



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

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

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А.
Загадочный *Achromobacter*
- 14 Диникина Ю.В., Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Авдеенко Ю.Л., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Колбин А.С., Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Клишко Н.Н.
Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования

Антимикробные препараты

- 23 Гомон Ю.М., Колбин А.С.
Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации

Антибиотикорезистентность

- 31 Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С.
Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ
- 39 Петрова Л.В., Кузьменков А.Ю., Камышова Д.А., Виноградова А.Г., Гусаров В.Г., Замятин М.Н.
Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре
- 47 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И., Орил А.Р., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А.
Мониторинг мутаций в гене *UL97* цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- 52 Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Зубарева Л.М., Кузьменков А.Ю., Колесникова Е.А., Трушин И.В., Борисов И.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Новикова О.П., Козлов Р.С.
Mycoplasma genitalium: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России

Микробиологическая диагностика

- 61 Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Муравьев А.А.
Современные методы капсульного типирования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории
- 67 Ивойлов О.О., Кочетов А.Г., Тирских К.А.
Современный подход к хронометражу рабочих мест микробиологической лаборатории

Опыт работы

- 77 Черкасова Ю.И., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Сгибнев А.В.
Влияние местного применения раствора, содержащего ионы железа двухвалентного, на эффективность терапии рецидивирующего урогенитального трихомониаза у женщин
- 83 Степанов Н.А., Рукусуева Т.В., Бочанова Е.Н., Боровлева А.В., Ганжа А.В., Носов А.С., Еремина К.И., Соболева В.О.
Оценка микробного загрязнения смартфонов медицинских работников

Загадочный *Achromobacter*

Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А.

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

Контактный адрес:

Игорь Викторович Чеботарь
Эл. почта: nizarnn@yandex.ru

Ключевые слова: *Achromobacter*, ахромобактерии, антибиотикорезистентность, диагностика, инфекция.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Данный обзор литературы посвящен описанию микробиологических, патогенетических и резистентных характеристик *Achromobacter* spp. Являясь типичными оппортунистическими патогенами, ахромобактерии могут вызывать тяжелые и даже фатальные инфекции. Авторы акцентируют внимание на критическом анализе современных знаний о молекулярных основах клинически важных свойств ахромобактерий. Представления о факторах патогенности ахромобактерий во многом являются предсказательными, валидизация вирулентного потенциала многих факторов не подтверждалась в условиях классических экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Ахромобактерии обладают широким спектром природной устойчивости к антибиотикам и быстро приобретают адаптивную резистентность к ним. При этом перечень антибиотиков, в отношении которых возможна интерпретация чувствительности для ахромобактерий, ограничивается лишь меропенемом, пиперациллином/тазобактамом и триметопримом/сульфаметоксазолом. Главный практический вывод заключается в том, что существует острая необходимость в разработке доступных и качественных методов быстрой видовой идентификации *Achromobacter* spp.

Review

Enigmatic *Achromobacter*

Chebotar I.V., Bocharova Yu.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Igor V. Chebotar
E-mail: nizarnn@yandex.ru

Key words: *Achromobacter*, antimicrobial resistance, diagnosis, infection.

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

This review aims to describe the microbiological characteristics, resistant features and pathogenic potential of *Achromobacter* spp. *Achromobacter* as an opportunistic pathogen can cause severe and even fatal infections. The current knowledge about molecular basis of clinically significant traits of *Achromobacter* spp. was critically analyzed. The understanding of pathogenicity factors of *Achromobacter* spp. are largely based on predictive analysis and the role of the most factors was not confirmed by *in vivo* and *in vitro* studies. *Achromobacter* spp. are intrinsically resistant to many groups of antibiotics and can rapidly acquire an adaptive antibiotic resistance. Only three antibiotics (meropenem, piperacillin/tazobactam, and trimethoprim/sulfamethoxazole) have the established breakpoints for *Achromobacter* spp. There is an unmet need to develop available and accurate methods for species identification of *Achromobacter* spp.

Введение

Роль бактерий рода *Achromobacter* в инфекционном процессе вызывает много вопросов. С одной стороны, представители *Achromobacter* spp. не принадлежат к числу ведущих оппортунистических патогенов: количество публикаций, посвященных изучению клинических аспектов *Achromobacter* spp. в 2020–2021 гг. было в 45 раз меньше, чем работ о клинических штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, и в 80 раз меньше, чем о *Staphylococcus aureus* (поиск был проведен в базе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) по терминам (*Achromobacter* [Title/Abstract]), (*Pseudomonas aeruginosa* [Title/Abstract]), (*Staphylococcus aureus* [Title/Abstract]) с последующим просмотром каждой из выданных поисковой машиной работ и исключением «неклинических» публикаций). С другой стороны,

штаммы *Achromobacter* spp. расцениваются как критически опасные патогены при муковисцидозе [1, 2] и могут вызывать фатальные инфекции [3–5]. Количество летальных исходов у хирургических пациентов при *Achromobacter*-ассоциированных инфекциях может достигать 16–25% [6]. Растущий интерес к *Achromobacter* spp. нашел отражение в прогрессивном увеличении количества публикаций в мировой научной периодике (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). На Рисунке 1 показана диаграмма опережающего роста количества опубликованных работ о клинических изолятах *Achromobacter* spp. по сравнению с публикациями о *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

В данном обзоре представлен анализ микробиологических, патогенетических и резистентных свойств

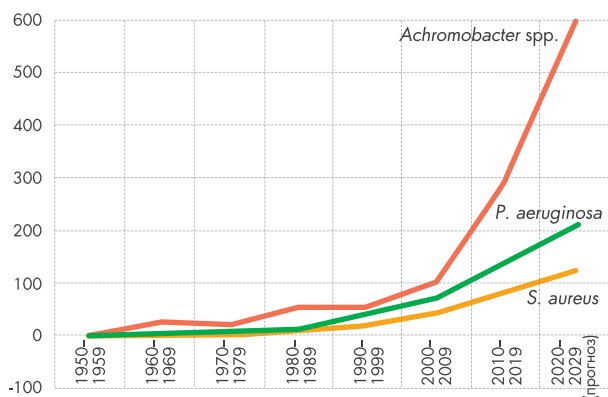


Рисунок 1. Диаграмма опережающего роста количества научных публикаций о клинических изолятах *Achromobacter* spp. по сравнению с *P. aeruginosa* и *S. aureus* (в относительных единицах к числу публикаций в 1950–1959 гг.)

По оси абсцисс – время, начиная с 1950 г.; для последнего временного диапазона 2020–2029 гг. данные пересчитаны гипотетически, исходя из количества публикаций в 2020–2021 гг. По оси ординат – кратность увеличения количества публикаций относительно числа работ, опубликованных о конкретном микроорганизме в 1950–1959 гг. Поиск исходных статистических данных был проведен в базе PubMed по терминам [*Achromobacter* [Title/Abstract]], [*Pseudomonas aeruginosa* [Title/Abstract]], [*Staphylococcus aureus* [Title/Abstract]] с последующим просмотром каждой из выданных поисковой машиной работ и исключением «неклинических» публикаций.

