

УДК:616.37-004-053.2:616.24-008.6/1.87(575.1)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ И МИКРОБИОМ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УЗБЕКИСТАНЕ

Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Мусажанова Р.А., Узакова Ш.Б., Иномов Б.Н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Муковисцидоз билан касалланган болаларда нафас йўллари микробиомини ва касалликнинг учраш даражасини аниқлаш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари.

Пульмонология, эрта ёшдаги болалар патологияси ва гастроэнтерология бўлимида даволанган муковисцидоз билан касалланган 0 ойдан 14 ёшгача бўлган 120 бемор болалар кузатувга олинган. Бактериологик текшириш учун балгам, томоқдан суртма ва бронхоскопия ўтказилганда олинган бронхиал секрет текширилди.

Натижалар. Муковисцидоз билан касалланган болаларда бронх ўпка тизими томонидан кузатиладиган асосий клиник белгилар: йўтал, нафас қисилиши, хириллаш, холсизлик ва иштаҳанинг пасайиши. Касалхонага ётқизилгандан сўнг, беморларнинг умумий аҳволи кўпинча оғир деб ҳисобланган. Касалликнинг кучайишига олиб келадиган энг кенг тарқалган патогенлари *S. aureus* – 25,8%, *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa* – 20%.

Хулоса. Беморларда балгамни бактериологик текшириш натижасида *Pseudomonas aeruginosa* кўзгатувчиси энг кенг тарқалганлиги аниқланди. Бу касалликни кеч таъхислаш шароитида бронх ўпка тизими томонидан кузатиладиган симптомларни янада оғир кечишини кўрсатди.

Калит сўзлар: муковисцидоз, микробиом, терлатиш тести, иммунореактив трипсин.

В последние годы в мире все больше диагностируется наследственное заболевание муковисцидоз (cystic fibrosis) у детей с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное патогенным вариантом нуклеотидной последовательности (мутацией) гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... в мире ежегодно рождаются 45-50 тысяч детей с муковисцидозом, а число гетерозиготных носителей заболевания составляет десятки миллионов...» [3]. «... Первые симптомы появляются у 65% детей в возрасте до шести месяцев, 80% до одного года и 90% до двух лет ...» [5]. На сегодняшний день рост числа заболеваемости, недостаточная изученность патогенетических механизмов, особенности клинического течения, возникновение тяжелых осложнений муко-

SUMMARY

The aim of the study. To study the frequency of detection and microbiome of the respiratory tract in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. 120 patients with cystic fibrosis aged 0 months to 14 years who were hospitalized in the department of pulmonology, early childhood pathology and gastroenterology were under observation. The material for bacteriological examination was sputum, deep smears from the posterior wall of the pharynx, bronchial secretions during bronchoscopy.

Research results. In children with cystic fibrosis, the main clinical symptoms from the bronchopulmonary system were: cough, shortness of breath, oral wheezing, lethargy and loss of appetite. Upon admission to the hospital, the general condition of patients was most often regarded as severe. The most common pathogens of exacerbation of the disease were *S. aureus* – 25.8%, *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa* – 20%.

Conclusion. Bacteriological examination of the sputum of patients indicated a worse situation, in which intermittent colonization of *Ps. aegidiosa* was more common. This characterized a more severe course of the bronchopulmonary process in the conditions of late diagnosis of cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, microbiome, sweat test, immunoreactive trypsin.

висцидоза требуют проведения научных исследований по этой нозологии.

Распространенность МВ существенно меняется по странам, так лидером по количеству пациентов с МВ является США, где в 2017 г. было 29 887 больных; в ЕС на тот момент зарегистрировано 48204 пациента. Средний возраст больных МВ в ЕС составляет 20,8 лет, в США – 21,7 лет, а летальность от МВ – в 30,6 лет в среднем, в ЕС – 31,2 лет [1]. Встречаемость МВ колеблется в зависимости от расовой и географической принадлежности. Патология относится к числу заболеваний врожденного типа, но при этом стоит отметить наличие повышения развития МВ на 40% за последние десять лет у лиц во взрослом возрасте [8].

Длительное время считалось, что слизистые оболочки дыхательных путей являются стерильными. Однако многочисленные исследования опровергают эту точку зрения. Конечно, биоценоз легких нельзя

сравнить по многообразию с микрофлорой кишечника, однако дыхательные пути являются экологической нишей для большого количества микроорганизмов.

Для пациентов с муковисцидозом контроль состояния микроорганизмов дыхательных путей важен для сохранения функции легких.

Продолжительность жизни этих пациентов в значительной степени зависит от сохранения функции дыхания, которая серьезно нарушается из-за нарушений мукоцилиарного клиренса. Это приводит к развитию тяжелых хронических инфекций дыхательных путей с раннего возраста и усилению дыхательной недостаточности [9].

