

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98:579.873.2]-06-078

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ MYCOBACTERIUM ABSCCESSUS COMPLEX У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Данир Дамирович Исмагуллин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Нетуберкулезные микобактерии – группа микроорганизмов, участвующих в развитии микобактериозов различной локализации. Пациенты с муковисцидозом имеют высокие риски инфицирования данными бактериями. Во многих странах мира отмечена высокая распространенность нетуберкулезных микобактерий у пациентов с муковисцидозом, которая варьирует от 5 до 20 %. Согласно данным, представленным в Регистре больных муковисцидозом Российской Федерации, за 2019 г. доля инфицированных нетуберкулезными микобактериями составила всего 1,0 %. В работе представлены данные анализа распространенности нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом из 58 регионов России. **Цель:** проанализировать распространенность нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом и изучить структуру сопутствующей флоры в образцах клинического материала. **Материалы и методы.** В период с 2017 по 2020 г. были выполнены микробиологические исследования 5 547 образцов клинического материала, собранного от 1 148 пациентов с муковисцидозом. Первичный посев образцов выполняли в соответствии с методиками, предложенными руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Для видовой идентификации микроорганизмов использовали метод матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации время-пролетной масс-спектрометрии. **Результаты.** За анализируемый период было выделено 56 штаммов *Mycobacterium abscessus* complex от 21 пациента с муковисцидозом. Было идентифицировано 223 штамма микроорганизмов, выделенных от пациентов совместно с *Mycobacterium abscessus* complex. Большинство из них являются клинически значимыми и принимают участие в развитии инфекционного процесса. **Заключение.** По результатам исследования доля пациентов, от которых были выделены *Mycobacterium abscessus* complex, составила 1,8 %. Внедрение алгоритмов по подбору оптимальных питательных сред и сроков культивирования, возможно, повысит вероятность обнаружения нетуберкулезных микобактерий. В дальнейшем это позволит корректировать назначения антимикробной терапии и снизить вероятность развития осложнений, вызванных нетуберкулезными микобактериями, у пациентов этой группы.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, муковисцидоз, распространенность, структура, *Mycobacterium abscessus* complex, сопутствующая микрофлора, MALDI ToF масс-спектрометрия, порядок *Actinomyces*

Для цитирования: Исмагуллин Д. Д. Распространенность *Mycobacterium abscessus* complex у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 85–92. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

PREVALENCE OF MYCOBACTERIUM ABSCCESSUS COMPLEX IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

* © Исмагуллин Д.Д., 2022

Abstract. Non-tuberculous mycobacteria are a group of microorganisms involved in the development of mycobacteriosis of various localization. Patients with cystic fibrosis are at high risk of infection with these bacteria. In many countries of the world, there is a high prevalence of non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis, which varies from 5% to 20%. According to the data presented in the Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2019, the proportion of those infected with non-tuberculous mycobacteria was only 1.0%. The paper presents data on the analysis of the prevalence of non-tuberculous mycobacteria in clinical material from patients with cystic fibrosis from 58 regions of Russia. **The purpose of the study:** to analyze the prevalence of NTM in clinical material from patients with cystic fibrosis and to study the structure of the accompanying flora in samples of clinical material. **Materials and methods.** Between 2017 and 2020, microbiological studies were performed on 5547 clinical specimens collected from 1148 patients with cystic fibrosis. Primary culture of samples was performed in accordance with the methods proposed by the guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. For species identification of microorganisms, the method of matrix-activated laser desorption/ionization of time-of-flight mass spectrometry was used. **Results.** During the analyzed period, 56 strains of *Mycobacterium abscessus* complex were isolated from 21 patients with cystic fibrosis. 223 strains of microorganisms isolated from patients together with *Mycobacterium abscessus* complex were identified. Most of them are clinically significant and take part in the development of the infectious process. **Conclusion.** According to the results of our study, the proportion of patients from whom *Mycobacterium abscessus* complex was isolated was 1.8%. The introduction of algorithms for the selection of optimal nutrient media, cultivation periods may increase the likelihood of detecting non-tuberculous mycobacteria. In the future, this will make it possible to adjust the prescription of antimicrobial therapy and reduce the likelihood of complications in this group of patients caused by non-tuberculous mycobacteria.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, cystic fibrosis, prevalence, structure, *Mycobacterium abscessus* complex, accompanying microflora, MALDI ToF mass spectrometry, order Actinomycetales.