Achromobacter spp., который поможет объективно оценить клиническую роль этой группы бактерий, а также определить перспективные направления исследований этой группы бактерий.

История изучения

Термин *Achromobacter* был предложен в 1923 г. Обществом американских бактериологов для обозначения «непатогенных, подвижных и неподвижных палочковидных аэробных аспорогенных бактерий, которые образуют непигментированные колонии и живут в почве и водоемах» [7]. Интересно, что описание бактерий с точно такими же характеристиками можно найти в трудах конца XIX в. [8, 9]. С современных позиций такой перечень критериев *Achromobacter* выглядит ошибочным. Тем не менее им продолжали пользоваться в течение почти 60 лет. Именно этим характеристикам (за исключением критерия «непатогенные») соответствовал обнаруженный в 1934 г. возбудитель летального дерматита лучеперых рыб, который получил название *Achromobacter ichthyodermis* [10]. Нужно отметить, что в современной классификации прокариот вид *A. ichthyodermis* отсутствует. В 1954 г. доктор J. Dereux впервые описал заболевание человека, возбудитель которого был определен как представитель семейства *Achromobacteriaceae*. У пациентки 48 лет был диагностирован «лимфоцитарный менингит», при котором из

ликвора выделялись аэробные грамотрицательные неферментирующие глюкозу подвижные бациллы, классифицированные как ахромобактерии [11]. Из-за несовершенства критериев классификации доктор Dereux мог ошибаться, и обнаруженные им возбудители могли не являться ахромобактериями в современном определении этого таксона. Но в отношении *Achromobacter* он сделал пророческое предсказание: «Peut-être le germe trouvé chez notre malade est-il plus souvent en cause que l'on ne pense» («Возможно, микроб, обнаруженный у нашего пациента, проявляется чаще, чем мы думаем»). В этот период времени во многих работах термины «*Achromobacter*» и «*Alcaligenes*» употреблялись с союзом «или» в качестве синонимов. Таксономическая неопределенность в отношении ахромобактерий просуществовала до 1980-х гг. По образному выражению Krieg N. и Holt J., термин «*Achromobacter*» обозначал «свалку для недостаточно охарактеризованных бактерий» [12]. Еще в 8-м издании *Bergey's Manual* 1974 г. не существовало отдельного рода *Achromobacter* [13]. Только две последовательные технологические революции – внедрение генетических методов (начиная с 1980-х гг.) и массовое использование масс-спектрометрии (начало XXI в.) – позволили создать корректную систему классификации и методы быстрой и надежной идентификации *Achromobacter* spp.

Таксономия ахромобактерий

В настоящее время таксономическое положение ахромобактерий соответствует следующей иерархии: тип *Proteobacteria* – класс *Betaproteobacteria* – порядок *Burkholderiales* – семейство *Alcaligenaceae* – род *Achromobacter*. Согласно утверждению экспертов *Bergey's International Society for Microbial Systematics (BISMiS)* 2015 г., род *Achromobacter* включает всего 3 вида: *Achromobacter xylosoxidans* (типовой вид, включает 2 подвида – *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* и *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans*), *Achromobacter piechaudii*, *Achromobacter ruhlandii* [14]. Видовая структура рода *Achromobacter* продолжает совершенствоваться. Практически ежегодно публикуются описания новых видов ахромобактерий, и, если верить экспертам альтернативной таксономической организации *International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP)*, публикациям в научных журналах и базе данных *Genome Taxonomy Database (GTDB)*, в настоящее время существует более двух десятков видов, геномных видов и вариантов, принадлежащих к *Achromobacter* [15–25]. Предполагается, что в дополнение к списку BISMiS существуют самостоятельные виды *A. aegrifaciens*, *A. agilis*, *A. animicus*, *A. anxifer*, *A. deleyi*, *A. denitrificans*, *A. dolens*, *A. insolitus*, *A. insuavis*, *A. kersstersii*, *A. marplatensis*, *A. mucicolens*, *A. pestifer*, *A. pulmonis*, *A. spanius*, *A. veterisilvae*. Однако, признавая новизну в описании вновь обнаруженных штаммов ахромобактерий, не следует окончательно утверждать, что их новые свойства являются специфическими атрибутами ранее неизвестных видов *Achromobacter*. Штаммы,

предварительно идентифицированные как отдельные виды рода *Achromobacter*, нуждаются в дополнительной таксономической характеристике, а существование новых видов требует дополнительной экспертизы BISMIS.

Микробиологические характеристики

Описание морфологических и биохимических признаков, специфичных для *Achromobacter* spp., четко регламентировано организацией BISMIS [14]. Ахромобактерии имеют форму прямых палочек с закругленными концами, длиной 2,5–3 мкм и диаметром 0,8–1,2 мкм. Они являются грамотрицательными, не образуют спор, подвижны благодаря наличию 1–20 перетрихально расположенных жгутиков. Являются облигатными аэробами, хотя некоторые виды могут жить и размножаться в бескислородной среде, используя нитрат в качестве акцептора электронов. Не ферментируют глюкозу в бескислородной среде, но могут использовать ее за счет окисления. Оксидаза- и каталаза-позитивны. Не ферментируют желатин, ДНК, мочевины. Не обладают деаминазной активностью в отношении фенилаланина, декарбоксилазной активностью в отношении лизина и орнитина, дигидролазной активностью в отношении аргинина. Не обладают гемолитической активностью, не являются галофилами и не образуют пигменты при культивировании на питательных средах. Являются хемоорганотрофами, хотя некоторые штаммы могут получать энергию и строительные вещества как факультативные литоавтотрофы, окисляющие водород. Доля G + C в геномной ДНК составляет 65–68 mol%.

Ахромобактерии – убиквитарные гидробионты, их естественной средой обитания являются водоемы и почва. Они обнаруживаются в искусственных гидроконструкциях, включая элементы систем водоснабжения и канализации в стационарах [26, 27]. В медицинских учреждениях излюбленными местами обитания ахромобактерий являются сливные отверстия умывальников и душевых кабин, но не унитаза [28].

Культивируются на простых питательных средах. Ахромобактерии плохо переносят длительное хранение при замораживании в традиционных глицерин-содержащих бульонах. Для их хранения при -80°C в качестве среды для замораживания применяют стерилизованное обезжиренное молоко [29].

Патогенность

Для типовых патогенных и оппортунистических бактерий история исследования патогенности включала следующие последовательные этапы:

- 1) описание феномена патогенности на клинических примерах и в эксперименте на живых объектах (животные, растения, простейшие, культуры тканей);
- 2) расшифровка молекулярных механизмов вирулентности, включая определение и сепарацию факторов вирулентности и соответствующих им мишеней, а также описание их молекулярных

характеристик и взаимодействий в системе «фактор патогенности – мишень»;

- 3) расшифровку генетических основ вирулентности, включая механизмы регуляции на уровне экспрессии генов, трансляции и посттрансляционных событий.

