

МИКРОБИОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Сайфутдинов З.А.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
г.Ташкент

ХУЛОСА

Сўнги 40 йил давомида муковисцидоз билан касалланган одамларнинг омон қолиши даражаси узлуксиз яхшиланаётган бўлса-да, бу беморлар популяциясида қайталанувчи ўпка инфекциялари туфайли юзага келган нафас етишимовчилиги ўлимнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда. *Pseudomonas aeruginosa*, метициллинга чидамли *Staphylococcus aureus* ва *Burkholderia cerasia* комплекси турлари каби баъзи патогенлар ёмонроқ клиник натижалар, жумладан ўпка функцияциясининг тезлашган пасайиши ва ўлим даражасининг ошиши билан боғлиқ бўлиб қолмоқда. Бундан ташқари, анаэроблар, вируслар ва замбуруғлар каби бошқа организмлар касалликнинг ривожланишига потенциал ҳисса қўшувчилар сифатида тобора кўпроқ эътироф этилмоқда. Кўлтурага боғлиқ бўлмаган молекуляр усуллар, шунингдек, ташҳис қўйиши ва микроорганизмларнинг МВ нафас йўлларидаги ўзаро таъсирини ўрганиш учун ишлатилмоқда. МВ нафас йўллари инфекцияларининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, ушбу инфекцияларнинг эпидемиологияси, клиник кечиши ва даволаш усулларини тушунишни тарғиб қилиши бўйича доимий ташаббуслар зарур.

Калит сўзлар: муковисцидоз, микробиология, бактерия, замбуруғлар, вируслар, микробиом.

Муковисцидоз, также известный как кистозный фиброз (КФ), представляет собой наследственную и потенциально смертельную патологию. Заболевание обусловлено мутациями гена CFTR (регулятора трансмембранной проводимости), расположенного на 7-й хромосоме. Этот ген кодирует одноимённый белок-канал CFTR, который обеспечивает транспорт хлорид-ионов – отрицательно заряжённых анионов – через клеточные мембраны организма [1].

Белок CFTR функционирует во множестве органов: в дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, печени, поджелудочной железе и мужской репродуктивной системе. Наиболее критичные нарушения возникают в дыхательных путях, где сбой работы канала приводит к формированию чрезмерно вязкой и густой слизи. Такая слизь не удаляется стандартными механизмами мукоцилиарного клиренса, что инициирует хроническое воспаление, а затем – его неконтролируемое усиление [2].

Постепенно в дыхательных путях накапливаются воспалительные медиаторы, цитокины и продукты

SUMMARY

Despite significant improvements in survival among individuals with cystic fibrosis (CF) over the past four decades, secondary respiratory failure resulting from recurrent pulmonary infections remains the leading cause of mortality in this population. Pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and members of the *Burkholderia cerasia* complex are consistently linked to adverse clinical outcomes, including accelerated decline in lung function and increased mortality. Moreover, emerging evidence highlights the role of other microorganisms – anaerobes, viruses, and fungi – in disease progression. Advances in culture-independent molecular techniques are facilitating a deeper understanding of microbial dynamics within CF airways. Considering the critical impact of infections on CF morbidity and mortality, continued research is essential to elucidate the epidemiology, clinical course, and therapeutic strategies for these infections.

Keywords: cystic fibrosis, microbiology, bacteria, fungi, viruses, microbiome.

секреции, что вызывает повреждение лёгочной ткани и образование бронхоэктазов. На фоне этого дыхательные инфекции становятся частыми, приводят к непрерывному ухудшению функции лёгких [3] и нередко завершаются развитием дыхательной недостаточности – основного фактора смертности при КФ [4].

Пациенты с муковисцидозом сталкиваются с повторяющимися инфекциями всю жизнь, причём спектр выявляемых микроорганизмов меняется в зависимости от возраста [5]. У детей младшего возраста наиболее распространён *Staphylococcus aureus*, тогда как у подростков и взрослых чаще встречаются *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и представители комплекса *Burkholderia cerasia* (Bcc). Хотя эти бактерии традиционно считаются ведущими патогенами при КФ, сегодня всё больше данных подчеркивает значимость грибковых, вирусных и микобактериальных возбудителей.