Одной из особенностей патогенетических изменений в бронхолегочной системе при муковисцидозе является развитие хронической колонизации. Тяжесть состояния в данном случае в основном связана с наличием бактериальной инфекции в бронхиальном секрете, что требует постоянного мониторинга микробного состава и использования АБТ на протяжении всей жизни [7,10,11]. В начале жизни у детей наблюдается колонизация бронхолегочной системы грамположительными кокками, однако в дальнейшем преобладают грамотрицательные неферментирующие бактерии, что способствует развитию тяжелых форм инфекции [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты выявляемости и микробиом дыхательного тракта у детей с кистозным фиброзом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели комплексное обследование 120 детей в возрасте от рождения до 14 лет, госпитализированных в отделения пульмонологии, патологии раннего возраста и гастроэнтерологии. У 15 из них диагноз муковисцидоза был подтвержден с помощью всестороннего клинического обследования. Верификация диагноза муковисцидоза осуществлялась на основе тщательного анализа жалоб, семейного анамнеза (наличие случаев муковисцидоза у родственников), клинической симптоматики, положительного результата неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин, проведения потовой пробы и обязательного рентгенологического исследования. Анализ общего состояния организма также проводился по данным консультаций смежных специалистов. Диагноз МВ был подтвержден с помощью потовой пробы на аппарате MACRODUCT США VESCOR-3700.

Нозологический диагноз муковисцидоза у наблюдаемых детей устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Материалом для бактериологического исследования служили мокрота, мазки с задней стенки глотки и бронхиальный секрет, полученный при бронхоскопии. Анализировались только результаты посевов с клинически значимым титром микроорганизмов (свыше 10^6 КОЕ).

Определение чувствительности/резистентности бактерий к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов. Бактериологические исследования выполнялись каждые 3 месяца при плановых госпитализациях.

Диско-диффузионный метод заключается в нанесении на поверхность агара в чашке Петри бактериальной суспензии определенной плотности (обычно 0,5 по стандарту мутности McFarland). Затем на агар помещают диски с известными концентрациями антибиотиков. После инкубации в течение ночи при 35-37°C оценивают диаметр зон подавления роста вокруг дисков, измеряемый в миллиметрах, что позволяет определить чувствительность/резистентность штамма.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование у наблюдаемых больных муковисцидозом. Для оценки распространенности муковисцидоза среди детского населения нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, получавших лечение в отделениях пульмонологии и гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в период с 2019 по 2023 год. За указанный период в стационаре было пролечено 11956 детей в возрасте от 0 до 18 лет с патологией органов дыхания. Из них диагноз муковисцидоз был установлен у 274 пациентов, что составило 2,3% от общего числа госпитализированных. При этом у 82,5% детей наблюдалась смешанная форма заболевания, а у 17,5% - легочная форма. Каждый ребенок с муковисцидозом повторно госпитализировался от 5 до 8 раз в год.

В течение 2019-2023 гг. отмечалась положительная тенденция к увеличению доли своевременно диагностированных случаев муковисцидоза в возрасте до 1 года и снижению количества гиподиагностики данной патологии (рис. 1).

Анализ данных по выявляемости муковисцидоза в Узбекистане продемонстрировал, что средний возраст диагностики этого заболевания значительно варьировал и в среднем составлял около 6,4 лет.

Необходимо отметить, что в Узбекистане отсутствует общенациональная программа неонатального скрининга на муковисцидоз, в результате чего часть новорожденных детей с данной патологией остается невыявленной на ранних этапах развития. Внедрение массового скрининга новорожденных на муковисцидоз позволило бы существенно сократить возраст установления диагноза и своевременно начать необходимое лечение, что могло бы благоприятно сказаться на прогнозе и качестве жизни пациентов.



Рис. 1. Динамика МВ по годам.

В связи с улучшением качества диагностики МВ в Узбекистане, отмечается своевременное определение больных. В Узбекистане зарегистрировано 274

больных с муковисцидозом и наибольшее число приходится на долю города Ташкента и Ташкентскую область (рис. 2).

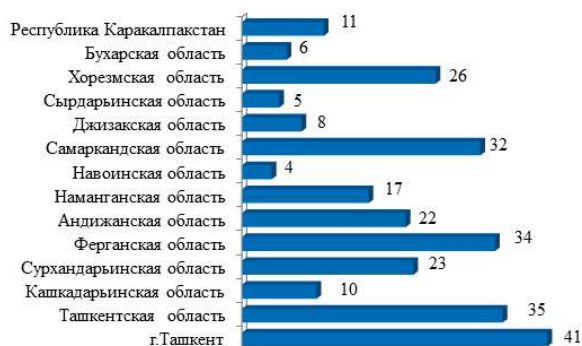


Рис. 2. Количество зарегистрированных детей с МВ в Узбекистане.

