

Бактерии рода *Rhodococcus*: клиническое значение, диагностика и возможности антибактериальной терапии

Б.В. Трапезникова, Т.Н. Иванова, А.П. Кожедуб

Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Клиническое значение нокардиоподобных бактерий, выделенных в самостоятельный род *Rhodococcus*, в качестве возбудителей инфекционных заболеваний у человека недостаточно изучено и определено. В литературе описано немногим более 100 случаев заболеваний у человека, вызванных представителями рода *Rhodococcus* (абсцессы легких, эндофтальмиты, бактериемии и др.). Особенностью заболевших было фоновое наличие иммунодефицитного

состояния (чаще ВИЧ-инфекция). В статье описан клинический случай тяжелого пансинусита и флегмоны орбиты, вызванных *Rhodococcus equi*. Также приведен обзор данных по клиническому значению данного микроорганизма, особенностям идентификации и возможностям антибактериальной терапии.

Ключевые слова: *Rhodococcus*, синусит, флегмона орбиты, диагностика, терапия.

***Rhodococcus* spp.: Clinical Importance, Diagnosis and Antimicrobial Therapy**

B.V. Trapeznikova, T.N. Ivanova, A.P. Kozhedub

Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

The clinical significance of nocardioform bacteria isolated recently in a distinct genus *Rhodococcus*, as pathogens of infectious diseases in human also has not been sufficiently studied and specified. In the literature there are described a slightly more than 100 cases of disease in humans caused by the representatives of the genus *Rhodococcus* (lung abscesses, endophthalmitis, bacteriemia, etc). The peculiarity of the cases had background the presence of immunodeficiency state (often HIV-infection).

This article describes a clinical case of severe pansinusitis and orbital cellulitis caused by *Rhodococcus equi*, as well as an overview of the available data on the clinical significance, diagnosis and antimicrobial therapy of this pathogen.

Key words: *Rhodococcus*, sinusitis, orbital cellulitis, diagnosis, therapy.

Контактный адрес:
Бронислава Валерьевна Трапезникова
Эл. почта: slavulya80@mail.ru

Клинический случай тяжелого воспаления ретроульбарной клетчатки у пациентки 13 лет, вызванного *Rhodococcus spp.*

Пациентка поступила в стационар с жалобами на заложенность носа, слизистое отделяемое из носа, больше с правой стороны, повышение температуры тела до 40 °С, тяжесть в области лица, усиливающаяся при наклоне головы (больше слева), выраженную головную боль, отек века левого глаза, скудное гнойное отделяемое из правого уха. Вышеописанные жалобы появились остро ночью накануне обращения в стационар. В анамнезе: гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия II степени (регулярно принимает бисопролол), хронический пиелонефрит с 2003 г., ожирение (ИМТ = 40). Эпидемиологический анамнез: проживает в течение 1,5 лет в поселке, в деревянном доме на 4 семьи, износ дома 50 лет. В семье еще 2 детей, младшего и среднего школьного возраста, у которых в течение 2–3 месяцев сухой кашель со слизисто-гнойным отделяемым из носа, периодический субфебрилитет. Мать – медицинский работник.

При поступлении: температура тела 37,8 °С, пациентка в сознании, речь вялая, быстро истощается. При внешнем осмотре определяется асимметрия лица за счет отека мягких тканей в левой бровной области, верхнего и нижнего века, левого глаза. При пальпации в области внутреннего угла правого глаза параллельно ходу носогубной складки – плотный болезненный инфильтрат, кожа над ним гиперемирована, напряжена. Визуально и при пальпации умеренный экзофтальм, положение глазного яблока в орбите и глазной щели правильное, движения глазного яблока в орбите ограничены кнутри и кверху, безболезненные. При риноскопии: носовой ход слева резко сужен за счет отека слизистой, по среднему носовому ходу справа – слизистое отделяемое.

Задние концы *нижних носовых раковин* (НРР) гипертрофированы. Из правого уха – скудное гнойное отделяемое. Барабанная перепонка справа – мутная, опознавательные знаки смазаны, в передне-нижнем отделе перфорация. По другим органам и системам – без патологии.

Компьютерная томография (КТ) *придаточных пазух носа* (ППН): в правой гайморовой пазухе определяется горизонтальный уровень жидкости до $\frac{2}{3}$ объема. В левой гайморовой пазухе незначительный горизонтальный уровень, визуально аналогичной плотности. Ячейки решетчатого лабиринта неоднородно заполнены гомогенным содержимым.

КТ орбит: видимых костно-травматических, костно-деструктивных изменений не выявлено. Ретроульбарное пространство не изменено. Клетчатка левой орбиты инфильтрирована, отечна, неоднородна.

В *общеклиническом анализе крови* (ОАК): лейкоциты – $13,6 \times 10^9$, палочки – 25%, СОЭ – 49 мм/ч. Коагулограмма: ПТИ 55%, фибриноген 6,22 г/л, АЧТВ 37,6 с. По другим анализам – без патологии.

Антигены *Neisseria meningitidis* A, B, C, Y/W-135, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b не обнаружены.

Пациентка осмотрена офтальмологом, *челюстно-лицевым хирургом* (ЧЛХ), неврологом, клиническим фармакологом, педиатром. Выставлен диагноз: острый пансинусит; флегмона орбиты слева (?); острый гнойный средний отит справа.

Пациентка экстренно взята в операционную. Под общим обезболиванием проведена гайморотомия справа, получен гной (отправлен на бактериологический посев). Произведена пункция и дренирование *верхнечелюстной пазухи* (ВЧП) справа, затем – слева. При промывании гайморовой пазухи слева чисто. Вскрыты передние и средние отделы решетчатого лабиринта: слизистая гипертрофирована, скудное слизистое отделяемое. В верхне-наружном квадранте орбиты левого глаза сделан кожный разрез 0,5 см, тупым способом, с помощью mosquito, произведена ревизия ретроульбарного пространства, получено умеренное количество сукровичного отделяемого, в рану установлен резиновый выпускник. Отделяемое из ретроульбарного пространства направлено на бактериологическое исследование. Также взято на посев гнойное отделяемое из правого уха. Оперативное вмешательство перенесено удовлетворительно, интраоперационных осложнений не было. Начаты системная и местная антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам внутривенно и норфлоксацин в пораженный глаз), применение антикоагулянтов, антиферментных препаратов, инфузионной терапии, кристаллоидов, парентерального питания, гипотензивных препаратов.