Основная цель данного обзора – систематизировать сведения об эпидемиологии и механизмах патогенеза наиболее распространённых бактерий, грибов и вирусов, инфицирующих дыхательные пути пациентов с КФ. Тема микобактериальных инфекций подробно рассматривается в отдельной работе Dr. Ричардса и Оливье [6].

Staphylococcus aureus является одним из первых бактерий, которые начинают выявляться в дыхательных путях детей, страдающих муковисцидозом. В Соединённых Штатах он остаётся наиболее распространённым патогеном у детей с КФ и достигает максимальной распространённости в возрасте от 11 до 17 лет, когда его присутствие фиксируется у до 80% пациентов этой возрастной группы [6].

Этот микроорганизм представляет собой грамположительный кокк, обычно растущий в аэробных условиях, но способный к существованию и как факультативный анаэроб [7]. В норме *S. aureus* относится к числу типичных комменсалов и нередко обнаруживается в передних отделах носа и кожных складках человека. Одним из наиболее значимых факторов его вирулентности считается лейкоцитолизический токсин Пантон-Валентин (PVL), который ассоциируется с развитием тяжёлых некротизирующих поражений лёгочной ткани [8].

Устойчивость бактерии к лечению и её способность вызывать хроническое течение инфекции усиливаются благодаря образованию биоплёнок и появлению мелких вариантов колоний. Несмотря на то, что роль метициллин-чувствительных штаммов (MSSA) в прогрессировании заболевания иногда ставится под сомнение, показано, что сочетанное инфицирование, например с *Pseudomonas aeruginosa*, способно усиливать воспаление и приводить к более выраженному снижению функции лёгких [9].

Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) чаще наблюдается у подростков и молодых взрослых пациентов с муковисцидозом. Его устойчивость объясняется присутствием изменённого пенициллин-связывающего белка, кодируемого геном *mecA*, находящимся в составе стафилококковой кассетной хромосомы SCC_{mec}. В настоящее время описано не менее 12 различных типов SCC_{mec}, и особенности их распространения определяют эпидемиологические различия между штаммами. Госпитально-ассоциированные варианты MRSA, как правило, включают элементы типов I, II и III, тогда как сообщественно-ассоциированные штаммы несут обычно тип IV или V.

Кроме классической *mecA*-положительной резистентности, у пациентов с КФ встречаются и так называемые *mecA*-негативные MRSA, также известные как BORSA. Их устойчивость к β-лактамам антибиотикам возникает по иным механизмам, среди которых чаще всего выделяют повышенную продукцию β-лактамазы, изменения в структуре клеточной стенки и ряд плазмид-опосредованных процессов.

Наличие MRSA у пациентов с муковисцидозом связывается с более тяжёлыми клиническими исходами, включая ускоренное ухудшение дыхательной функции, более частые госпитализации и снижение продолжительности жизни. Исследование Рена и соавт. показало, что показатели лёгочной функции у больных с MRSA-положительным статусом существенно хуже по сравнению с пациентами, у которых преобладали культуры MSSA. Кроме того, такие пациенты регулярно нуждаются в большем объёме антибактериальной терапии – пероральной, ингаляционной и внутривенной.

Дополнительные данные, представленные Дасенбруком и его коллегами, демонстрируют, что у детей и молодых взрослых в возрасте от 8 до 21 года скорость снижения FEV1 у MRSA-положительных пациентов составляет 2,06% в год, тогда как у MRSA-отрицательных – 1,44% в год. Разница в 0,62% в год (95% ДИ: 0.70–0.54; $p = 0.001$) подтверждает, что метициллинорезистентные штаммы оказывают выраженное негативное влияние на течение заболевания [10, 11, 12].

В заключение следует отметить, что хотя и MSSA, и MRSA часто встречаются в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом, именно MRSA в наибольшей степени ассоциирован с неблагоприятными клиническими последствиями и ухудшением течения заболевания.