Проспективное углубленное исследование было проведено у 120 пациентов с муковисцидозом смешанной формы в возрасте от 0 месяцев до 14 лет. Из общего числа больных 65 (54,17%) составили мальчики, 55 (45,83%) - девочки. У 15 детей диагноз муковисцидоза был подтвержден клиническим обследованием и положительным результатом теста на определение иммунореактивного трипсина.

Своевременность госпитализации и начала лечения оказывает существенное влияние на тяжесть течения и исходы муковисцидоза. Наблюдаемые па-

циенты поступали в стационар на различных сроках от начала обострения. Так, 16 (13,33%) детей были госпитализированы на 3-5 сутки, 40 (33,33%) - на 5-7 сутки, а 64 (53,33%) больных поступили спустя 8 и более дней после безуспешного лечения на дому. Тяжесть общего состояния определялась выраженностью клинических проявлений или осложнений.

На момент поступления общее состояние оценивалось как крайне тяжелое у 24 (20,0%) детей, тяжелое - у 64 (53,33%) и средней тяжести - у 32 (26,67%) пациентов (рис. 3).

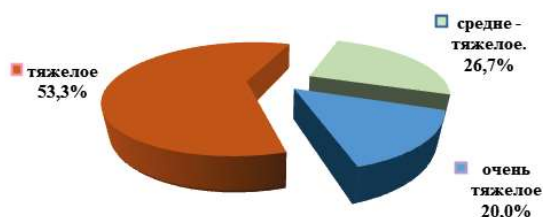


Рис. 3. Степень тяжести больных МВ при поступлении в стационар.

У детей с муковисцидозом одними из первых симптомов заболевания, проявлявшихся уже с месячного возраста, были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Мекониальный илеус наблюдался у 2 (1,67%) детей, в остальных случаях родители беспокоили частый жирный стул и недостаточная прибавка массы тела. Респираторные проявления появлялись несколько позже, примерно в 3 месяца жизни, и характеризовались постоянным кашлем.

Диагноз муковисцидоза у большинства детей был установлен на первом году жизни на основании

положительных результатов потового теста и характерной клинической картины. При исследовании содержания хлоридов в поте положительные результаты были получены у 104 (86,67%) больных, при этом минимальное значение составило 85 ммоль/л, а максимальное - 147,0 ммоль/л. Среднее содержание хлоридов пота у пациентов с муковисцидозом было $115,23 \pm 1,25$ ммоль/л. Исследование уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ), который при значениях выше 70 нг/мл считается положительным и указывает на риск муковисцидоза, проводилось селективно

в Республиканском скрининговом центре 62 из 120 пациентов с подозрением на данное заболевание, поскольку в Узбекистане отсутствует программа массового неонатального скрининга. Бронхолегочные изменения играют решающую роль в клинической картине муковисцидоза и в 90% случаев определяют течение и прогноз заболевания. Это связано с развитием мукоцилиарной недостаточности и нарушением функции реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Вследствие этого вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях, преимущественно в мелких бронхах и бронхиолах, формируется мукостаз, к которому присоединяется бактериальная флора, инициирующая воспалительный процесс. Этиология

респираторных проявлений при муковисцидозе связана с колонизацией микроорганизмами верхних и нижних дыхательных путей.

По результатам бактериологического исследования мазков из зева у обследованных пациентов с муковисцидозом (рис. 3) по сравнению с группой контроля были выявлены следующие возбудители в диагностически значимых титрах: *Staphylococcus aureus* - в 25,83% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* - 20,0%, *Klebsiella pneumoniae* - 11,67%, *Enterococcus* spp. - 4,17%, *Staphylococcus epidermidis* - 13,33%, ассоциация *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* - 20,0%, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* - 2,5%, *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* - 2,5%.

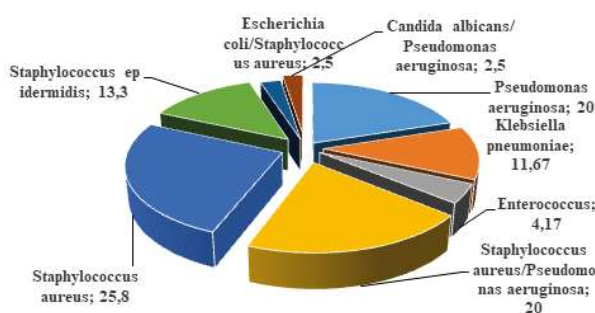


Рис. 4. Бактериологическое исследование бронхиального секрета у больных МВ.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что основными возбудителями при муковисцидозе являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно литературным источникам, *Pseudomonas aeruginosa* имеет большее значение по сравнению со *Staphylococcus aureus* с точки зрения прогрессирования бронхолегочного процесса, поскольку ее колонизация ассоциирована с более выраженным поражением легких у детей. Выявление определенного спектра микрофлоры диктует необходимость применения различных групп антибактериальных препаратов с учетом антибиотикорезистентности выделенных штаммов, которая характеризуется значительной вариабельностью.