For citation: Ismatullin D. D. Prevalence of *Mycobacterium abscessus* complex in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 85–92. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92. (In Russ.).

Введение. Микобактериозы – группа инфекций, в развитии которых основную этиологическую роль играют нетуберкулезные микобактерии (НТМ) [1]. В соответствии со способностями к пигментообразованию и скоростью их роста в 1959 г. была предложена классификация, согласно которой НТМ были разделены на 4 группы: фотохромогенные, скотохромогенные, нефотохромогенные, быстрорастущие микобактерии. Быстрорастущие микобактерии обычно дают рост на питательных средах в течение 7 суток культивирования, среди всех НТМ к быстрорастущим относят около 70 из более чем 190 известных видов [2].

Относительно недавно была предложена классификация, согласно которой род *Mycobacterium* был разделен на несколько различных родов: *Mycobacterium*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacillus* и *Mycobacteroides*, и клад: *Abscessus-Chelonae*, *Fortuitum-Vaccae*, *Terrae*, *Triviale*, *Tuberculosis-Simiae*. Типовой вид клады *Abscessus-Chelonae*, который дает рост при культивировании на питательной среде меньше 7 суток, носит название *Mycobacteroides abscessus*. Основанием для этого стало выявление генетических особенностей, из которых следует разделение на группы таксонов [3]. В настоящее время предложенные новые данные систематики пока широко не используются при классификации микобактерий в медицинской микробиологии.

НТМ считаются сапрофитными бактериями, основным резервуаром которых является окружающая среда с наиболее частым местом обитания в воде и почве. Из-за своих морфологических особенностей многие микобактерии способны длительно выживать на объектах окружающей среды. НТМ также способны к длительному сохранению и размножению в антропогенной среде, особенно в объектах водоснабжения в лечебных учреждениях, в жилых домах (раковины, насадки для душа) и плавательных бассейнах [4]. Известно, что основным фактором при передаче НТМ являются насадки для душа, использование которых значительно повышает образование аэрозоля, потенциально колонизированного видами НТМ способными к колонизации слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей человека с последующим развитием микобактериозов у пациентов из групп риска [5].

Распространенность инфекций бронхолегочной системы, причиной которых являются НТМ, увеличилась за последние 30 лет и имеет тенденцию к дальнейшему росту [6]. Одной из основных причин повышения заболеваемости инфекций, вызванных НТМ, является совершенствование качества диагностики и идентификации микобактерий благодаря появлению в лабораториях микробиологического профиля современных методов идентификации микроорганизмов (МО) [7]. По этой причине данные о заболеваемости больше представлены в развивающихся или развитых странах мира.

Спектр факторов риска, способствующих колонизации и инфицированию НТМ, условно можно разделить на 3 группы. Первая группа – пациенты с анатомическими изменениями различной этиологии, без генетических изменений, в эту группу входят пациенты с пневмокониозами, эмфиземой и бронхоэктазами. Вторая группа включает в себя пациентов с различными аномалиями бронхолегочной системы неясной этиологии. В третью группу входят пациенты с генетическими и иммунологическими нарушениями, с высокими рисками развития инфекционного процесса в легких различной этиологии: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, дефицит альфа-1-антитрипсина, альвеолярный протеиноз, иммунодефициты различной этиологии [8, 9].