Pseudomonas aeruginosa представляет собой один из ключевых грамотрицательных патогенов у больных КФ. Этот микроорганизм является нелактозным ферментёром и широко распространён в пресноводных источниках, при этом его оптимальная температура роста составляет 42°C. *P. aeruginosa* обладает набором факторов вирулентности, которые обеспечивают успешное колонизирование дыхательных путей. К ним относятся жгутики, придающие бактерии подвижность, и пили, участвующие в прикреплении к эпителиальным клеткам. Существенную роль играют и экзополисахариды – альгинат, Рел и Psl, которые необходимы для формирования зрелой биоплёнки и поддержания её структуры. Основной рост бактерии происходит в аэробных условиях, но при этом она способна выживать и в анаэробной среде. Важно, что *P. aeruginosa* изначально обладает устойчивостью к ряду β-лактамов антибиотиков и может приобретать дополнительную антимикробную резистентность как путём хромосомных мутаций, так и благодаря горизонтальному переносу генов [13–14].

Первичное инфицирование *P. aeruginosa*, как правило, происходит из окружающей среды. После заселения дыхательных путей пациентов с муковисцидозом бактерия проходит ряд адаптивных изменений, которые повышают её способность к длительной персистенции. Среди таких изменений отмечается снижение подвижности вследствие уменьшения экспрессии жгутиков, а также подавление других факторов вирулентности. В то же время бактерия начинает

гиперпродукцию экзополисахаридов, главным образом альгината, что приводит к формированию характерного мукоидного фенотипа.

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* у пациентов с КФ часто изначально имеет моноклональную природу, но со временем в пределах одной клональной линии возникают многочисленные адаптированные варианты. Длительная персистенция этого патогена связана с ускоренным снижением функции лёгких и увеличением риска преждевременной смертности. Именно поэтому первичная и повторно выявленная *P. aeruginosa* подлежат максимально агрессивному лечению, направленному на полную эрадикацию микроорганизма. Тем не менее терапия не всегда приводит к устранению инфекции, и неудача эрадикации остаётся важной проблемой. Одним из наиболее значимых факторов риска является наличие мукоидного фенотипа изолята, поскольку такой вариант значительно сложнее поддаётся антибактериальному воздействию [15-16].

Комплекс *Burkholderia cepacia* (Bcc) объединяет более двадцати видов неферментирующих грамотрицательных бацилл, которые могут проникать в организм как из природных источников, так и передаваться от человека к человеку. Представители рода *Burkholderia* выращиваются в аэробных условиях и широко распространены в окружающей среде, особенно в почве, а также в горшечных растениях, что делает их потенциальным источником инфицирования. Эти микроорганизмы считаются высоковирулентными из-за наличия ряда факторов, обеспечивающих успешное колонизирование и повреждение тканей хозяина. Среди таких факторов выделяют пили, способствующие прочному прикреплению к эпителиальным клеткам дыхательных путей, а также внеклеточные протеазы, которые приводят к разрушению тканей и усиливают воспалительный процесс. Важную роль играют и кворум-чувствительные гены, регулирующие поведение бактериальной популяции и облегчающие формирование устойчивой биоплёнки. Дополнительный вклад в инфекционный процесс вносит система секреции III типа, благодаря которой бактерии могут активно вторгаться в клетки хозяина, что усиливает их патогенный потенциал.

Как упоминалось ранее, виды Bcc внутренне устойчивы к нескольким различным антимикробным классам, включая аминогликозиды из-за экзфлюкс-насосов и β-лактамы через индуцируемые хромосомно-кодированные β-лактамы [17, 18].

Stenotrophomonas maltophilia. Виды *Stenotrophomonas* являются грамотрицательными палочками и облигатными аэробами. Они являются неферментирующими, оксидазно-отрицательными организмами, которые можно найти в источниках воды в окружающей среде. Хотя существует четыре вида стенотрофомонов, *S. maltophilia* является наиболее распространённым, идентифицированным у хозяев человека. К факторам вирулентности стенотрофо-

зной мальтофилии относятся экстрацеллюлярные ферменты (такие как щелочные серинопротеазы), наружные мембранные липополисахариды и способность образовывать биопленки. Антимикробная резистентность может возникать из-за наличия мультипрепаратных вытяжных насосов, β-лактамаз, аминогликозид-модифицирующих ферментов и сниженной проницаемости наружных мембран [19, 20].