При изучении антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов у больных муковисцидозом

было установлено (таблица 1), что *Staphylococcus aureus* в 100% случаев сохраняла чувствительность к цефоперазону и карбапенемам, в 80% - к цефепиму и макролидам, в 60% - к амоксицилину, цефотаксиму, амикацину, и только в 20% случаев - к амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой.

Как видно из анализов *Staphylococcus aureus* абсолютно чувствителен к цефоперазону, карбапенемам, в связи с этим они могут быть рекомендованы для эмпирической антибиотикотерапии у детей с МВ.

При оценке антибиотикочувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (таблица 2) был выявлен высокий уровень чувствительности к гентамицину в 80% случаев, к амикацину и карбапенемам - в 60%, и только в 20% случаев - к цефтазидиму.

Таблица 1

Профиль чувствительности *Staphylococcus aureus* к antimicrobial средствам у детей с муковисцидозом.

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов (%)	Количество резистентных штаммов (%)
Амоксициллин	60%	
Цефотаксим	60%	
Цефепим	80%	
Цефоперазон	100%	
Карбапенемы	100%	
Макролиды	80%	20%
Амикацин	60%	
Гентамицин		20%

Результаты изучения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* позволили рекомендовать гентамицин, амикацин и карбапенемы в качестве препаратов

для эмпирической антибактериальной терапии при муковисцидозе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой частоте резистентности выделенных микроорганизмов к ряду широко используемых антибиотиков. Стафилококк был чувствителен к цефоперазону в 100% случаев, в то время как псевдомонада сохраняла чувствительность к гентамицину в 80% наблюдений. Учет этих данных при назначении лечения позволяет предупредить контаминацию антибиотикорезистентными штаммами.

Неблагоприятное течение заболевания отмечалось у детей с выделением *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты бактериологического исследования мокроты свидетельствовали о худшей ситуации, характеризующейся более частой интермиттирующей колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* ($p < 0,05$, метод углового преобразования Фишера). Это указывало на более тяжелое течение бронхолегочного процесса в условиях поздней диагностики муковисцидоза.

Таблица 2

Профиль чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным средствам у детей с муковисцидозом

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов (%)	Количество резистентных штаммов (%)
Гентамицин	80%	
Амикацин	60%	
Карбопенем	60%	
Цефтазидим	20%	20%
В-лактамы		20%
Цефтриаксон		20%
Макролиды		40%

ВЫВОДЫ

1. Среди детей с бронхолегочной патологией (11956 случаев) муковисцидоз был диагностирован у 2,3% (274) пациентов. У 82,5% детей с муковисцидозом была выявлена смешанная форма заболевания, а у 17,5% - легочная форма.

2. При анализе этиологической структуры у детей с муковисцидозом наиболее часто в диагностически значимых титрах выделялись следующие возбудители: *Staphylococcus aureus* - в 25,8% случаев, *Klebsiella pneumoniae* - 11,37%, *Enterococcus spp.* - 4,5%, *Staphylococcus epidermidis* - 13,3%, ассоциация *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* - 20,4%, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* - 2,5%, *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* - 2,5%. Данный спектр возбудителей необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Капранов Н.И. /Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019.-68с.
2. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. -2009. -Том 7. -№1-2. -С.35-40.
3. Качиян М.М. Клинико-генетическая характеристика детей и подростков с муковисцидозом в Краснодарском крае и оценка роли стафилококковой инфекции при муковисцидозе 2021.-140с.
4. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова

- А.Ю., Амелина Е.Л., Черняка А.В., Каширская Н.Ю. Регистр больных муковисцидозом в РФ. // М.: «Медпрактика-М», 2017. С. 70.
5. Симонова О.И. и др., Муковисцидоз: руководство для врачей Москва: Педиатр, 2018. - 84 с.
6. Скударнов Е.В., Дорохов Н.А., Малюга О.М., Сероклинов В.М. «Социальные и генетические аспекты внебольничных пневмоний у детей» // Педиатрический вестник Южного Урала. –2017.– №1.– С.67-70.
7. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю. и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(4):340–351.
8. Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Исакова Н.В., Сердобольская Ю.В. Кистозный фиброз (муковисцидоз) // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. С. 236-247.
9. Caverly L.J., LiPuma J.J. /Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. // Expert Review of Respiratory Medicine. 2018;12 (10): 857-865.
10. Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Development of Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor: Highly Effective CFTR Modulation for the Majority of People with Cystic Fibrosis // Expert Rev Respir Med. 2021;15(6):723–735.
11. Paterson S.L., Barry P.J., Horsley A.R. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis // Expert Rev Respir Med. 2020;14(1):15–30.