В первые сутки после операции состояние пациентки с некоторой положительной динамикой: напряжение и отек век слева стали меньше, но сохранялся отек мягких тканей лица с двух сторон, повышение температуры тела от 37,3 до 38,3 °С. По дренажам из латерального угла глаза слева, из пазух с двух сторон – сукровичное отделяемое. На 2-е сутки после операции вечером состояние внезапно ухудшилось: степень угнетения сознания – оглушение, пациентка заторможена, вялая. Нарастали явления дыхательной недостаточности (тахипноэ до 48

в 1 минуту, SpO₂ 72%). Общемозговых симптомов нет. Менингеальных знаков нет. Температура тела 37,0 °С. Объективно: увеличился отек мягких тканей в области верхнего и нижнего века с двух сторон, отек в области бокового ската носа и спинки носа. При пальпации боль в области спинки носа и лица. Кожа верхнего века слева с цианотичным оттенком, при пальпации веки уплотнены, глазная щель закрыта. Частичная офтальмоплегия слева, экзофтальм, хемоз бульбарной конъюнктивы слева, движения глазного яблока слева резко ограничены во все стороны. В верхне-наружном квадранте в проекции костного края орбиты – операционная дренированная рана длиной 0,5 см, по дренажу скудное сукровичное отделяемое. Диск зрительного нерва (ДЗН) слева бледный, отечный, границы ступеваны, артерии нормального калибра, вены расширены, застойные, сетчатка без патологических очагов.

При аускультации дыхание в лёгких везикулярное с жестковатым оттенком, проводится по всем полям, единичные проводные хрипы. Гемодинамика с тенденцией к гипотонии: АД – 95/60 мм. рт.ст., ЧСС – 108 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, аритмичные, по кардиомонитору – единичные желудочковые экстрасистолы.

В ОАК: лейкоциты – $16,7 \times 10^9$, палочки – 64%, СОЭ – 25 мм/ч, Нв – 105 г/л, токсическая зернистость нейтрофилов +++, миелоциты – 5, юные – 9.

Биохимический анализ крови: мочевины – 12,6 ммоль/л, креатинин – 158 мкмоль/л, билирубин – 52,0 мкмоль/л, прямой – 38,1 мкмоль/л.

Прокальцитонин – 1,6 нг/мл. D-димеры – >4,0 мкг/мл, C-реактивный белок (СРБ) – 174,45 мг/л.

В связи с неадекватностью самостоятельного дыхания произведена интубация трахеи, пациентка переведена на ИВЛ. Заподозрен тромбоз кавернозного синуса, менингит, пневмония, сепсис. После дообследования выставлен диагноз: Острый гнойный пансинусит. Флебит лица. Тромбоз кавернозного синуса. Флегмона орбиты слева. СПОН (токсический нефрит, гепатит, анемия, ДВС синдром). Острый гнойный средний отит справа. Иммунодефицитное состояние неуточненное. Гипоталамический синдром: АГ II ст. Ожирение III ст. Функциональный гиперкортицизм. Исключить менингит с помощью КТ было затруднительно по техническим причинам (пациентка находилась на ИВЛ).

В лечении: замена на меропенем, добавлены антиаритмические препараты, препараты иммуноглобулинов, усилена антикоагулянтная терапия. Назначен парацетамол. При его введении темпера-

тура тела повысилась до 40 °С, состояние ухудшилось.

Из бактериологической лаборатории были получены предварительные данные результатов посевов (из уха, гайморовых пазух, ретробульбарного пространства и клеток решетчатого лабиринта): золотистый стафилококк 10^3 (из правой пазухи), пневмококк 10^1 (из носа) и неуточненная грамположительная инфекция (10^3) из всех четырех локусов.

Состояние пациентки к середине вторых суток после операции было крайне тяжелым, проводилась инотропная поддержка норадrenalином, ИВЛ. После получения результатов из бактериологической лаборатории и уточнения диагноза в лечение добавлен по жизненным показаниям даптомицин в дозе 500 мг/сутки.

Парацетамол больше не назначался, учитывая ухудшение состояния при его использовании, заменен на метамизол натрия.

Через 24 часа после добавления к лечению даптомицина состояние оставалось тяжелым, без особой динамики по сознанию, температура тела 37,7 °С, АД 120/70 мм рт. ст. (на инотропной поддержке), ЧСС – 90 в 1 мин., единичные экстрасистолы. В ОАК палочкоядерный сдвиг уменьшился до 19%, исчезли промежуточные формы, уменьшилась токсическая зернистость нейтрофилов. СРБ – 108,24 мг/л. В остальном – без изменений. Терапия продолжена в прежнем объеме.

Через 72 часа после коррекции терапии – состояние тяжелое. Температура 37,2 °С. Экзофтальм и хемоз конъюнктивы слева уменьшились. Верхнее веко отечное, мягкое, кожные покровы с небольшой гиперемией, бледно-синего цвета кожи нет, отделяемого через края раны нет, флюктуации нет. Послеоперационный отек мягких тканей щеки справа исчез. В ОАК: палочки – 14%, промежуточных форм и токсической зернистости нет. АД 135/90 мм рт. ст. (без инотропной поддержки), ЧСС – 71 в 1 мин., редкие экстрасистолы.

Через 96 часов пациентка снята с ИВЛ. Сознание ясное, контактна, в месте и пространстве ориентирована. Температура в течение суток не поднималась выше 37,2 °С (без жаропонижающих средств). Частичная офтальмоплегия и экзофтальм слева, хемоз бульбарной конъюнктивы значительно уменьшился, движение глазного яблока слева ограничено. Глазное дно: диски зрительных нервов смазаны, вены широкие, извитые, зрачки круглые 3,5 мм, реакция на свет зрачка живая. Лицо асимметричное (за счет отека лица слева). Определение остроты зрения в палате: VIS OD = 0,06 без корр., VIS OS = 0,01; АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 91 в 1 мин. Тоны ритмичные. В ОАК: палочки – 9%.

СРБ – 17 мг/л. Прокальцитониновый тест отрицательный.

