометрии (MALDI-ToF). Метод, позволяющий быстро и точно идентифицировать как «рутинные», так и нетривиальные, редкие и атипичные микроорганизмы, такие как *Nocardia*, *Gordonia*, *Tsukamurella*, *Rhodococcus*. На данный момент происходит широкое внедрение масс-спектрометров различного производства в практику бактериологических лабораторий в России и по всему миру.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается увеличение количества иммунокомпрометированных пациентов. Вследствие этого ежегодно, помимо глубоко изученных «классических» патогенов, появляются все новые и новые микроорганизмы, играющие важную роль в патологическом процессе бронхолегочной системы. Им следует уделять пристальное внимание, тем более что

современные методы микробиологической диагностики позволяют качественно и своевременно выделять редкие и атипичные микроорганизмы и проводить их идентификацию. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhestkov AV, Protasov AD, Kozlova OS, et al. *Infectiology. Fundamentals of immunodiagnosics and immunoprophylaxis of infectious diseases*. Samara, 2019. (In Russ.) [Жестков А.В., Протасов А.Д., Козлова О.С. и др. Учение об инфекции. *Основы иммунодиагностики и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний*. Самара, 2019].
- Luss LV, Martynov-Radushinskiy AA. Secondary immune deficiency. Do we always need immunomodulators? *Meditinskiy sovet*. 2014;(2):40–45. (In Russ.) [Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? *Медицинский совет*. 2014;(2):40–45].
- Khaitov RM. *Immunology*. М.: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.) [Хайтов Р.М. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011].
- Khaitov RM ed. *Immunology and allergology. Diagnosis and treatment algorithms*. М.: GEOTAR-Media, 2003. (In Russ.) [Иммунопатология и аллергология. *Алгоритмы диагностики и лечения*. Под ред. Хайтова Р.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003].
- Vorob'yova AA, Vyukova AS, Karaulova AV. *Immunology and allergology*. М., *Prakticheskaya meditsina*, 2006. (In Russ.) [Иммунология и аллергология. Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. М.: Практическая медицина, 2006].
- Luss LV, Martynov-Radushinsky AA. Role and place of immunomodulating therapy inflammatory diseases occurring against the background of secondary immune deficiency. *Meditinskiy sovet*. 2013;(11):78–81. (In Russ.) [Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет*. 2013;(11):78–81].
- Yarilin AA. *Immunology*. М.: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.) [Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010].
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;(9):722–726.
- Karzakova LM, Muchukova OM, Rasskazova NL. Primary and secondary immunodeficiency states. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2008;(2):72–79. (In Russ.) [Карзакова Л.М., Мучукова О.М., Рассказова Н.Л. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния. *Здравоохранение Чувашии*. 2008;(2):72–79].
- Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E. *The prokaryotes. Volume 3: Archaea. Bacteria: firmicutes, actinomycetes*. New York: Springer, 2006.
- Steinhaus EA. A study of the bacteria associated with thirty species of insects. *J Bacteriol*. 1941;42(6):757–790.
- McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 1994;7(3):357–417. doi: 10.1128/cmr.7.3.357
- Tsukamura M. Proposal of a new genus, Gordona, for slightly acid-fast organisms occurring in sputa of patients with pulmonary disease and in soil. *J Gen Microbiol*. 1971;68(1):15–26. doi: 10.1099/00221287-68-1-15
- Tsukamura M, Kawakami K. Lung infection caused by *Gordona aurantiaca* (*Rhodococcus aurantiacus*). *Journal of clinical microbiology*. 1982;16(4):604–607.
- Collins MD, Smida J, Dorsch M, Stackebrandt E. *Tsukamurella gen. nov.*, harboring *Corynebacterium paurometabolum* and *Rhodococcus aurantiacus*. *Int J Syst Bacteriol*. 1988;38(4):385–391. doi: 10.1099/00207713-38-4-385
- Clausen C, Wallis CK. Bacteremia caused by *Tsukamurella* species. *Clin Microbiol Newslett*. 1994;16(1):6–8.
- Shapiro CL, Haft RF, Gantz NM, et al. *Tsukamurella paurometabola*: a novel pathogen causing catheter-related bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):200–203.
- Lai KK. A cancer patient with central venous catheter-related sepsis caused by *Tsukamurella paurometabola* (*Gordona aurantiaca*). *Clin Infect Dis*. 1993;17(2):285–287. doi: 10.1093/clinids/17.2.285-a
- Shaer A, Gadegbeku C. *Tsukamurella* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2001;56:241–246.