История изучения вирулентности *Achromobacter* выглядит по-другому. Как мы упоминали выше, в первой половине XX в. одним из критериев принадлежности к ахромобактериям была неспособность микроорганизмов вызывать патологию. Когда выяснилось, что микробы с признаками ахромобактерий могут в большом количестве выделяться из инфекционных локусов, и ученые определились с таксономией ахромобактерий, исследование механизмов вирулентности продолжилось не в направлении расшифровки молекулярных основ вирулентности, а в описании количественных показателей адгезии, подвижности, биопленкообразования, т.е. реакций, которые с известной долей приближения могут коррелировать со способностью вызывать патологический процесс [30–32]. Единичные исследования, направленные на расшифровку молекулярных механизмов вирулентности, не дали значительных результатов. Например, был описан термостабильный токсин, не являющийся липополисахаридом, который обладал цитотоксичностью (вакуолизация, конденсация хроматина, пикноз и клеточная смерть) [33]. Структура и молекулярные мишени этого токсина остались нерасшифрованными. Сейчас практически все описания факторов вирулентности проводятся путем сравнения геномных сиквенсов между хронически персистирующими в организме ахромобактериями и транзиторными изолятами [34] либо путем сравнения геномов изучаемых изолятов с образцами из баз данных, концентрирующих информацию о вирулентности, – Virulence factor database (VFDB), Rapid Annotations using Subsystems (RAST) Technology и др. [35, 36]. В качестве образцов для сравнения чаще используют не референсные гены *Achromobacter*, а ортологичные гены вирулентности других грамотрицательных бактерий. Если для *Pseudomonas aeruginosa* проводились системные исследования, позволившие подробнейшим образом описать молекулярные основы и функционирование ее вирулома, то молекулярный портрет вирулентности *Achromobacter* представляется незавершенным. При этом установлено, что уровень воспаления, вызванного *Achromobacter xylosoxidans* при муковисцидозе, подобен тому, который вызывает *P. aeruginosa* [37]. Это говорит о существовании у *A. xylosoxidans* внушительного, но еще неизученного вирулентного арсенала.

В настоящее время предполагается, что факторы адгезии у ахромобактерий представлены биопленочным адгезином поли-β-1,6-N-ацетил-D-глюкозамином, факторы агрессии – протеазами и сидерофором (алкалигин), факторы ускользания от иммунных эффекторов – капсулой и биопленкой [38–41]. Важнейшими структурами, обеспечивающими вирулентность, являются системы секреции контактных токсинов 3-го типа (T3SS). Считается, что T3SS играет очень важную роль в индукции острого воспаления, а самым опасным контактным

токсином является АхoU (ортолог токсина синегнойной палочки EхoU) [42]. Однако в условиях хронического инфекционного процесса при муковисцидозе у некоторых клонов *Achromobacter* может наблюдаться инактивация T3SS [43]. Можно предположить, что инактивация T3SS способствует адаптации ахромобактерий к длительному выживанию в дыхательных путях за счет снижения индукции острого воспаления.

В реализации провоспалительного потенциала могут участвовать эндотоксины (липополисахариды), для которых доказано активирующее действие в отношении макрофагов и лимфоцитов [44].

Считается, что ахромобактерии не секретируют экзотоксины дистантного действия. Говоря об экзотоксинах *Achromobacter*, необходимо вспомнить экстраординарный случай. Были обнаружены назофарингеальные изоляты *A. xylosoxidans*, которые оказались носителями гена коклюшного токсина *ptxA* и стали причиной коклюшеподобного заболевания у детей [45]. Вероятно, гены *ptxA* были приобретены ахромобактериями путем горизонтального переноса от *Bordetella pertussis*.

Таким образом, существование многих факторов вирулентности ахромобактерий является предсказанным, но не валидированным при помощи экспериментов. В целом представления о механизмах вирулентности *Achromobacter* остаются более туманными, чем о патогенности других грамотрицательных оппортунистов – *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* и др.

Устойчивость к антибиотикам

Штаммы вида *A. xylosoxidans* обладают природной устойчивостью к ампициллину и амоксициллину, цефотаксиму и цефтриаксону, азтреонаму, эртапенему [46]. Генетической основой природной устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) являются более 50 вероятных детерминант, обнаруженных в геноме типового штамма *A. xylosoxidans* ATCC 27061 [47]. Среди них 5 генов бета-лактамаз, принадлежащих к классам А, В, D. Ген бета-лактамазы *bla_{ОХА-114}* является конститутивным атрибутом вида *A. xylosoxidans*. Находка видоспецифичных генов бета-лактамаз соответствует предыдущим фенотипическим исследованиям, которые обнаружили у *A. xylosoxidans* природные ферменты – две различные пенициллиназы, две различные цефалоспорины и одну оксациллиназу [48–51].

Предполагается, что важнейшим инструментом природной резистентности являются эффлюкс-системы. Помпа RND-типа АхуАВМ снижает чувствительность *A. xylosoxidans* к цефалоспорином (за исключением цефепима), азтреонаму, фторхинолонам, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте [52]. Другая RND-помпа АхуХУ-ОргZ участвует в эффлюксе аминогликозидов (тобрамицина, амикацина, гентамицина), бета-лактамов, фторхинолонов, тетрациклинов и эритромицина [53]. Функции присутствующих у *Achromobacter* эффлюкс-систем типов MFS, MATE, SMR, АВ [47] в отношении антибиотиков не изучены. У ахромобактерий предсказано существование конститутивных аминогликозид-N-ацетилтрансфераз и

аминогликозид-О-фосфотрансфераз (резистентность к аминогликозидам), хлорамфеникол-ацетилтрансфераз (резистентность к хлорамфениколу) [47].

Статистически обоснованная интерпретация результатов тестирования чувствительности к АМП, согласно EUCAST (2022), возможна только для вида *A. xylosoxidans* и только в отношении пиперациллина/тазобактама, меропенема, триметоприма/сульфаметоксазола [54]. Поэтому с клинических позиций следует обсуждать приобретенную устойчивость только вида *A. xylosoxidans* и только к перечисленным антибиотикам.

Адаптивная (приобретенная) резистентность к АМП ахромобактерий реализуется по таким же механизмам, как и у других бактерий-неферментеров. Существуют 2 основных пути приобретения устойчивости – горизонтальное приобретение генов резистентности и мутационная изменчивость генов мишеней антибиотиков и генов белков, регулирующих чувствительность к АМП.