Неуточнённая грамположительная инфекция на 4-е сутки была идентифицирована как *Rhodococcus equi*.

Через 5 суток пациентка переведена в отделение, где было продолжено консервативное лечение, начата терапия варфарином под контролем МНО. На 9-е сутки нормализовалась температура тела (но появлялся периодический субфебрилитет не выше 37,2–37,4 °С). ОАК, биохимический анализ крови и коагулограмма в норме. Сохранялась отечность и синюшность левого верхнего века, экзофтальм, ограничения движения глазного яблока по всем направлениям больше кверху (хотя в динамике объем движений расширился). Глазная щель закрыта из-за птоза. Местных признаков воспаления нет.

Меропенем на 10-е сутки был отменен. Даптомидин продолжен до окончательной стабилизации состояния и санации инфекции. Добавлен цефоперазон/сульбактам.

До 18-х суток состояние было удовлетворительным, периодический субфебрилитет в вечернее время самостоятельно проходил, отек левого века значительно уменьшился, сохранялся умеренный, но стойкий экзофтальм и птоз. Жалобы на слабость, затруднение открывания левого глаза. Пациентка активна, адекватна. По органам и системам без патологии. Появились признаки частичной атрофии зрительного нерва слева.

На 18-е сутки после смены терапии (20-е сутки после поступления и оперативного вмешательства) появились вновь жалобы на боли в левой орбите, отек век и ограничение движения левым глазом. При осмотре: верхнее веко слева гиперемировано, отечно, отек века напряженный, пальпация верхнего века безболезненная, пальпация верхнего края орбиты – резко болезненная, больше во внутреннем отделе, нижнее веко пастозное, глазная щель закрыта из-за полного птоза, в верхне-наружном квадранте в проекции костного края орбиты рубец кожи 5 мм без признаков воспаления, края раны адаптированы, отделяемого из раны нет. Увеличился экзофтальм. Вновь появился прозрачный хемоз конъюнктивы в нижнем отделе глазного яблока. Глазное яблоко смещено книзу и кнаружи на 10–15° по Гиршбергу. Движения глазного яблока стали ограниченными, особенно кверху. Склера белая, роговица прозрачная, зрачок 3,5 мм, фотореакции вызываются, радужка рельефная, хрусталик и стекловидное тело прозрачные. В параорбитальной области справа в проекции угловой вены пальпируется слабоболезненный плотный отек.

Пациентка в сознании, температура тела 37,2 °С. ОАК, биохимический анализ и СРБ без изменений.

Учитывая отрицательную динамику по левому глазу, экстренно выполнено КТ ППН и орбиты, с целью исключения гнойного процесса. На КТ орбит: слева явления экзофтальма, отёк клетчатки, утолщение и отечность мышц глаза. За глазом имеется участок клетчатки с признаками разряжения ткани.

На КТ ППН: утолщение слизистой обеих гайморовых пазух, утолщение слизистой в области клеток решетчатого лабиринта с двух сторон. Состояние расценено как рецидив флебита лица справа и реактивный отек глаза. Усилена антикоагулянтная терапия, активное наблюдение офтальмолога, невролога.

Через 12 часов улучшение состояния, экзофтальм регрессировал, отек и гиперемия верхнего века левого глаза уменьшились, сохранялась болезненность в области верхнего края орбиты, хемоз.

Учитывая положительную клиническую картину, отсутствие достоверных рентгенологических признаков абсцесса орбиты, показаний к оперативному лечению на момент осмотра не было. Консилиумом было решено вести больную консервативно, с активным наблюдением офтальмологов.

На 21-е сутки после смены терапии (23-е сутки после поступления и оперативного вмешательства), учитывая невыраженную и нестойкую динамику по левой орбите (кроме предыдущих жалоб появилось чувство давления на глазное яблоко изнутри, двоение при взгляде вверх, вялость), проведено МРТ орбит, МРТ-ангиография церебральных сосудов, МРТ головного мозга с контрастным усилением.

МР-признаков нарушения кровообращения в церебральных сосудах на момент исследования не выявлено. Органической патологии головного мозга также не обнаружено. МРТ орбит: левое глазное яблоко смещено вниз и вентрально. В левой глазнице кранио-медиально определяется неомогенная гипоинтенсивная на T2 и T1 зона размером 20×15×15 мм с нечеткими контурами, распространяющаяся между внутренней прямой мышцей и зрительным нервом. Ретробульбарная клетчатка слева неомогенной структуры, объем ее в сравнении с контралатеральной стороной больше. Образование в левой глазнице не определяется (дренировалось в ретробульбарную клетчатку?).

Учитывая анамнез заболевания, тяжесть состояния, данные МРТ орбит, консилиумом было решено провести в экстренном порядке ревизию ретробульбарной клетчатки слева, клеток решетчатого лабиринта и гайморовой пазухи слева. В лечении, с письменного согласия законного представителя,

назначен тигециклин. Наружным доступом, через разрез кожи в верхне-внутреннем квадранте орбиты слева, с последующим тупым доступом проведена ревизия ретробульбарной клетчатки, получено умеренное количество кровянистого отделяемого. Гноя нет. Отделяемое взято на посев. Слева удалена грануляционная ткань в области клеток решетчатого лабиринта в области средней части, патологического содержимого и отделяемого нет. Справа, в области среднего носового хода, большое количество грануляционной ткани, носовой ход освобожден. Источник инфекции, дающий длительный субфебрилитет и МР-картину воспаления, интраоперационно не найден.

После ревизии и смены антибактериальной терапии: состояние по левому глазу и орбите с улучшением. Болевые ощущения в глазу беспокоили пациентку значительно меньше. Отек верхнего века уменьшился, мягкий, не напряженный. Гиперемия меньше. Пальпация верхнего века безболезненная. При пальпации верхнего века явления флюктуации, инфильтрации отсутствуют. Нависание стенок орбиты в верхневнутреннем отделе в глазницу прошло. Глазная щель закрыта из-за полного птоза. В верхне-наружном квадранте в проекции костного края орбиты рубец кожи 5 мм без признаков воспаления, отделяемого из раны нет. Умеренный экзофтальм, без отрицательной динамики. Хемоз конъюнктивы полностью отсутствует. Глазное яблоко смещено книзу и наружу на 10 градусов по Гиршбергу. Объем движений глазного яблока в динамике стал шире, ограничен во всех направлениях, больше кверху.