Achromobacter. *Achromobacter* представляют собой грамотрицательные, оксидазо- и каталазоположительные, неспособные к спорообразованию палочки. На сегодняшний день в составе рода *Achromobacter* описано около 23 видов. Эти микроорганизмы обычно растут в условиях аэробного неферментативного метаболизма при температуре от 25 до 37°C, что соответствует их оптимальному диапазону. Природной средой обитания *Achromobacter* служат почва и водные источники, где они встречаются достаточно часто.

Благодаря наличию жгутиков представители *Achromobacter* обладают выраженной подвижностью и способны взаимодействовать с такими структурными компонентами тканей, как муцин, фибронектин и коллаген. Эти свойства помогают бактерии прикрепляться к слизистой дыхательных путей и инициировать инвазию. Существенную роль в их патогенности играет способность к формированию биоплёнок, что способствует устойчивому колонизированию дыхательных путей пациентов. Кроме того, *Achromobacter* демонстрируют выраженную внутреннюю устойчивость к множеству классов антимикробных препаратов, что обеспечивается активной экспрессией вытяжных насосов, продукцией β-лактамаз и ферментов, модифицирующих аминогликозиды.

Анаэробные микроорганизмы представляют собой широкую группу как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, которым для жизнедеятельности требуется минимальное количество кислорода или его полное отсутствие. Эти микробы являются естественными обитателями различных слизистых поверхностей организма человека – они обнаруживаются в верхних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте и женской репродуктивной системе. В клинической практике анаэробы нередко ассоциируются с тяжёлыми гнойными воспалительными процессами, включая инфекции мозга, околоносовых пазух, лёгких, печени и сосудов. Вирулентность патогенных анаэробов обусловлена несколькими ключевыми факторами, среди которых выделяют капсульные полисахариды, гемолизины, различные протеазы и липополисахариды, играющие важную роль в повреждении тканей и развитии воспаления [21,22].

В связи с техническими трудностями выделения и идентификации анаэробов культурально-зависимыми методами, распространённость анаэробных инфекций у больных МФ хорошо не известна. Некоторые из основных анаэробных бак-

терий, обнаруженных в дыхательных путях МФ, включают *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* и *Actinomyces*. Однако роль анаэробов в заболевании МФ легких остается спорной. В последние годы в исследованиях описана связь между обнаружением анаэробов и снижением клинического ответа на системные антимикробные препараты с ухудшением функции легких. Исследование анаэробов при муковисцидозе осложняется тем, что во время забора материала нижние дыхательные пути могут загрязняться ротоглоточной флорой, хотя в последние годы появились работы, пытающиеся решить эту проблему. Показано, что анаэробы способны взаимодействовать с другими микроорганизмами дыхательных путей CF, усиливая вирулентность *P. aeruginosa* и передавая ей устойчивость к β -лактамам широкого спектра действия, например, *P. aeruginosa* [23,24]. Вместе с этим в литературе описана и потенциально полезная роль анаэробов – такие данные получают как культурально-зависимыми, так и культурально-независимыми методами. У пациентов, которые получают антимикробную терапию, нередко наблюдается уменьшение относительного количества анаэробной флоры, сопровождающееся усилением воспаления и снижением функции легких. Поэтому снижение микробного разнообразия, особенно в отношении анаэробов, возможно, играет роль в прогрессировании легочного заболевания при CF [25,26].

Роль вирусных инфекций в поражении дыхательных путей при МВ стала гораздо более очевидной благодаря развитию молекулярных методов, прежде всего ПЦР. Эти тесты позволяют быстро, чувствительно и относительно недорого выявлять вирусы, тогда как прежние методы – вирусная культура и серология – были затратными, трудоемкими и менее чувствительными. По данным исследований, распространенность вирусных инфекций при обострениях заболевания легких у пациентов с МВ колеблется от 13% до 60% [27,28], хотя эти показатели могут быть занижены из-за редкого использования вирусных мазков и ограниченного набора вирусов, включенных в анализ. Наиболее часто выявляются РСВ, риновирус человека, вирусы гриппа А и В, а также вирус парагриппа; помимо них описаны метапневмовирус человека, пикорнавирусы, коронавирусы и коксаки/эховирус [29].