В дополнение к существующим конститутивным бета-лактамазам, ахромобактерии могут приобретать гены карбапенемаз *bla_{NDM-1}* [55], *bla_{VIM-1}* и *bla_{VIM-2}* [56, 57], *bla_{IMP-19}* [58], *bla_{IMP-1}* [59], *ahc* [60]. У *A. xylosoxidans* были найдены обеспечивающие устойчивость к сульфаниламидам/триметоприму плазмидные гены *dfrA1* и *dfrA16* (кодируют триметоприморезистентную дигидрофолатредуктазу) и гены *sul1* (кодируют сульфаниламид-резистентную дигидроптероатсинтазу) [34, 61].

Мы привели лишь доказанные примеры приобретения генов резистентности, которыми не ограничивается весь адаптивный резистом ахромобактерий. Напротив, можно полагать, что любой из известных или еще не описанных генов устойчивости может акцептироваться ахромобактериями из микроокружения с соответствующими адаптационными последствиями.

Гены адаптивной резистентности в геномах клинических изолятов *Achromobacter* spp. часто находятся в составе генных кассет/интегронов [58–61]. Однако информация об интегронах ахромобактерий очень скудна. В базе данных The Integron Database INTEGRALL (<http://integrall.bio.ua.pt/>), концентрирующей данные об интегронах, имеется всего 18 записей об интегронах в геномах *Achromobacter*, тогда как количество записей об интегронах *Klebsiella pneumoniae* превышает 1200, а для *P. aeruginosa* составляет 899 (данные на январь 2022 г.).

Так же как и у других бактерий, формирование резистентности за счет мутаций в *сog*-геноме ахромобактерий является стандартной стратегией адаптации к воздействию антибиотиков. Факты мутационной резистентности продемонстрированы на примерах мутаций в генах *сrxA* и *spoT*, которые участвуют в регуляции эффлюкс-систем RND, а также в гене *phoQ*, повреждение которого может приводить к колистинорезистентности [62, 63]. Формирование мутационной резистентности ускоряется за счет присутствия в популяции ахромобактерий изолятов-гипермутаторов, которые характеризуются накоплением повреждающих мутаций в генах, обеспечивающих репарацию ДНК [34]. Нарушение репарации способствует увеличению числа мутированных

генов, часть из которых имеет отношение к потере чувствительности к АМП. В условиях воздействия антибиотиков такие мутации обеспечивают адаптацию к АМП и закрепляются, формируя резистентные клоны.

Подводя итог обзору данных о резистентности ахромобактерий, можно сказать, что и эта сторона их жизнедеятельности изучена недостаточно. Крайне ограниченный перечень антибиотиков, чувствительность к которым можно корректно интерпретировать, скудная информация об организационной структуре генетических паттернов резистентности, неизвестные функции пориновых структур – все это открывает перспективные направления для новых исследований ахромобактерий.

Патология, связанная с *Achromobacter* spp.

Описывая патологию, связанную с *Achromobacter* spp., мы сознательно исключаем из анализа все работы, появившиеся до 1980-х гг., т.е. работы, в которых идентификация ахромобактерий проводилась на основе таксономических критериев, которые противоречат современным. Также мы исключаем из обсуждения работы, которые вышли в более поздний период, но также опирались на устаревшие таксономические критерии.

Прежде чем приводить конкретные примеры патологии, связанной с *Achromobacter*, необходимо обсудить корректность термина «эмерджентный или восходящий патоген», который регулярно применяется в их отношении. По данным статистики PubMed, в 2021 г. было опубликовано 66 научных работ, касающихся изучения клинических изолятов *Achromobacter* spp. Из них в 11 (17%) работах ахромобактерии были названы эмерджентным патогеном. Удивительно, что 34 года назад частота употребления термина «эмерджентный» в отношении *Achromobacter* была примерно такой же: в 1987 г. это определение встречается в 14% публикаций, посвященных клиническим штаммам ахромобактерий. А заболеваемость, связанная с *Achromobacter* spp., в конце 1980-х гг. была выше, чем сейчас. В 1987 г. ахромобактерии высеивались из мокроты у 16,9% пациентов с муковисцидозом, тогда как современные ахромобактерии контаминируют дыхательные пути больных муковисцидозом в 7–11% случаев [1, 29, 64]. На основании этого мы считаем, что термин «эмерджентный» в отношении *Achromobacter* в XXI в. применять уже поздно, а широкое распространение этого термина связано с недостаточной информированностью о клинической роли ахромобактерий в прежние годы.

Доказано, что виды *Achromobacter* spp. могут вызывать гнойно-воспалительные процессы разнообразной локализации, включая дыхательные пути (пневмонии, бронхиты, плевриты), ЛОР-органы (отиты, синуситы), глаза (эндофтальмиты, кератиты), центральную нервную систему (абсцессы мозга, менингиты), систему кровотока (стойкая бактериемия, сепсис), сердце (эндокардиты), средостение, кости и суставы, печень, мочевыводящие пути, органы брюшной полости, простату, кожу и подкожную клетчатку (Таблица 1). Главным условием

Таблица 1. Варианты патологии, ассоциированной с *Achromobacter* spp.

Патология	Ссылка
Инфекции дыхательных путей	[65–67]
Инфекции мочевыводящих путей, включая абсцессы почек и паранефральные абсцессы	[68–70]
Инфекции кровотока	[71, 72]
Менингиты, абсцесс мозга	[73, 74]
Абсцессы печени	[5]
Панкреатиты	[75]
Раневые инфекции, поражения кожи и подкожной клетчатки	[75–77]
Девайс-ассоциированные инфекции	[78]
Эндокардиты	[79–81]
Медиастиниты	[4]
Поражения ЛОР-органов (синуситы, отиты)	[82, 83]
Поражения органа зрения (эндофтальмиты, кератиты)	[84, 85]
Перитониты, абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства	[86, 87]
Остеомиелит, артриты	[88–90]
Простатиты	[91]

возникновения ахромобактериальной инфекции является первичная патология и/или иммунокомпрометированный статус пациента.

Как уже упоминалось, описано большое количество летальных исходов инфекции, а при муковисцидозе стойкое присутствие ахромобактерий в мокроте является отрицательным прогностическим критерием [1].

Считается, что наиболее частым возбудителем ахромобактериальной инфекции является *A. xylosoxidans*: при муковисцидозе он встречается до 63% от всех случаев выделения ахромобактерий [92]. Однако, учитывая неоднозначность видовой таксономии, которая неоднократно менялась в течение последних 40 лет, мы не можем иметь истинное суждение о точных цифрах распространенности того или иного вида ахромобактерий. Часто представители *Achromobacter* spp. являются участниками полимикробного инфекционного процесса, в реализации которого они прекрасно уживаются с самыми разнообразными представителями прокариот и грибов [93–95].

Главными характеристиками, обобщающими клинически значимые свойства ахромобактерий, являются универсальность поражения тканей и органов у иммунокомпрометированных пациентов и трудность элиминации возбудителя.