Температура тела стабильно нормализовалась на 2-е сутки после повторной операции и смены антибактериальной терапии. Тошнота, отсутствие аппетита на фоне введения тигециклина беспокоили первые 48 часов, далее препарат переносился хорошо.

Роста этиологически значимых микроорганизмов из отделяемого, взятого интраоперационно, не было. Курс препарата составил 10 дней. За время лечения еще один раз были жалобы на появившийся на фоне полного благополучия умеренный отек левого века, который купировался самостоятельно в течение суток.

Пациентка была выписана из стационара на 36-е сутки лечения. Состояние на момент выписки удовлетворительное. Сохранялся незначительный отек верхнего века слева. Глазная щель открывалась до 4–5 мм, глазное яблоко смещено книзу и наружу. Движения глазного яблока в пораженном глазу были в полном объеме. ДЗН левого глаза бледноватый в височной половине, артерии узкие, ход сосудов без особенностей. В заднем полюсе

– рассасывающееся субретинальное кровоизлияние. Слабовыраженный экзофтальм и лагофтальм слева. Парез отводящего нерва слева. Сохранялась диплопия при взгляде влево. Снижение зрения на левый глаз.

Для дальнейшей реабилитации и дообследования пациентка была направлена в детскую окружную больницу.

Учитывая тяжелое и нетипичное течение заболевания в совокупности с выделением такого достаточно редкого возбудителя, как *Rhodococcus equi*, интересным представляется обзор имеющейся в литературе информации по данному микроорганизму.

***Rhodococcus* spp. – клиническое значение, история вопроса**

Первое сообщение о выделении *Rhodococcus equi* (ранее *Corynebacterium equi*) при инфекциях появилось в 1923 году в Швеции. Микроорганизм был выделен из легочной ткани жеребят [1].

Первый случай заболевания человека родококком описан в литературе в 1967 году [2]. Пациентом был 29-летний мужчина с аутоиммунным гепатитом, который получал преднизолон и 6-меркаптопурин. Больной обратился в больницу с лихорадкой и клиникой абсцедирующей пневмонии. При анализе культуры, полученной из абсцесса легкого, получены плеоморфные грамположительные коккобактерии, идентифицированные как *Rhodococcus equi*. Пациент работал уборщиком в загоне для скота. Все симптомы заболевания были купированы после 8 недель непрерывного лечения эритромицином, но спустя 6 недель пациент вновь обратился за медицинской помощью в связи с образованием подкожного абсцесса. Абсцесс был вскрыт и из гнойного отделяемого выделен также *Rhodococcus equi*. В лечении вновь назначен эритромицин еще на 6 недель и больше рецидива инфекции не было.

Только 12 случаев инфекции, вызванной *Rhodococcus equi*, были зарегистрированы у людей в течение следующих 15 лет (до 1983 г.) [3]. Случаи заболеваний, вызванных *Rhodococcus equi*, заметно выросли с 1983 года и совпали с эпохой ВИЧ-инфекции, развития трансплантологии и химиотерапии.

Родококки присутствуют в почве на всех континентах, кроме Антарктики, распространены в пресной и морской воде [4]. Выделение из окружающей среды увеличивается в летние месяцы, при температуре воздуха от 18 °С до 29 °С, самое высокое содержание в воздухе – в сухие, ветреные дни [5]. Заражение может происходить при непосредственном вдыхании аэрозоля с микроорганизмом из почвы, при попадании на раневые повер-

хности, слизистые оболочки, при случайном заглатывании. Источником заражения могут служить домашние животные (лошади, свиньи, собаки), грызуны (мыши). Наибольшее количество родококков обнаружено в лошадином помете и в земле фермерских хозяйств (до 50–95% случаев) [6]. Однако, из всех описанных в литературе случаев заражения *Rhodococcus equi*, только треть пациентов в анамнезе имели контакт с животными. Рассматривается также как вариант возможного пути заражения родококками передача от человека к человеку, так как выявлены случаи бессимптомной колонизации этим микроорганизмом дыхательных путей у здоровых лиц [7]. Хотя вопрос по-прежнему спорный и открытый. Описаны несколько случаев и нозокомиальных инфекций, вызванных *Rhodococcus equi* (менингит и пневмония) [8]. Фоном для их развития послужила ВИЧ-инфекция.

Бактерии рода *Rhodococcus* принадлежат к актиномицетно-нокардиоформной линии эволюции прокариот и являются грамположительными внутриклеточными коккобациллами. Родококки – биохимически уникальные микроорганизмы. Синтезируемая ими ферментная система катализирует реакции биотрансформации практически всех классов органических соединений, они способны ассимилировать в качестве единственных источников углеродного питания даже газообразные углеводороды (пропан, н-бутан); способны расщеплять парацетамол, другие лекарственные препараты и некоторые наркотические вещества. Они – постоянные и доминирующие компоненты естественного биоценоза нефтяных загрязнений, в связи с чем определенные виды родококков используются в системе мониторинга углеводородного загрязнения биосферы и для очистки нефтезагрязненных территорий. Несмотря на то что биология алканотрофных родококков в последнее десятилетие находится в центре внимания исследователей, биологическое разнообразие этой группы микроорганизмов до сих пор охарактеризовано неполно. Не до конца выяснены механизмы адаптации родококков к изменяющимся условиям внешней среды, причины переключения с использования для питания углерода на другие субстраты, мало информации о механизмах вирулентности и патогенности для человека [9]. Среди представителей рода *Rhodococcus* инфекции у человека в подавляющем большинстве случаев вызывает единственный вид – *Rhodococcus equi*.