- Woo PC, Fong AH, Ngan A, et al. First report of *Tsukamurella* keratitis: association between *T. tyrosinosolvens* and *T. pulmonis* and ophthalmologic infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1953–1956. doi: 10.1128/JCM.00424-09
- Lcaide ML, Espinoza L, Abbo L. Cavitory pneumonia secondary to *Tsukamurella* in an AIDS patient. First case and a review of the literature. *J Infect*. 2004;49(1):17–19. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00139-7
- Chen CH, Lee CT, Chang TC. *Tsukamurella tyrosinosolvens* bacteremia with coinfection of *Mycobacterium bovis* pneumonia: case report and literature review. *Springer Plus*. 2016;5(1):2033. doi: 10.1186/s40064-016-3707-y
- Yassin A, Rainey F, Burghardt J, et al. *Tsukamurella tyrosinosolvens* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47(3):607–614. doi: 10.1099/00207713-47-3-607
- Vazquez-Boland J. *Rhodococcus equi*: the many facets of a pathogenic actinomycete. *Vet Microbiol*. 2013;167(1–2):9–33. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.06.016
- Golub B, Falk G, Spink W. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. *Ann Intern Med*. 1967;66(6):1174–1177. doi: 10.7326/0003-4819-66-6-1174
- Yamshchikov A, Schuetz A, Lyon G. *Rhodococcus equi* infection. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):350–359. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70068-2
- Nishi S, Valentine G, Duncan S. Emerging bacterial, fungal, and viral respiratory infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):541–555.
- Kedlaya I, Ing M, Wong S. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):39–46. doi: 10.1086/318520
- Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli G, et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(5):463–467. doi: 10.3109/00365549609037941
- McNeil M, Brown M. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7(3):357–417. doi: 10.1128/cmr.7.3.357
- Piau C, Kerjouan M, Le Mouel M, et al. First case of disseminated infection with *Nocardia cerraodensis* in a human. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):1034–1037. doi: 10.1128/JCM.02979-14
- Flateau C, Jurado V, Lemaître N, et al. First case of cerebral abscess due to a novel nocardia species in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):696–700. doi: 10.1128/JCM.00762-12
- Al Akhrass F, Hachem R, Mohamed J, et al. Central venous catheter-associated *Nocardia* bacteremia in cancer patients. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9):1651–1658. doi: 10.3201/eid1709.101810
- Wilson JW. Nocardiosis. Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):403–407. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016
- Canterino J, Paniz-Mondolfi A, Brown-Elliott B, et al. *Nocardia thailandica* pulmonary nocardiosis in a post-solid organ transplant patient. *J Clin Microbiol*. 2015;53(11):3686–90. doi: 10.1128/JCM.00959-15
- Alavi Darazam I, Shamaei M, Mobarhan M, et al. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(5):436–9. doi: 10.5812/ircmj.2384

37. Zia K, Nafees T, Faizan M, Salam O, et al. Ten year review of pulmonary nocardiosis: a series of 55 cases. *Cureus*. 2019;11(5):4759. doi: 10.7759/cureus.4759
38. Hızel K, Çağlar K, Cabadak H, Kūlah C. Pulmonary nocardiosis in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Infection*. 2002;30:243–245. doi: 10.1007/s15010-002-2102-5
39. Yaşar Z, Acat M, Onaran H. An unusual case of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patient. *Case Rep Pulmonol*. 2014;2014:963482. doi: 10.1155/2014/963482
40. Agterof MJ, Van der Bruggen T, Tersmette M. Nocardiosis: a case series and a mini review of clinical and microbiological features. *Neth J Med*. 2007;65(6):199–202.
41. Kandi V. Human nocardia infections: a review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*. 2015 15;7(8):304. doi: 10.7759/cureus.304
42. Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1445–1448. doi: 10.1086/657399
43. Arenskötter M, Bröker D, Steinbüchel A. Biology of the metabolically diverse genus *Gordonia*. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70:3195–3204. doi: 10.1128/AEM.70.6.3195-3204.2004
44. Shen FT, Goodfellow M, Jones AL, et al. *Gordonia soli* sp. nov., a novel actinomycete isolated from soil. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56(11):2597–601. doi: 10.1099/ijs.0.64492-0
45. Richet HM, Craven PC, Brown JM, et al. A cluster of rhodococcus (*Gordonia*) bronchialis sternal-wound infections after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1991;324:104–109. doi: 10.1056/NEJM199101103240206
46. Sng LH, Koh TH, Toney SR, et al. Bacteremia caused by *Gordonia bronchialis* in a patient with sequestered lung. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2870–2871. doi: 10.1128/JCM.42.6.2870-2871.2004
47. Akrami K, Coletta J, Mehta S, Fierer J. *Gordonia* sternal wound infection treated with ceftaroline: case report and literature review. *JMM Case Rep*. 2017;4(9):e005113. doi: 10.1099/jmmcr.0.005113
48. Wright SN, Gerry JS, Busowski MT, et al. *Gordonia bronchialis* sternal wound infection in 3 patients following open-heart surgery: intraoperative transmission from a healthcare worker. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(12):1238–1241. doi: 10.1086/668441
49. Ambesh P, Kapoor A, Kazmi DH, et al. Sternal osteomyelitis by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient after open heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(2):221–224. doi: 10.4103/aca.ACA_125_18