Диагностика

Селективная питательная среда для выявления *Achromobacter* spp. создана на основе агара МакКонки и включает в свой состав ксилозу, ванкомицин, азтреонам и амфотерицин В [28]. Биохимические методы видовой

идентификации не позволяют проводить качественную микробиологическую диагностику ахромобактерий до вида. MALDI-TOF масс-спектрометрия, выполняемая на основе штатных баз данных, уверенно определяет ахромобактерии до рода, но в отношении видовой идентификации правильное определение с высокой вероятностью (Score $\geq 2,0$) составляет всего 50,9%, а количество явных ошибок превышает 17% [92, 96]. Однако базы данных для масс-спектрометрии продолжают совершенствоваться: авторская локальная база масс-спектров на основе штатной программы MALDI Biotyper 4.1 (Bruker Daltonics, Германия) позволила увеличить процент случаев корректной видовой идентификации ахромобактерий до 94,6% [96].

Самыми точными методами идентификации видов *Achromobacter* spp. являются секвенирование генов *nrdA* [97] и мультилокусное сиквенс-типирование [98]. Следует акцентировать внимание на ошибках, которые допускаются при обнаружении отдельных видов ахромобактерий при помощи метагеномных исследований, основанных только на определении генов 16S рРНК. Без определения нуклеотидной последовательности *nrdA* генетические исследования не могут содержать истинную информацию о видовой структуре *Achromobacter* spp. [97].

Заключение

Анализ имеющейся информации о микробиологических характеристиках и патогенетических свойствах

представителей *Achromobacter* spp. позволяет сделать несколько теоретических и практических выводов. Таксономия видовой структуры рода *Achromobacter* трактуется неоднозначно. Знания о факторах патогенности ахромобактерий во многом являются предсказательными, и валидизация вирулентного потенциала многих факторов не подтверждалась в условиях классических экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Ахромобактерии обладают широким спектром природной устойчивости к антибиотикам и быстро приобретают адаптивную резистентность к ним. Являясь типичными оппортунистическими патогенами, ахромобактерии могут вызывать тяжелые и даже фатальные инфекции. Патология, при которой ахромобактерии чаще всего встречаются в качестве критически опасного возбудителя, – поражение легких при муковисцидозе. Главный практический вывод заключается в том, что существует острая необходимость разработки доступных и качественных методов быстрой видовой идентификации *Achromobacter* spp. В целом ахромобактерии могут служить иллюстрацией несовершенства наших знаний о живых объектах, которые не только плотно сосуществуют с человеком, но и могут причинять ему значительный вред.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации по государственному заданию «Молекулярно-генетические механизмы возникновения и утраты антибиотикорезистентности у актуальных оппортунистических патогенов» (ЕГИСУ НИОКТР № 121060200152-8).

Литература

- Somayaji R., Stanojevic S., Tullis D.E., Stephenson A.L., Ratjen F., Waters V. Clinical outcomes associated with *Achromobacter* species infection in patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1412-1418. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-071OC
- Marsac C., Berdah L., Thouvenin G., Sermet-Gaudelus I., Corvol H. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis. *ERJ Open Research.* 2021;7(2):00076-2021. DOI: 10.1183/23120541.00076-2021
- Swenson C.E., Sadikot R.T. *Achromobacter* respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:252-258. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-288FR
- Marion-Sanchez K., Lion F., Olive C., Cailleaux G., Roques F. Mediastinitis superinfected by *Achromobacter xylosoxidans*. A case report. *J Infect Chemother.* 2018;24:987-989. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.05.005
- Asano K., Tada S., Matsumoto T., Miyase S., Kamio T., KSakurai K., Lida M. A novel bacterium *Achromobacter xylosoxidans* as a cause of liver abscess: three case reports. *J Hepatol.* 2005;43:362-365. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.031
- Ronin E., Derancourt C., Cabié A., Marion-Sanchez K. *Achromobacter* spp. Surgical site infections: a systematic review of case reports and case series. *Microorganisms.* 2021;9(12):2471. DOI: 10.3390/microorganisms9122471
- Bergey D.H., Harrison F.C., Breed R.S., Hammer B.W., Huntoon F.M. *Bergey's manual of determinative bacteriology.* 1st Ed. The Williams & Wilkins Co, Baltimore; 1923. 442 p.
- Eisenberg J. *Bakteriologische Diagnostik, Hilfstabellen zum Gebrauche beim Praktischen Arbeiten.* 3 Aufl. Leopold Voss, Hamburg; 1891. 509 S.
- Lehmann K.B., Neumann R.O. *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II.* Verlag von Lehmann J.F., Munich; 1896. 448 S.
- Wells N.A., ZoBell C.E. *Achromobacter ichthyodermis*, n. sp., the etiological agent of an infectious dermatitis of certain marine fishes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1934;20(2):123-126. DOI: 10.1073/pnas.20.2.123
- Dereux J. Lymphocytic meningitis caused by a germ of the family *Achromobacteriaceae*. *Bull Acad Natl Med.* 1954;138(7-8):118-120. PMID: 13160586
- Krieg N.R. *Holt J.G. Bergey's Manual of Systematic*