Патогенез

Большая часть информации о патогенезе инфекционного процесса, вызванного бактериями вида *R. equi*, получена при изучении изолятов, выделенных

от животных, реже от человека. Почти во всех случаях вирулентность *R. equi* была связана с продукцией поверхностного антигена, ответственного за цитотоксичность VarA, закодированного на плаزمиде. У VarA-положительных животных развивались самые тяжелые бронхопневмонии [10]. Но у людей только в 20–25% случаев заболеваний выделялись VarA-положительные *R. equi* [11, 12]. Патогенез инфекции в других случаях, вероятно, заключается в иных механизмах, чем VarA-продукция: например, в способности *R. equi* к внутриклеточному персистированию в макрофагах и препятствованию слияния фагосомы с лизосомой, а также с продукцией IL-4 и ФНО- α . Штаммы, стимулирующие продукцию IL-4, приводили к развитию крупных эозинофильных гранулем в ткани легкого [11, 13]. К важному фактору патогенности *R. equi* относят также продукцию мембраноповреждающего токсина. Он представляет собой фермент холестерол-оксидазу (choE), обладающий цитолитической активностью, в том числе и гемолитической [14]. Другие механизмы, вносящие вклад в развитие инфекционного процесса, в том числе у человека, продолжают изучаться.

Микробиология и диагностика

Классификация: тип *Actinobacteria*; класс *Actinobacteria*; порядок *Actinomycetales*; семейство *Nocardiaceae*; род *Rhodococcus* [15].

Впервые родококки описал Zopf в 1889 году как аэробные актиномицеты, сочетающие свойства нокардий и микобактерий.

Rhodococcus equi – грамположительные, неподвижные, частично кислотоустойчивые палочки, кокки (коккобациллы) или обильно разветвленный вегетативный мицелий. Характерно наличие плеоморфизма. Отличительная черта исследуемых штаммов – трехстадийный морфогенетический цикл развития (кокки – палочковидные, нитевидные или ветвящиеся клетки – кокки). Растут на простых питательных средах. Колонии обычно окрашены в нежно-розовый, желтый, светло-желтый, желтовато-коричневый, кремовый, оранжевый или красный цвет (встречаются и бесцветные варианты). Оптимальная температура для роста 30 °С, но возможен рост и в диапазоне от 10 °С до 40 °С. Колонии на среде, появляющиеся в среднем через 48 часов, круглые, чаще гладкие (могут быть и шероховатыми), полупрозрачные, блестящие или мукоидные. Характерный оранжево-розовый цвет может появиться только на 4–7-й день. На стандартных лабораторных средах при температуре 28 °С, рН 6,8–7,0 образуют колонии мягкой консистенции без воздушного мицелия с розовато-красным, пале-

во-телесным или интенсивно желтым недиффундирующим пигментом [9, 15, 16].

Может появляться синергетическая зона гемолиза, особенно в тех случаях, когда *R. equi* культивируется на агаре из крови овец и/или в присутствии других микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* и *Corynebacterium pseudotuberculosis*) [17].

Трехстадийный морфогенетический цикл развития зависит от условий роста и фазы цикла роста. *R. equi* растет в виде кокков на твердых средах при посеве из гнояного отделяемого, длинные палочки или короткие волокна с рудиментарными ветвлениями образует в жидких средах или при длительной инкубации. Морфогенетический цикл (в среднем 24 часа) начинается со стадии кокков или коротких палочек. Кокки могут перерасти в короткие палочки, образовывать нити с боковыми выростами и элементарным ветвлением, наиболее дифференцированные формы – сильно разветвленные гифы. Следующая генерация кокков или коротких палочек образуется в результате фрагментации палочек, нитей и гиф [9, 18].

Описанная морфологическая картина может изначально запутать и привести к ошибочному принятию родококка, выделенного из среды, за контаминацию дифтероидами, *Bacillus* spp. или *Micrococcus* spp.

Все родококки, выделенные из различных источников, образуют кислоту из глюкозы, фруктозы, глицерина и, как правило, маннозы, но не продуцируют ее из сорбозы, рамнозы, целлобиозы, дульцита и раффинозы. Они усваивают натриевые соли пировиноградной, fumarовой, уксусной, пропионовой и масляной кислот, но не усваивают натриевые соли щавелевой и винной кислот. Растут и образуют кислоты на арабинозе, галактозе, лактозе, мальтозе, сахарозе, инозите, а также усваивают натриевые соли α -кетоглутаровой, γ -аминомасляной, лимонной, молочной, фенилуксусной и янтарной кислот. Разложение тирозина и наличие уреазы являются видоспецифическими особенностями *Rhodococcus* spp. [9].

При гистологическом исследовании тканей могут быть весьма специфические маркеры поражения *Rhodococcus* spp. Помимо непосредственного выделения коккобацилл, наличия множественных микроабсцессов, эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации, в тканях могут обнаруживаться концентрические слоистые базофильные включения, называемые «тельцами Michaelis – Guttman». Это – поврежденные родококками макрофаги как следствие способности *Rhodococcus* spp. препятствовать слиянию фагосомы с лизосомой [19].

В нашем случае, в бактериологическую лабораторию было доставлено 2 образца отделяемого из гайморовых пазух (правой и левой), отделяемое из уха и ретробульбарного пространства левого глаза и носа. Через 48 часов на кровяном агаре во всех посевах появились колонии с красновато-коричневым пигментом, вокруг колоний наблюдалась зона гемолиза. При микроскопии в окраске по Граму были обнаружены кокки и единичные палочки. Проба с 3% КОН отрицательная, что позволило отнести культуру к грамположительной. Оксидазный тест отрицательный. В тиогликолевой кислоте наблюдался поверхностный рост, позволявший сделать вывод о том, что выделенная культура является аэробной. При посеве на скошенный агар МПА рост появился на 2-е сутки, на среде Клигlera также наблюдался рост с окислением глюкозы и лактозы до кислоты. Индол и сероводород не образовывали. При дальнейшей инкубации до 72 часов колонии на кровяном агаре из слизистых стали плоскими, суховатыми, начали терять пигмент (оранжево-розовые), при микроскопии преобладали грамположительные палочки. Через 96 часов все колонии стали плоскими, сухими и безпигментными. При микроскопии – единичные грамположительные палочки с бифуркацией, часть длинных палочек фрагментировалась на кокки. Пигментообразование усиливалось при культивировании на рабочем столе при комнатной температуре, рассеянном свете и доступе кислорода. Культивирование посевов при 37 °С в условиях повышенного содержания CO₂ сопровождалось ростом беспигментных колоний.

Для более точной диагностики *Rhodococcus* spp. в настоящее время обычно используются более современные методы – методы молекулярной диагностики и масс-спектрометрия. Дифференциация родококков по совокупности генетических, хемотаксономических и фенотипических признаков длительна, трудоемка, неприемлема в рутинных исследованиях. Число доступных диагностических тестов невелико и для рутинной практики часто приходится ограничиваться изучением морфологии и культуральных свойств [9, 18].