Группой пациентов, среди которых высок риск распространения НТМ, являются больные муковисцидозом (МВ). МВ – одно из самых широко распространенных генетических заболеваний, характеризующееся аутосомно-рецессивным типом наследования. В первую очередь, при МВ происходят изменения в бронхолегочной системе из-за нарушений мукоцилиарного клиренса. В целом среди центров, находящихся в различных странах, где происходит наблюдение за пациентами с МВ, имеются данные от том, что показатели распространенности НТМ варьируют от 5 до 20 % [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Согласно Регистру больных муковисцидозом Российской Федерации (РФ), за 2019 г. доля инфицированных НТМ среди 3 169 пациентов с МВ составила всего 1,0 %.

Представляется, что исходя из сведений о распространенности НТМ среди пациентов с МВ в других странах, данные, которые представлены в РФ, требуют более углубленного изучения. Необходимо проведение исследований, направленных на уточнение инфицированности среди пациентов. Дополнительно стоит отметить, что доминирующие позиции среди инфицированных быстрорастущих НТМ у пациентов с МВ занимают представители *Mycobacterium abscessus* complex (MABSc) в который входит 3 подвида: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* и *M. abscessus* subsp. *bolletii* [16].

Дыхательные пути пациентов с МВ в связи с физиологическими и анатомическими изменениями подвержены хроническому инфицированию, вызванному широким спектром МО [17, 18]. Использование селективных питательных сред для подавления «посторонней» флоры может позволить увеличить частоту выделения НТМ у пациентов с МВ.

По литературным данным, у пациентов с МВ свободно отделяемая мокрота является наиболее оптимальным видом биологического материала для микробиологического исследования респираторных инфекций [19]. Однако получение свободно отделяемой мокроты в ряде случаев затруднено у пациентов с МВ, для которых рекомендуется использовать для микробиологического исследования мазки со слизистой оболочки глубоких отделов задней стенки глотки после многократного откашливания с целью увеличения вероятности обнаружения патогенных МО в исследуемом материале. Несмотря на то, что отделяемое со слизистых оболочек носа в настоящее время не является обязательным для исследования у пациентов с МВ, в последние годы появляется информация о возможном значении его изучения, а также исследования жидкости назального лаважа, в частности для диагностики возможной колонизации и оценки риска инфицирования дыхательных путей [20]. Данные виды клинического материала необходимо анализировать по аналогии с другими микроорганизмами, имеющими клиническое значение для пациентов с МВ и в отношении быстрорастущих НТМ.

Цель: проанализировать распространенность нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации и изучить структуру сопутствующей флоры в образцах клинического материала.

Материалы и методы исследования. В период с 2017 по 2020 г. был проведен анализ 5 547 образцов клинического материала, собранного от 1 148 пациентов с МВ из различных регионов РФ. Образцы материала представлены свободно отделяемой мокротой (52,1 %), мазками со слизистой оболочки задней стенки глотки (28,7 %) и отделяемым со слизистой оболочки носа и жидкости назального лаважа (19,0 %). Первичный посев материала выполняли в соответствии с методиками, предложенными руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [21]. В данном исследовании для идентификации МО использовали метод масс-спектрометрии, основанной на матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации, времяпролетной,

разделенной по времени пролета ионов (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight, MALDI-ToF MS). Оценку результатов идентификации проводили автоматически с использованием соответствующего программного обеспечения MALDI Biotyper RTC согласно уровню коэффициента совпадения (Score), в соответствии с рекомендациями производителя («Bruker Daltonik GmbH», Германия). Для идентификации МО были использованы 2 способа пробоподготовки согласно инструкциям производителя: метод прямого нанесения и расширенный метод прямого нанесения. Метод прямого нанесения заключался во взятии колонии, нескольких колоний или ее части с последующим нанесением на единичную лунку мишени, содержащей всего 96 лунок. Далее бактерии, нанесенные в отдельные лунки, покрывали 1 мкл раствора матрицы и идентифицировали. Расширенный метод отличается от метода прямого нанесения тем, что непосредственно перед покрытием раствором матрицы проводится добавление в лунку 1 мкл 70 % муравьиной кислоты, после ее полного высыхания добавляется раствор матрицы.