- Bacteriology. 1st Ed., Vol. 1. Williams and Wilkins, Baltimore; 1984. 964 p.
13. Buchanan R.E., Gibbons N.R. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 8th Ed., Williams & Wilkins, Baltimore; 1974. 1268 p.
 14. Busse H.-J., Auling G. *Achromobacter*. In: Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria; 2015. DOI: 10.1002/9781118960608.gbm00926
 15. International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP). Available at: www.the-icsp.org. Accessed January 2022.
 16. International code of nomenclature of Prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019;69(1A):S1-S111. DOI: 10.1099/ijsem.0.000778
 17. Vandamme P., Moore E.R.B., Cnockaert M., Peeters C., Svensson-Stadler L., Houf K., et al. Classification of *Achromobacter* genogroups 2, 5, 7 and 14 as *Achromobacter insuavis* sp. nov., *Achromobacter aegrifaciens* sp. nov., *Achromobacter anxifer* sp. nov. and *Achromobacter dolens* sp. nov., respectively. *Syst Appl Microbiol*. 2013;36(7):474-482. DOI: 10.1016/j.syapm.2013.06.005
 18. Vandamme P., Moore E.R.B., Cnockaert M., De Brandt E., Svensson-Stadler L., Houf K., et al. *Achromobacter animicus* sp. nov., *Achromobacter mucicolens* sp. nov., *Achromobacter pulmonis* sp. nov. and *Achromobacter spiritinus* sp. nov., from human clinical samples. *Syst Appl Microbiol*. 2013;36(1):1-10. DOI: 10.1016/j.syapm.2012.10.003
 19. Vandamme P.A., Peeters C., Inganäs E., Cnockaert M., Houf K., Spilker T., et al. Taxonomic dissection of *Achromobacter denitrificans* Coenye et al. 2003 and proposal of *Achromobacter agilis* sp. nov., nom. rev., *Achromobacter pestifer* sp. nov., nom. rev., *Achromobacter kerstersii* sp. nov. and *Achromobacter deleyi* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(9):3708-3717. DOI: 10.1099/ijsem.0.001254
 20. Coenye T., Vancanneyt M., Cnockaert M.C., Falsen E., Swings J., Vandamme P. *Kerstersia gyiorum* gen. nov., sp. nov., a novel *Alcaligenes faecalis*-like organism isolated from human clinical samples, and reclassification of *Alcaligenes denitrificans* Ruder and Tan 1983 as *Achromobacter denitrificans* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53:1825-1831. DOI: 10.1099/ijms.0.02609-0
 21. Coenye T., Vancanneyt M., Falsen E., Swings J., Vandamme P. *Achromobacter insolitus* sp. nov. and *Achromobacter spanius* sp. nov., from human clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53:1819-1824. DOI: 10.1099/ijms.0.02698-0
 22. Gomila M., Tvrzová L., Teshim A., Sedláček I., González-Escalona N., González-Escalona N., et al. *Achromobacter marplatensis* sp. nov., isolated from a pentachlorophenol-contaminated soil. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2011;61:2231-2237. DOI: 10.1099/ijms.0.025304-0
 23. Yabuuchi E., Kawamura Y., Kosako Y., Ezaki T. Emendation of genus *Achromobacter* and *Achromobacter xylosoxidans* (Yabuuchi and Yano) and proposal of *Achromobacter ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov., *Achromobacter piechaudii* (Kiredjian et al.) comb. nov., and *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* (Rüger and Tan) comb. nov. *Microbiol Immunol*. 1998;42(6):429-438. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1998.tb02306.x
 24. Kazemzadeh S., Naghavi N.S., Emami-Karvani Z., Emtiazi G., Fouladgar M. Production of glycolipid biosurfactant during crude oil degradation by the novel indigenous isolated *Achromobacter kerstersii* LMG3441. *Water Sci Technol*. 2020;82(10):2134-2147. DOI: 10.2166/wst.2020.474
 25. Genome Taxonomy Database (GTDB). Available at: <https://gtdb.ecogenomic.org/>. Accessed January 2022.
 26. Abdouchakour F., Dupont C., Grau D., Aujoulat F., Mournetas P., Marchandin H., et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Achromobacter* sp. clonal selection leads to successive waves of contamination of water in dental care units. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(21):7509-7524. DOI: 10.1128/AEM.01279-15
 27. McBain A.J., Bartolo R.G., Catrenich C.E., Charbonneau D., Ledder R.G., Price B.B., Gilbert P. Exposure of sink drain microcosms to triclosan: population dynamics and antimicrobial susceptibility. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(9):5433-5442. DOI: 10.1128/AEM.69.9.5433-5442.2003
 28. Amoureux L., Bador J., Fardeheb S., Mabile C., Couchot C., Massip C., et al. Detection of *Achromobacter xylosoxidans* in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(23):7142-7149. DOI: 10.1128/AEM.02293-13
 29. Edwards B.D., Greysen-Wong J., Somayaji R., Waddell B., Whelan F.J., Storey D.G., et al. Prevalence and outcomes of *Achromobacter* species infections in adults with cystic fibrosis: a North American cohort study. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2074-2085. DOI: 10.1128/JCM.02556-16
 30. Filipic B., Malesevic M., Vasiljevic Z., Lukic J., Novovic K., Kojic M., Jovicic B. Uncovering differences in virulence markers associated with *Achromobacter* species of CF and non-CF origin. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:224. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00224
 31. Vijay A.K., Willcox M.D. Adhesion of *Stenotrophomonas maltophilia*, *Delftia acidovorans*, and *Achromobacter xylosoxidans* to contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2018;44:S120-S126. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000425
 32. Nejيدات A., Saadi I., Ronen Z. Effect of flagella expression on adhesion of *Achromobacter piechaudii* to chalk surfaces. *J Appl Microbiol*. 2008;105(6):2009-2014. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2008.03930.x
 33. Mantovani R.P., Levy C.E., Yano T. A heat-stable cytotoxic factor produced by *Achromobacter xylosoxidans* isolated from Brazilian patients with CF is associated with in vitro increased proinflammatory cytokines. *J Cyst Fibros*. 2012;11(4):305-311. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.02.002
 34. Veschetti L., Sandri A., Patuzzo C., Melotti P., Malerba G.,