Клиническая картина заболевания

Перспективные наблюдательные исследования, описывающие течение заболеваний, вызванных *R. equi*, в виду особенностей возбудителя и крайней редкости, весьма затруднительны. Представления о клинической картине заболеваний основываются на анализе ретроспективных описаний случаев инфекций. Наиболее часто родококк поражает иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфекция, прием

иммуносупрессивных препаратов после трансплантации, при онкологических заболеваниях, после продолжительной болезни). На долю заболевших без иммунодефицита приходится не более 10–15% случаев [20].

Основным клиническим проявлением служит поражение легких (более 80% случаев) в виде пневмонии, формировании абсцессов легких, эмпиемы плевры, спонтанных пневмотораксов [21]. У пациентов с положительным ВИЧ-статусом проявление инфекции, вызванной родококком, может сочетаться с туберкулезом [22].

В обзоре данных из Тайваня описано выделение 13 изолятов *R. equi* от 7 пациентов за 3 года. Из них 3 пациента проходили лечение по поводу онкогематологических заболеваний, 1 пациент с ВИЧ-инфекцией, 1 пациент длительно получал ингаляционные кортикостероиды по поводу ХОБЛ, 1 пациент с сахарным диабетом и у 1 пациента бактериемия, вызванная *R. equi*, развилась как проявление нозокомиальной инфекции после геморрагического инсульта. Остальные 6 пациентов поровну поделили в качестве проявления инфекции бактериемии *R. equi* и вызванное им же поражение легких [23]. Летально закончился только один случай родококковой инфекции у пациента с фоновым онкогематологическим заболеванием.

***R. equi* у пациентов с ВИЧ-инфекцией.** Почти две трети из описанных в литературе случаев заболевших *R. equi* – это больные с ВИЧ-инфекцией. Особенно большое число инфекций, вызванных родококками, у этих пациентов зарегистрировано до начала эры высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Инфицированию подвергались пациенты с уровнем $CD4 < 100$ клеток/мл [24]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией поражение *R. equi* проявлялось бактериемией, разнообразными вариантами внелегочных очагов инфекции и одновременным сочетанием с другими оппортунистическими инфекциями, чего у пациентов без ВИЧ-инфекции не описано. Пять из 11 ВИЧ-инфицированных пациентов, описанных R.L. Harvey и соавт. [25], были одновременно поражены пневмоцистами, криптококками, кандидами, гистоплазмами и микобактериями. Летальность при *R. equi*-инфекции также выше среди ВИЧ-инфицированных пациентов (54,5%), чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (20%).

A. Donisi и соавт. [24] описали 12 ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекциями, вызванными *R. equi*, имевших среднее число $CD4 = 47$ клеток/мл (диапазон 2–164 клеток/мл). В 83% случаев у этих пациентов *R. equi* высеивался из крови (из них 58% пациентов умерли).

В последние годы уровень заболевания и смертности от родококковых инфекций среди ВИЧ-положительных лиц снизился. Вероятно, это связано с появлением и активным применением ВААРТ, а может быть и с привычной недооценкой клинического значения *R. equi*.

***R. equi* после трансплантации.** Всего около 10% описанных случаев инфекции *R. equi* приходится на пациентов после трансплантации органов и манифестируют их как поздние инфекционные осложнения после длительной иммуносупрессивной терапии [26–27]. В обзоре, посвященном инфекции *R. equi* у реципиентов донорских органов, установлено, что заражение происходит в среднем через 49 месяцев после трансплантации. У 11 из 12 пациентов проводилась пересадка внутренних органов и 1 пациенту – аллогенная трансплантация костного мозга. *R. equi* поражал в основном легочную ткань (инфильтраты, очаговые пневмонии и абсцессы легких). У пациентов с внелегочными проявлениями инфекции лидировали множественные абсцессы головного мозга, паравертебральные абсцессы, остеомиелиты и перикардиты. Впервые случай остеомиелита позвоночника, вызванного *R. equi*, описан в 1998 году в Германии у 39-летнего пациента после трансплантации печени. Поражением позвоночника процесс не ограничился, параллельно развилась абсцедирующая пневмония [28].

Уровень смертности ниже, чем у ВИЧ-инфицированных (20%), хотя требуется проведение еще более длительных курсов антибактериальной терапии.

***Rhodococcus* spp. у иммунокомпетентных пациентов.** Инфекции, вызванные *Rhodococcus equi*, у иммунокомпетентных лиц – крайне редкое событие. Всего, в литературе описано на настоящий момент около 20 случаев заболевших. Наиболее полный анализ этих случаев представлен I. Kedlaya et al. в обзоре 2001 года [29]. Легкие у иммунокомпетентных пациентов поражались в 42% случаев (в сравнении с 82% у лиц с иммунодефицитом). Смертность среди них была также значительно ниже и составила 10–11%. Но в этой группе описаны заболевания у детей ($1/3$ из заболевших): внутригрудная лимфоаденопатия, посттравматический эндофтальмит, артрит коленного сустава, лимфангит, менингит. Появление в этой группе детей связывают с более частой травматизацией и непосредственно более частым контактом с почвой.

В 2005 году описан случай развития абсцесса головного мозга у 43-летнего мужчины с хроническим гепатитом С, ранее злоупотреблявшего алкоголем, с предшествующей спленэктомией по поводу

травмы. Контакта с больными людьми, животными в анамнезе не было. Обратился в клинику по поводу высокой лихорадки. При КТ легких обнаружен абсцесс в верхней доле левого легкого, при МРТ головного мозга – 4 очага абсцедирования. Посев мокроты и содержимого абсцесса роста микроорганизмов не дал. При заборе крови на бактериологический посев в одной из порций получен рост микроорганизма, идентифицированного как *R. equi*. Чувствительность к антибиотикам определена была Е-тестами, и последующая в течение 8 недель санация привела к полному излечению [30].

В 2010 году из Японии пришло сообщение о случае эндокардита, вызванного *R. equi*, у 25-летнего мужчины с субарахноидальным кровоизлиянием на фоне патологии развития сосудов. Ситуация потребовала оперативного вмешательства на сердце и длительного курса антибиотикотерапии ванкомицином [31].