Результаты исследования и их обсуждение. За анализируемый период было выделено 56 штаммов представителей MABSc от 21 пациента с МВ из различных регионов РФ. За время проводимого исследования (с 2017 по 2020 г.) материалом, из которого были выделены представители MABSc, в подавляющем большинстве оказалась мокрота – 52 (93,0 %) образца, также MABSc были обнаружены в 3 (5,3 %) образцах мазков с задней стенки глотки и в 1 (1,7 %) образце материала отделяемого со слизистой оболочки носовой полости.

Несмотря на то, что частота обнаружения MABSc с верхних дыхательных путей была низкой, определенные изменения и оптимизация методов микробиологической диагностики, возможно, смогут повысить вероятность обнаружения MABSc с этих локусов с целью уменьшения вероятности дальнейшего развития инфекции нижних дыхательных путей.

Микобактериозы зачастую имеют определенные региональные особенности по распространению в зависимости от географической местности и природных условий. В связи со значительным разнообразием климатических зон в РФ были проанализированы региональные особенности распространности MABSc у пациентов с МВ.

При скрининговом обследовании пациентов с МВ на предмет инфицирования или колонизации дыхательных путей среди всех образцов биоматериала представители MABSc выделены от 21 пациента из 14 различных субъектов РФ. Наибольшее количество пациентов, у которых в клиническом материале были выделены штаммы MABSc, оказались 4 пациента из Ростовской области; 3 пациента из Тюменской области; по 2 пациента из Республики Татарстан, Московской и Самарской областей; по 1 пациенту из Республик Крым, Башкортостан, Марий Эл, а также из Свердловской, Волгоградской, Липецкой и Воронежской областей, Пермского края.

Средний возраст пациентов, у которых были зарегистрированы случаи выделения MABSc, составил 14,42 лет, из них было 12 представителей женского и 9 мужского пола.

Практически во всех клинических образцах, исследованных культуральным способом совместно с MABSc, был получен рост сопутствующей микрофлоры. Наиболее часто представители MABSc были выделены в ассоциации с 2 МО – 16 случаев, с 3 МО – в 14 случаях, с 4 МО – в 9 случаях, по 2 случая с 1 и 5 МО и по 1 случаю выделения с 6 и 7 МО. В 1 случае MABSc находился в клиническом материале в монокультуре.

При оценке видового состава МО оценивали бактерии, которые были выделены совместно с MABSc. С 2017 по 2020 г. идентифицировано 223 штамма различных МО, выделенных от пациентов вместе с высевами MABSc. Большинство выделенных МО являлись клинически значимыми и принимали участие в развитии инфекционного процесса у пациентов с МВ. Наиболее часто были выделены грамположительные МО, неферментирующие грамотрицательные бактерии и дрожжеподобные грибы. Наиболее частым МО, с которым выделялись MABSc, оказался *Staphylococcus aureus*, он был выделен в 29 случаях.

Второе место по количеству выделенных штаммов занял представитель типичной для пациентов с МВ флоры – *Pseudomonas aeruginosa*, который был выделен в биоматериале в 13 случаях. В 24 случаях были выделены представители *Candida* spp, которые в большинстве случаев не принимают участия в развитии инфекционного процесса у пациентов с МВ. Также совместно с представителями MABSc были выделены ключевые с точки зрения развития осложнений у пациентов с МВ представители *Burkholderia cepacia* complex в 2 случаях, в 11 случаях были изолированы не менее значимые МО *Stenotrophomonas maltophilia*, в 6 случаях рост MABSc сопровождался ростом *Escherichia coli*, отмечены 3 случая выделения *Streptococcus pneumoniae* и 7 случаев выделения *Enterococcus faecalis* (рис.).