- Ileo M.M. Genomic characterization of *Achromobacter* species isolates from chronic and occasional lung infection in cystic fibrosis patients. *Microb Genom.* 2021;7(7):000606. DOI: 10.1099/mgen.0.000606
35. Virulence Factor Database (VFDB). Available at: www.mgc.ac.cn/VFs. Accessed January 2022.
 36. Rapid Annotations using Subsystems Technology (RAST). Available at: <http://RAST.nmpdr.org/>. Accessed January 2022.
 37. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G., Jensen P.Ø., Bjarnsholt T., Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):51-58. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.10.005
 38. Jakobsen T.H., Hansen M.A., Jensen P.Ø., Hansen L., Riber L., Cockburn A., et al. Complete genome sequence of the cystic fibrosis pathogen *Achromobacter xylosoxidans* NH44784-1996 complies with important pathogenic phenotypes. *PLoS One.* 2013;8(7):e68484. DOI: 10.1371/journal.pone.0068484
 39. Veschetti L., Sandri A., Krogh Johansen H., Lleò M.M., Malerba G. Hypermutation as an evolutionary mechanism for *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis lung infection. *Pathogens.* 2020;9(2):72. DOI: 10.3390/pathogens9020072
 40. Ridderberg W., Nielsen S.M., Nørskov-Lauritsen N. Genetic adaptation of *Achromobacter* sp. during persistence in the lungs of cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136790. DOI: 10.1371/journal.pone.0136790
 41. Li X., Hu Y., Gong J., Zhang L., Wang G. Comparative genome characterization of *Achromobacter* members reveals potential genetic determinants facilitating the adaptation to a pathogenic lifestyle. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;97(14):6413-6425. DOI: 10.1007/s00253-013-5018-3
 42. Tessmer M.H., Anderson D.M., Pickrum A.M., Riegert M.O., Frank D.W. Identification and verification of ubiquitin-activated bacterial phospholipases. *J Bacteriol.* 2019;201(4):e00623-18. DOI: 10.1128/JB.00623-18
 43. Pickrum A.M., DeLeon O., Dirck A., Tessmer M.H., Riegert M.O., Biller J.A., et al. *Achromobacter xylosoxidans* cellular pathology is correlated with activation of a type III secretion system. *Infect Immun.* 2020;88(7):e00136-20. DOI: 10.1128/IAI.00136-20
 44. Isogai H., Isogai E., Fujii N., Oguma K., Chang K.L., Deguchi E., et al. Biological effects of lipopolysaccharide from *Achromobacter stenohalis* on lymphocytes and macrophages. *Nihon Juigaku Zasshi.* 1989;51(5):1003-1010. DOI: 10.1292/jvms.1939.51.1003
 45. Orellana-Peralta F., Jacinto M., Pons M.J., Gomes C., Bada C., Reyes I., et al. Characterization of two *Achromobacter xylosoxidans* isolates from patients with pertussis-like symptoms. *Asian Pac J Trop Med.* 2015;8(6):464-467. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.05.013
 46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Version 3.3, October 2021. Available at: www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/. Accessed January 2022.
 47. Doi Y., Poirel L., Paterson D.L., Nordmann P. Characterization of a naturally occurring classD β -lactamase from *Achromobacter xylosoxidans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(6):1952-1956. DOI: 10.1128/AAC.01463-07
 48. Levesque R., Letarte R., Pechère J.-C. Comparative study of the beta-lactamase activity found in *Achromobacter*. *Can J Microbiol.* 1983;29(7):819-826. DOI: 10.1139/m83-133
 49. Decré D., Arlet G., Bergogne-Berezin E., Philippon A. Identification of a carbenicillin-hydrolyzing β -lactamase in *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):771-774. DOI: 10.1128/AAC.39.3.771
 50. Philippon A., Mensah K., Fournier G., Freney J. Two resistance phenotypes to β -lactams of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans* in relation to β -lactamase types. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25(4):698-700. DOI: 10.1093/jac/25.4.698
 51. Fujii T., Sato K., Inoue M., Mitsuhashi S. Purification and properties of a β -lactamase from *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans*. *J Antimicrob Chemother.* 1985;16(3):297-304. DOI: 10.1093/jac/16.3.297
 52. Bador J., Amoureux L., Duez J.M., Drabowicz A., Siebor E., Llanes C., Neuwirth C. First description of an RND-type multidrug efflux pump in *Achromobacter xylosoxidans*, AxyABM. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4912-4914. DOI: 10.1128/AAC.00341-11
 53. Bador J., Amoureux L., Blanc E., Neuwirth C. Innate aminoglycoside resistance of *Achromobacter xylosoxidans* is due to AxyXY-OprZ, an RND-type multidrug efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):603-605. DOI: 10.1128/AAC.01243-12
 54. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed January 2022.
 55. Manohar P., Leptihn S., Lopes B. S., Nachimuthu R. Dissemination of carbapenem resistance and plasmids encoding carbapenemases in Gram-negative bacteria isolated in India. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlab015. DOI: 10.1093/jacamr/dlab015
 56. Potron A., Fournier D., Emeraud C., Triponney P., Plésiat P., Naas T., Dortet L. Evaluation of the immunochromatographic NG-Test Carba 5 for rapid identification of carbapenemase in nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(9):e00968-19. DOI: 10.1128/AAC.00968-19
 57. Vali P., Shahcheraghi F., Seyfipour M., Zamani M.A., Allahyar M.R., Feizabadi M.M. Phenotypic and genetic characterization of carbapenemase and ESBLs producing gram-negative bacteria (GNB) isolated from patients with cystic fibrosis (CF) in Tehran hospitals. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):26-30. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6877.3916
 58. Yamamoto M., Matsumura Y., Gomi R., Matsuda T.,

- Tanaka M., Nagao M., et al. Interspecies dissemination of a mobilizable plasmid harboring bla IMP-19 and the possibility of horizontal gene transfer in a single patient. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5412-5419. DOI: 10.1128/AAC.00933-16
59. Chen Z., Fang H., Wang L., Sun F., Wang Y., Yin Z., et al. IMP-1 encoded by a novel Tn 402-like class 1 integron in clinical *Achromobacter xylosoxidans*, China. *Sci Rep.* 2014;4:7212. DOI: 10.1038/srep07212
 60. Fleurbaaij F., Henneman A.A., Corver J., Knetsch C.W., Smits W.K., Nauta S.T., et al. Proteomic identification of Axc, a novel beta-lactamase with carbapenemase activity in a meropenem-resistant clinical isolate of *Achromobacter xylosoxidans*. *Sci Rep.* 2018;8:8181. DOI: 10.1038/s41598-018-26079-z
 61. Traglia G.M., Almuzara M., Merkier A K., Adams C., Galanternik L., Vay C., et al. *Achromobacter xylosoxidans*: an emerging pathogen carrying different elements involved in horizontal genetic transfer. *Curr Microbiol.* 2012;65(6):673-678. DOI: 10.1007/s00284-012-0213-5
 62. Khademi S.H., Gabrielaite M., Paulsson M., Knulst M., Touriki E., Marvig R.L., et al. Genomic and phenotypic evolution of *Achromobacter xylosoxidans* during chronic airway infections of patients with cystic fibrosis. *mSystems.* 2021;6(3):e00523-21. DOI: 10.1128/mSystems.00523-21
 63. Miller A.K., Brannon M.K., Stevens L., Johansen H.K., Selgrade S.E., Miller S.I., et al. PhoQ mutations promote lipid A modification and polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* found in colistin-treated cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5761-5769. DOI: 10.1128/AAC.05391-11
 64. Fabbri A., Tacchella A., Manno G., Viscoli C., Palmero C., Gargani G.F. Emerging microorganisms in cystic fibrosis. *Chemioterapia.* 1987;6(1):32-37. PMID: 3103930
 65. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
 66. Karanth S.S., Gupta A., Prabhu M. Community acquired bilateral upper lobe pneumonia with acute adrenal insufficiency: a new face of *Achromobacter xylosoxidans*. *Australas Med J.* 2012;5(10):531-533. DOI: 10.4066/AMJ.2012.1279
 67. Shimamura T., Yamashita S., Ryuuji S., Ogata T., Yamashita T., Sato A., Hitomi S. Hematogenous pleural infection caused by *Achromobacter xylosoxidans* in a patient undergoing maintenance hemodialysis. *J Infect Chemother.* 2020;26(4):389-392. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.11.006
 68. Tena D., González-Praetorius A., Pérez-Balsalobre M., Sancho O., Bisquet J. Urinary tract infection due to *Achromobacter xylosoxidans*: report of 9 cases. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):84-87. DOI: 10.1080/00365540701558714
 69. Sgrelli A., Mencacci A., Fiorio M., Orlandi C., Baldelli F., De Socio G.V. *Achromobacter denitrificans* renal abscess. *New Microbiol.* 2012;35(2):245-247. PMID: 22707140
 70. Vinod V., Kumar A., Sanjeevan K.V., Dinesh K.R., Karim S. Perinephric abscess due to *Achromobacter xylosoxidans* following de-roofing of renal cyst. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(4):422-423. DOI: 10.1089/sur.2012.142
 71. Al-Jasser A.M., Al-Anazi K.A. Complicated septic shock caused by *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Libyan J Med.* 2007;2(4):218-219. DOI: 10.4176/070617
 72. Turel O., Kavuncuoglu S., Hosaf E., Ozbek S., Aldemir E., Uygur T., et al. Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in neonates: clinical features and outcome. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(4):450-454. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.01.008
 73. Nichols K.R., Knoderer C.A., Jackson N.G., Manaloor J.J., Christenson J.C. Success with extended-infusion meropenem after recurrence of baclofen pump-related *Achromobacter xylosoxidans* meningitis in an adolescent. *J Pharm Pract.* 2015;28(4):430-433. DOI: 10.1177/0897190015585757
 74. Rovlias A. A rare case of *Achromobacter* species subdural empyema and brain abscess in an adult patient with hematologic malignancy. *Asian J Neurosurg.* 2020;5(1):245-246. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_373_19
 75. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C., Mohan S., Prakash R., Pai G. Two unique presentations of *Achromobacter xylosoxidans* infections in clinical settings. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(2):138-141. DOI: 10.3855/jidc.1258
 76. Crosby M.D., Petropolis A.A., Mackey V.T., Culpepper K.S. An unusual skin infection with *Achromobacter xylosoxidans*. *Cutis.* 2020;106(4):2110-2112. DOI: 10.12788/cutis.0087
 77. Tena D., Martínez N.M., Losa C., Solís S. Skin and soft tissue infection caused by *Achromobacter xylosoxidans*: report of 14 cases. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(2):130-135. DOI: 10.3109/00365548.2013.857043
 78. Alkindi S., Matwani S., Al-Maawali A., Al-Maskari B., Pathare A. Complications of PORT-A-CATH® in patients with sickle cell disease. *J Infect Public Health.* 2012;5(1):57-62. DOI: 10.1016/j.jiph.2011.10.004
 79. Ahmed M.S., Nistal C., Jayan R., Kuduvali M., Anijeet H.K. *Achromobacter xylosoxidans*, an emerging pathogen in catheter-related infection in dialysis population causing prosthetic valve endocarditis: a case report and review of literature. *Clin Nephrol.* 2009;71(3):350-354. DOI: 10.5414/cnp71350
 80. de Castro R.L., de Alcantara Lima N., da Costa Lino D.O., Melgar T.A. A rare case of non-prosthetic aortic valve infective endocarditis caused by *Achromobacter xylosoxidans*. *Am J Case Rep.* 2020;21:e923031-1. DOI: 10.12659/AJCR.923031
 81. Van Hal S., Stark D., Marriott D., Harkness J. *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* prosthetic aortic valve infective endocarditis and aortic root abscesses. *J Med Microbiol.* 2008;57(4):525-527. DOI: 10.1099/jmm.0.47496-0
 82. Bc D., Bernard S.H., Vv V., Gp W., Jm J. The role of *Achromobacter xylosoxidans* positive sinus cultures in patients