Последнее, наиболее полное, сообщение об инфекции, вызванной родококками, с последующим обзором литературы по *Rhodococcus* spp., появилось в апреле 2013 года из США. Сообщается о 73-летнем мужчине из Техаса, который обратился в госпиталь с жалобами на кашель с кровавистой мокротой, одышку, лихорадку, потерю веса на 9 кг за 1 месяц, проливной пот в ночное время. До поступления в госпиталь получал лечение амбулаторно по поводу пневмонии (препараты не указаны). Во время лечения отмечалось значимое улучшение самочувствия, но при прекращении антибиотикотерапии все симптомы рецидивировали через 3 дня. В анамнезе был длительный контакт с крупным рогатым скотом, овцами, лошадьми и собаками, но последние несколько лет прямого взаимодействия с ними не было. Выкуривает 1 пачку сигарет в день в течение последних 59 лет, употребление алкоголя отрицает. На КТ органов грудной клетки с контрастированием обнаружен участок инфильтрации с признаками распада 9,0×7,2×7,8 см в левой верхней доле. При посеве материала, полученного при бронхоскопии, отмечен рост лишь коагулазонегативных стафилококков и стрептококков группы *viridans*. Все тесты на пневмоцисты, грибы и микобактерии были отрицательные. Поскольку не исключался дебют злокачественного новообразования, под КТ-контролем выполнена биопсия легкого, получен некротический материал без злокачественных клеток. Пациенту начато лечение моксифлоксацином. При контрольной КТ органов грудной клетки через 1 месяц – рост образования с признаками распада. Так как сохранялась онконастороженность, пациенту была выполнена лобэктомия. Интраоперационный гистологиче-

ский анализ показал наличие некротическо-воспалительного детрита с обильной инфильтрацией грамположительными и грамотрицательными кокками. На «шоколадном» агаре получен рост нежно-розовых колоний, которые фенотипически соответствовали роду *Rhodococcus*. При окрашивании по Граму получены грамположительные коккобациллы, которые были также идентифицированы как *Rhodococcus* spp. Но возникли сомнения, что выделенный штамм является наиболее типичным их представителем – *Rhodococcus equi*. С помощью оптического картирования генома штамм был определен как *R. rhodochrous*, чувствительный к эритромицину, миноциклину и рифампицину. Пациенту были назначены меропенем, ванкомицин и рифампицин. Препараты чередовались, общая длительность антибактериальной терапии составила 6 недель. После выписки был рекомендован пероральный прием миноциклина. Очередное КТ органов грудной клетки через 3 месяца после лобэктомии показало отсутствие новых очагов поражения.

Таким образом, появились первые описания заболеваний у человека, вызываемых другими представителями родококков – *non-equi Rhodococcus* [32]. Но все случаи родококковой инфекции у человека объединяет нетипичное течение «типичных» нозологических форм, рецидивирующий характер заболевания, отсутствие эффекта при применении стандартных для определенного заболевания антибактериальных схем, необходимость длительного курса этиотропной терапии, повышение эффективности терапии и стабильное излечение при хирургическом удалении очага инфекции (по возможности).

Лечение

Принимая во внимание ограниченное число зарегистрированных случаев заболевания, весьма вариabельный географический разброс заболевших и разнообразные клинические проявления инфекции, обусловленной *Rhodococcus equi*, нет ничего удивительного в том, что стандартные схемы лечения для этой инфекции окончательно не определены.

Комбинированная антибактериальная терапия является основой лечения, при этом хирургический дренаж полостей, абсцессов и других локусов, где антибактериальные препараты находятся в низких концентрациях, весьма предпочтителен [17, 25].

Штаммы *Rhodococcus equi*, как правило, чувствительны *in vitro* к эритромицину, рифампицину, фторхинолонам, аминогликозидам, гликопептидам и карбапенемам. Восприимчивость к ко-тримоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу, линкоза-

мидам и цефалоспорином вариабельна [7, 20, 33]. В одном исследовании линезолид показал активность *in vitro* против всех 102 исследованных штаммов *R. equi* [34], но никаких сообщений об его успешном использовании *in vivo* пока не опубликовано.

В виде монотерапии хорошо себя зарекомендовали гликопептиды, рифампицин и имипенем. Многие авторы, учитывая особенности *Rhodococcus equi* (внутриклеточный возбудитель), добавляли в лечение препараты, действующие на внутриклеточные патогены (макролиды, тетрациклины и др.).

Пациентам с иммунодефицитом более предпочтительными оказались схемы, состоящие из двух препаратов: один из них или оба были представлены гликопептидами (ванкомицин), имипенемом, тетрациклинами (доксциклин) и макролидами (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Длительность внутривенного введения препаратов при стартовой терапии желательна не менее 2 недель (при общей длительности терапии – 2–8 недель) [8, 28, 30, 31, 35–37]. Проявляющие *in vitro* активность фторхинолоны *in vivo* пока демонстрируют субоптимальную эффективность [32], что может быть связано и с тем, что препарат

(моксифлоксацин) назначался в виде монотерапии и выносить эту группу за скобки пока еще рано.

Надо учитывать и географические особенности чувствительности разных штаммов *R. equi*. Так, все изоляты, выделенные в Италии, были чувствительны к ванкомицину [24], а штаммы, полученные в Тайване, почти в половине случаев были к нему резистентны, зато амикацин проявлял активность в 100% случаев [23].

Наблюдения показали, что пациентам с ВИЧ-инфекцией и получающим длительную иммуносупрессивную терапию после завершения курса парентеральных антибиотиков желательно назначить амбулаторно еще курс пероральных антибактериальных препаратов.

Таким образом, лечение инфекций, вызванных *R. equi*, процесс пока индивидуальный, основанный на анализе клинических случаев и нуждающийся в дальнейших наблюдениях и совершенствовании так же, как и процесс диагностики. Появление современных методов идентификации микроорганизмов и настороженность специалистов в отношении *Rhodococcus* spp., возможно, в будущем позволит более быстро и достоверно верифицировать данный патоген и успешно лечить вызванные им инфекции.