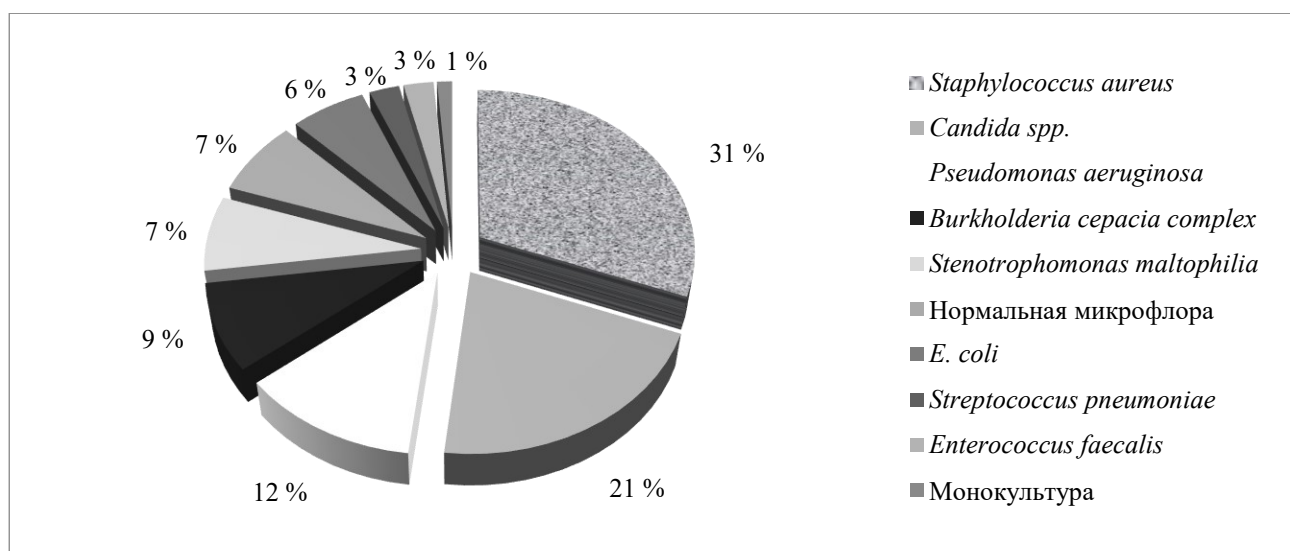


Рис. Сопутствующая микрофлора, выделенная с *Mycobacterium abscessus complex*
Fig. Associated microflora isolated from *Mycobacterium abscessus complex*

Также более подробно было проанализировано видовое разнообразие МО, выделенных в ассоциациях с представителями клинически значимых МО для пациентов с МВ. Наиболее часто *Staphylococcus aureus* был выделен с *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.* и с нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей, всего лишь в 1 случае – только с MABSc. *Pseudomonas aeruginosa*, в свою очередь, наиболее часто выделялась с *Staphylococcus aureus*, в 2 случаях – *Candida spp.* и в 1 случае – *Burkholderia cepacia complex*. Рост *Stenotrophomonas maltophilia* на питательных средах в 11 случаях наблюдался совместно с *Candida spp.*, в 5 случаях – с *Enterococcus faecalis* и в 1 случае – с *Burkholderia cepacia complex*.

Исходя из того, что рост MABSc в доминирующем большинстве регистрировался с другими МО важно принимать во внимание определенные сложности при культивировании и идентификации MABSc. Следует учитывать, что сопутствующая микрофлора может усложнить процедуры выделения MABSc в связи с определенными физиологическими и культуральными особенностями данной группы МО. Особенно это актуально с точки зрения использования и выбора оптимальных селективных питательных сред для выделения MABSc, потому что довольно часто грамположительные МО, неферментирующие грамотрицательные бактерии, дрожжеподобные грибы и различные представители орофарингеальной микрофлоры могут ингибировать рост MABSc, что в результате влияет на вероятность выделения микобактерий из клинического материала от пациентов с МВ, а, следовательно, может повлиять в целом на диагностику микобактериозов у данной когорты пациентов.