- with refractory chronic rhinosinusitis. *Online J Otolaryngol.* 2018;8(2):172.
83. Cheong R.C.T., Harding L. Septic arthritis of the temporomandibular joint secondary to acute otitis media in an adult: a rare case with *Achromobacter xylosoxidans*. *Case Rep Otolaryngol.* 2017;2017:3641642. DOI: 10.1155/2017/3641642
 84. Lazzarini T.A., Al-Khersan H., Patel N.A., Yannuzzi N.A., Martinez J.D., Altamirano D., et al. Chronic, recurrent bacterial endophthalmitis caused by *Achromobacter xylosoxidans*: clinical features and management. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:265-269. DOI: 10.2147/IMCRJ.S259899
 85. Spierer O., Monsalve P.F., O'Brien T.P., Alfonso E.C., Gologorsky D., Miller D. Clinical features, antibiotic susceptibility profiles, and outcomes of infectious keratitis caused by *Achromobacter xylosoxidans*. *Cornea.* 201;35(5):626-630. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000798
 86. Cankaya E., Keles M., Gulcan E., Uyanik A., Uyanik H. A rare cause of peritoneal dialysis-related peritonitis: *Achromobacter denitrificans*. *Perit Dial Int.* 2014;34(1):135-137. DOI: 10.3747/pdi.2013.00063
 87. Kawaguchi Y., Hayashi S., Kawagoe N., Igawa T. Retroperitoneal abscess due to *Achromobacter xylosoxidans* presenting as femoral pain. *Urol Case Rep.* 2020;31:101153. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101153
 88. Barton L.L., Hoddy D.M. Osteomyelitis due to *Achromobacter xylosoxidans*. *Clin Infect Dis.* 1993;17(2):296-297. DOI: 10.1093/clinids/17.2.296
 89. Carroll M.B., Forgione M. *Achromobacter xylosoxidans* presenting as a suprapatellar abscess and polyarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(1):45-46. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181c7e4c8
 90. Patel P.K., von Keudell A., Moroder P., Appleton P., Wigmore R., Rodriguez E.K. Recurrent septic arthritis due to *Achromobacter xylosoxidans* in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):ofv145. DOI: 10.1093/ofid/ofv145
 91. Haviari S., Cassier P., Dananché C., Hulin M., Dauwalder O., Rouvière O., et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* and *Ochrobactrum anthropi* infections after prostate biopsies, France, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1412-1419. DOI: 10.3201/eid2208.151423
 92. Papalia M., Steffanowski C., Traglia G., Almuzara M., Martina P., Galanterik L., et al. Diversity of *Achromobacter* species recovered from patients with cystic fibrosis, in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52(1):13-18. DOI: 10.1016/j.ram.2019.03.004
 93. Rotter J., Graffeo C.S., Perry A., Gilder H.E., Wilson J.W., Link M.J. Polymicrobial intracerebral abscess growing *Mycobacterium avium* complex and *Achromobacter xylosoxidans*: case report and literature review. *World Neurosurg.* 2020;141:441-447. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.283
 94. Sandri A., Haagensen J.A.J., Veschetti L., Johansen H.K., Molin S., Malerba G., et al. Adaptive interactions of *Achromobacter* spp. with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis chronic lung co-infection. *Pathogens.* 2021;10(8):978. DOI: 10.3390/pathogens10080978
 95. Habib S., Fuca N., Azam M., Siddiqui A.H., Rajdev K., Chalhoub M. *Achromobacter xylosoxidans/denitrificans* bacteremia and subsequent fatal *Escherichia coli/ Streptococcus anginosus* pleural empyema. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:311-313. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.010
 96. Garrigos T., Neuwirth C., Chapuis A., Bador J., Amoureux L., Collaborators. Development of a database for the rapid and accurate routine identification of *Achromobacter* species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):126.e1-126.e5. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.031
 97. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:298-301. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.002
 98. Spilker T., Vandamme P. and Lipuma J.J. A multilocus sequence typing scheme implies population structure and reveals several putative novel *Achromobacter* species. *J Clin Microbiol.* 2012;50(9):3010-3015. DOI: 10.1128/JCM.00814-12