Литература

- Magnusson H. Spezifische infektiöse pneumonie beim fohlen: ein neuer eitererreger beim pferd [in German]. Arch Wiss Prakt Tierheilkd 1923; 50:22-38.
- Golub B., Falk G., Spink W.W. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of first human infection. Ann Intern Med 1967; 66:1174-7.
- Van Etta L.L., Filice G.A., Ferguson R.M., Gerding D.N. *Corynebacterium equi*: a review of 12 cases of human infection. Rev Infect Dis 1983; 5:1012-8.
- Prescott J.F. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. Clin Microbiol Rev 1991; 4:20-34.
- Cornish N., Washington J.A. *Rhodococcus equi* infections: clinical features and laboratory diagnosis. Curr Clin Top Infect Dis 1999; 19:198-215.
- Takai S., Ohbushi S., Koike K., Tsubaki S., Oishi H., Kamada M. Prevalence of virulent *Rhodococcus equi* in isolates from soil and feces of horses from horse-breeding farms with and without endemic infections. J Clin Microbiol 1991; 29:2887-9.
- Rasmussen T.T., Kirkeby L.P., Poulsen K., Reinholdt J., Kilian M. Resident aerobic microbiota of the adult human nasal cavity. APMIS 2000; 108:663-75.
- Scotton P.G., Tonon E., Giobbia M., Gallucci M., Rigoli R., Vaglia A. *Rhodococcus equi* nosocomial meningitis cured by levofloxacin and shunt removal. Clin Infect Dis 2000; 30:223-4.
- Ившина И.Б. Бактерии рода *Rhodococcus* (иммунодиагностика, детекция, биоразнообразие) Автореферат докт. дисс. Пермь; 1997 г.
- Giguere S., Hondalus M.K., Yager J.A., Darrah P., Mosser D.M., Prescott J.F. Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. Infect Immun 1999; 67:3548-57.
- Takai S., Sasaki Y., Ikeda T., Uchida Y., Tsubaki S., Sekizaki T. Virulence of *Rhodococcus equi* isolated from patients with and without AIDS. J Clin Microbiol 1994; 32:457-60.
- Takai S., Imai Y., Fukunaga N., et al. Identification of virulence associated antigens and plasmids in *Rhodococcus equi* from patients with AIDS. J Infect Dis 1995; 172:1306-11.
- Lührmann A., Mauder N., Sydor T., et al. Necrotic death of *Rhodococcus equi* - infected macrophages is regulated by virulence-associated plasmids. Infection and Immun 2004; 4:853-62.
- Navas J., González-Zorn B., Ladrón N., Garrido P., José A., Vázquez-Boland. Identification and mutagenesis by allelic exchange of *choe*, encoding a cholesterol oxidase from the intracellular pathogen *Rhodococcus equi*. J Bacteriol 2001; 8:4796-805.
- Бадиков В.Д., Беспалова Г.И. Аэробные (факультативно-анаэробные) грамположительные палочки. Классификация и номенклатура. Учебное пособие для врачей – СПб.: ART-Хпресс, 2009: С. 50-52.

16. Weinstock D.M., Brown A.E. *Rhodococcus equi*: An emerging pathogen. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1379-85.
17. Prescott J.F. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:20-34.
18. Бадиков В.Д., Беспалова Г.И. Аэробные (факультативно-анаэробные) грамположительные палочки. Морфологические и культуральные свойства. Учебное пособие для врачей - СПб.: ART-Xpress. - 2009. - с. 65-70.
19. Drancourt M., Bonnet E., Gallais H., et al. *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS. *J Infect* 1992; 24:123-31.
20. Kedlaya I., Ing M.B., Wong S.S. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32:39-46.
21. Egawa T., Hara H., Kawase I., et al. Human pulmonary infection with *Corynebacterium equi*. *Eur Respir J* 1990; 3:240-2.
22. Gray K.J., French N., Lugada E., Watera C., Gilks C.F. *Rhodococcus equi* and HIV-1 infection in Uganda. *J Infect* 2000; 41:227-31.
23. Po-Ren Hsueh, Chien-Ching Hung, Lee-Jeng Teng, et al. Report of invasive *Rhodococcus equi* infection in Taiwan, with an emphasis on the emergence of multidrug-resistant strains. *Clin Infect Dis* 1998; 27:370-5.
24. Donisi A., Suardi M.G., Casari S. et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:359-62.
25. Harvey R.L., Sunstrum J.C. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Infect Dis* 1991; 13:139-45.
26. Munoz P., Palomo J., Guembe P., Rodriguez-Creixems M., Gijon P., Bouza E. Lung nodular lesions in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplantation* 2000; 19:660-7.
27. La Rocca E., Gesu G., Caldara R., et al. Pulmonary infection caused by *Rhodococcus equi* in a kidney and pancreas transplant recipient: a case report. *Transplantation* 1998; 65:1524-5.
28. Fischer L., Sterneck M., Albrecht H., et al. Vertebral osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998; 26(3):749-52.
29. Kedlaya I., Michael B.I., Sammy S.W. *Rhodococcus equi* infections in immunocompetent hosts: case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):39-46.
30. Kamboj M., Kalra A., Kak V. *Rhodococcus equi* brain abscess in a patient without HIV. *J Clin Pathol* 2005; 58:423-25.
31. Matsushita H., Hanayama N., Hobo K., Kuba K., Takazawa A. Infectious endocarditis caused by *Rhodococcus equi*. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:957-59.
32. Stephanie N., Christopher S., Jun H., Clifford R., et al. Severe cavitary pneumonia caused by a non-equine *Rhodococcus* species in an immunocompetent patient. *Respir Care* 2013; 58(4):47-50.
33. Weingarten J.S., Huang D.Y., Jackman J.D. *Rhodococcus equi* pneumonia: an unusual early manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Chest* 1988; 94:195-6.
34. Bowersock T.L., Salmon S.A., Portis E.S., et al. MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1367-9.
35. Lasky J.A., Pulkingham N., Powers M.A., Durack D.T. *Rhodococcus equi* causing human pulmonary infection: review of 29 cases. *South Med J* 1991; 84:1217-20.
36. Verville T.D., Huycke M.M., Greenfield R.A., et al. *Rhodococcus equi* in humans: 12 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73:119-32.
37. Ferruzzi S., Mamprim F., Vailati F. *Rhodococcus equi* infection in non-HIV-infected patients: two case reports and review. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:12-8.