Помимо НТМ, при исследовании клинического материала от пациентов с МВ был получен рост других представителей группы кислотоустойчивых МО из порядка *Actinomycetales*. Были выделены штаммы *Nocardia farcinica*, *Rhodococcus fascians*, *Rhodococcus equi*, *Rhodococcus globerulus*, *Cellulosimicrobium cellulans*, *Gordonia rubripertincta*, *Brevibacterium casei*.

Кислотоустойчивые МО из порядка *Actinomyceales* были выделены в 3 случаях из мокроты, из 4 образцов материала со слизистой оболочки носа и из 2 образцов мазков с задней стенки глотки, от 8 пациентов с МВ. *Nocardia farcinica* была выделена совместно с *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Candida dubliniensis*, *Candida albicans*. Представители рода *Rhodococcus* выделялись только с одним МО: *Rhodococcus fascians* и *Candida albicans*, *Rhodococcus globerulus* и *Staphylococcus epidermidis*, *Rhodococcus equi* и *Staphylococcus aureus*. *Cellulosimicrobium cellulans* был выделен совместно с *Candida albicans*; *Gordonia rubripertincta* совместно с *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus vestibularis*, *Candida albicans*. *Brevibacterium casei* совместно с *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus oralis*, *Corynebacterium propinquum*. Все случаи выделения регистрировались однократно, однако у одного из пациентов *Nocardia farcinica* была выделена из двух локусов одновременно с задней стенки глотки и со слизистой оболочки носовой полости. Эти данные показывают, насколько важна разработка алгоритмов исследования клинического материала для повышения качества микробиологической диагностики у пациентов с МВ.

Заключение. Значение микробиологической диагностики у пациентов с муковисцидозом в настоящее время не вызывает никаких сомнений. Несмотря на то, что большая часть микроорганизмов, имеющих доказанное клиническое значение при развитии инфекционных осложнений, достаточно хорошо изучена, с каждым годом появляются новые патогены, участие которых в развитии патологического процесса на данный момент остается малоизученным.

Быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии и другие кислотоустойчивые микроорганизмы занимают определенную позицию среди представителей различных семейств бактерий, которые колонизируют дыхательные пути пациентов с муковисцидозом. В первую очередь, это связано с тем, что при выделении нетуберкулезных микобактерий из биоматериала необходимо соблюдать определенные этапы микробиологического исследования, а в отношении представителей *Mycobacterium abscessus* complex на сегодняшний день пока не разработаны алгоритмы, в которые входит подбор оптимальных селективных плотных или жидких питательных сред, а также не стандартизированы сроки культивирования материала, которые повысят вероятность обнаружения нетуберкулезных микобактерий.

Именно по этой причине в Российской Федерации, согласно Регистру больных муковисцидозом, частота выявления пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, составляет 1,0 %. По результатам данного исследования, в котором было проведено микробиологическое исследование 1 148 пациентов с муковисцидозом, доля больных, от которых были выделены *Mycobacterium abscessus* complex составила 1,8 %. Совершенствование способов и алгоритмов по подбору оптимальных питательных сред, стандартизация сроков культивирования и их последующее внедрение в работу микробиологических лабораторий позволит повысить вероятность обнаружения *Mycobacterium abscessus* complex и других нетуберкулезных микобактерий. В дальнейшем это позволит корректировать назначения антимикробной терапии и снизить вероятность развития осложнений, вызванных нетуберкулезными микобактериями, у пациентов этой группы.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Delghandi M. R., El-Matbouli M., Menanteau-Ledouble S. Mycobacteriosis and Infections with Non-tuberculous Mycobacteria in Aquatic Organisms : A Review // Microorganisms. 2020. Vol. 8, no. 9. P. 1368.
2. Thornton C. S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S. K., Fisher D. A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria : an emerging concern in human health // European Respiratory Review. 2021. Vol. 30, no. 160. P. 200299.
3. 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 // Frontiers in microbiology. 2018. Vol. 9. P. 1–41.
4. Tzou C. L., Dirac M. A., Becker A. L., Beck N. K., Weigel K. M., Meschke J. S., Cangelosi G. A. Association between Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil // Annals of the American Thoracic Society. 2020. Vol. 17, no. 1. P. 57–62.
5. Gebert M. J., Delgado-Baquerizo M., Oliverio A. M., Webster T. M., Nichols L. M., Honda J. R., Chan E. D., Adjemian J., Dunn R. R., Fierer N. Ecological Analyses of Mycobacteria in Showerhead Biofilms and Their Relevance to Human Health // mBio. 2018. Vol. 9, no. 5. P. e01614– e01618.
6. Park S. C., Kang M. J., Han C. H., Lee S. M., Kim C. J., Lee J. M., Kang Y. A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study // BMC pulmonary medicine. 2019. Vol. 19, no. 1. P. 140.
7. Prevots D. R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clinics in chest medicine. 201. Vol. 36, no. 1. P. 13–34.

8. Liao T. L., Lin C. F., Chen Y. M., Liu H. J., Chen D. Y. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients : A Case-Control study in a TB Endemic Area // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 11, no. 6. P. 29443.
9. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex // *Frontiers in medicine*. 2017. Vol. 7, no. 4. P. 27.
10. Adjemian J., Olivier K. N., Prevots D. R. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States: screening practices and environmental risk // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 190, P. 581–586.
11. Esther C. R. Jr., Henry M. M., Molina P. L., Leigh M. W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis // *Pediatric Pulmonology*. 2005. Vol. 40, no. 1. P. 39–44.
12. Gardner A. I., McClenaghan E., Saint G., McNamara P. S., Brodlie M., Thomas M. F. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria Infection in Children and Young People With Cystic Fibrosis : Analysis of UK Cystic Fibrosis Registry // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 68, no. 5. P. 731–737.
13. Levy I., Grisaru-Soen G., Lerner-Geva L., Kerem E., Blau H., Bentur L., Aviram M., Rivlin J., Picard E., Lavy A., Yahav Y., Rahav G. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel // *Emerging Infectious Diseases*. 2008. Vol. 14. P. 378–384.
14. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous mycobacteria. I: multi-center prevalence study in cystic fibrosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003. Vol. 167, no. 6. P. 828–834.
15. Sermet-Gaudelus I., Le Bourgeois M., Pierre-Audigier C., Offredo C., Guillemot D., Halley S., Akoua-Koffi C., Vincent V., Sivadon-Tardy V., Ferroni A., Berche P., Scheinmann P., Lenoir G., Gaillard J. L. *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis // *Emerging Infectious Diseases*. 2003. Vol. 9, no. 12. P. 1587–1591.
16. Lee M. R., Sheng W. H., Hung C. C., Yu C. J., Lee L. N., Hsueh P. R. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans // *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21, no. 9. P. 1638–1646.
17. de Koff E. M., de Groot K. M., Bogaert D. Development of the respiratory tract microbiota in cystic fibrosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016. Vol. 22, no. 6. P. 623–628.
18. Françoise A., Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, no. 5. P. 536.
19. Leung J. M., Olivier K. N. Nontuberculous mycobacteria : the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013. Vol. 19, no. 6. P. 662–669.
20. Tichenor W. S., Thurlow J., McNulty S., Brown-Elliott B. A., Wallace R. J Jr, Falkinham J. O. 3rd. Nontuberculous Mycobacteria in household plumbing as possible cause of chronic rhinosinusitis // *Emerging Infectious Diseases*. 2012. Vol. 18, no. 10. P. 1612–1617.
21. Поликарпова С. В., Жилина С. В., Кондратенко О. В., Лямин А. В., Борзова Ю.В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.; Тверь : Триада, 2019. 128 с.

References

1. Delghandi M. R., El-Matbouli M., Menanteau-Ledouble S. Mycobacteriosis and Infections with Non-tuberculous Mycobacteria in Aquatic Organisms: A Review. *Microorganisms*. 2020; 8(9): 1368.
2. Thornton C. S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S. K., Fisher D. A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health // *European Respiratory Review*. 2021; 30 (160): 200299.
3. 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. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1–41.
4. Tzou C. L., Dirac M. A., Becker A. L., Beck N. K., Weigel K. M., Meschke J. S., Cangelosi G.A. Association between *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020; 17 (1): 57–62.
5. Gebert M. J., Delgado-Baquerizo M., Oliverio A. M., Webster T. M., Nichols L. M., Honda J. R., Chan E. D., Adjemian J., Dunn R.R., Fierer N. Ecological Analyses of Mycobacteria in Showerhead Biofilms and Their Relevance to Human Health. *mBio*. 2018; 9 (5): e01614–e01618.
6. Park S. C., Kang M. J., Han C. H., Lee S. M., Kim C. J., Lee J. M., Kang Y. A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC pulmonary medicine*. 2019; 19 (1): 140.
7. Prevots D. R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in Chest Medicine*. 2015; 36 (1): 13–34.
8. Liao T. L., Lin C. F., Chen Y. M., Liu H. J., Chen D. Y. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Control study in a TB Endemic Area. *Scientific Reports*. 2016. 11 (6): 29443.

9. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Frontiers in Medicine*. 2017; 7 (4): 27.
10. Adjemian J., Olivier K. N., Prevots D. R. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States: screening practices and environmental risk. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 190: 581–586.
11. Esther C. R. Jr., Henry M. M., Molina P. L., Leigh M. W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2005; 40 (1): 39–44.
12. Gardner A. I., McClenaghan E., Saint G., McNamara P. S., Brodlie M., Thomas M. F. Epidemiology of Non-tuberculous Mycobacteria Infection in Children and Young People With Cystic Fibrosis: Analysis of UK Cystic Fibrosis Registry. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68 (5): 731–737.
13. Levy I., Grisaru-Soen G., Lerner-Geva L., Kerem E., Blau H., Bentur L., Aviram M., Rivlin J., Picard E., Lavy A., Yahav Y., Rahav G. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14: 378–384.
14. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous mycobacteria. I: multi-center prevalence study in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 167 (6): 828–834.
15. Sermet-Gaudelus I., Bourgeois M. Le., Pierre-Audigier C., Offredo C., Guillemot D., Halley S., Akoua-Koffi C., Vincent V., Sivadon-Tardy V., Ferroni A., Berche P., Scheinmann P., Lenoir G., Gaillard J. L. *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9 (12): 1587–1591.
16. Lee M. R., Sheng W. H., Hung C. C., Yu C. J., Lee L. N., Hsueh P. R. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (9): 1638–1646.
17. de Koff E. M., de Groot K. M., Bogaert D. Development of the respiratory tract microbiota in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016; 22 (6): 623–628.
18. Françoise A., Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (5): 536.
19. Leung J. M., Olivier K. N. Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013; 19 (6): 662–669.
20. Tichenor W. S., Thurlow J., McNulty S., Brown-Elliott B. A., Wallace R. J. Jr, Falkinham J. O. 3rd. Nontuberculous Mycobacteria in household plumbing as possible cause of chronic rhinosinusitis. *Emerging Infectious Diseases*. 2012; 18 (10): 1612–1617.
21. Polikarpova S. V., Zhilina S. V., Kondratenko O. V., Lyamin A. V., Borzova Yu. V. Guidelines for microbiological diagnosis of lungs in patients with cystic fibrosis. Moscow; Tver. Triada; 2019. 128 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Д.Д. Исмагуллин, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия. e-mail: danirhalitov@mail.ru.

Information about the authors

D.D. Ismatullin, Assistant of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: danirhalitov@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 07.09.2022; одобрена после рецензирования 06.11.2022; принята к публикации 19.12.2022.

The article was submitted 07.09.2022; approved after reviewing 06.11.2022; accepted for publication 19.12.2022.