Грибковые инфекции. Несколько различных дрожжей и нитевидных грибов можно обнаружить в секрете дыхательных путей пациентов с МФ. Непосредственное микроскопическое исследование образцов с использованием грибковых красителей может выявить дрожжевые клетки, псевдогифы или гифы, и несколько сред могут быть использованы для улучшения восстановления грибов из клинических образцов. Рост грибов может занимать до 4 недель в зависимости от вида. Идентификация грибковых изолятов выполняется с использованием микроско-

пии, биохимических тестов, анализа последовательности ДНК или масс-спектрометрии MALDI-TOF. Наиболее распространенными нитевидными грибами, обнаруживаемыми в дыхательных путях при CF, являются представители рода *Aspergillus*, частота выявления которых может достигать 78%. В большинстве случаев присутствие *Aspergillus* у пациентов с CF представляет собой бессимптомную колонизацию, однако у части пациентов развивается аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБПА). Для АБПА характерны астматические симптомы, положительная кожная проба на *Aspergillus* и повышенный уровень сывороточного IgE. Эпизоды АБПА могут приводить к снижению функции легких и обычно требуют терапии системными глюкокортикостероидами.

Помимо этого, *Aspergillus* способен вызывать и бронхит, сопровождающийся выраженным воспалением дыхательных путей. В исследовании более чем 200 детей с МВ показано, что хроническая инфекция *Aspergillus fumigatus* является независимым фактором риска обострений, требующих внутривенной антибактериальной терапии. Хотя у пациентов с персистирующей инфекцией *A. fumigatus* отмечались более низкие значения ОФВ1 по сравнению с неинфицированными, значимого взаимодействия между *A. fumigatus* и *Pseudomonas aeruginosa*, влияющего на функцию легких, выявлено не было.

Интервенционные исследования терапии итраконазолом больных МФ, хронически инфицированных видами *Aspergillus*, не продемонстрировали никакой пользы в отношении функции легких или возникновения обострения легких по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Инвазивный легочный аспергиллез редко встречается у иммунокомпетентных лиц с претрансплантацией МФ [28-30].

ВЫВОДЫ

Инфекции нижних дыхательных путей продолжают вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность при МВ, включая современную эпоху терапии, направленной на коррекцию и/или потенцирование функции каналов CFTR. Такие патогены, как MRSA, *P. aeruginosa* и представители комплекса *Burkholderia cepacia*, по-прежнему оказывают значимое клиническое влияние на функцию легких и прогноз у пациентов с МВ. Развитие молекулярных технологий открывает возможности для более глубокого понимания структуры микробных сообществ и их взаимодействий в дыхательных путях при CF. В связи с продолжающимся влиянием легочных инфекций на выживаемость пациентов с МВ, необходимы новые стратегии эрадикации и эффективные методы лечения хронической депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mandell GLBJ, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2015.
2. Kidd TJ, Canton R, Ekkelenkamp M, et al;

- Antimicrobial Resistance in Cystic Fibrosis International Working Group. Defining antimicrobial resistance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17(06):696–704.
3. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(03):395–400.
 4. Vidya P, Smith L, Beaudoin T, et al. Chronic infection phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* are associated with failure of eradication in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(01):67–74.
 5. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, et al. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(01):70–78.
 6. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(09):1139–1145. Canada Cystic Fibrosis. Canadian Patient Data Registry Report. Toronto, Canada 2016.
 7. Ridderberg W, Nielsen SM, Nørskov-Lauritsen N. Genetic adaptation of *Achromobacter* sp. during persistence in the lungs of cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2015;10(08):e0136790.
 8. Filipic B, Malesevic M, Vasiljevic Z, et al. Uncovering differences in virulence markers associated with *Achromobacter* species of CF and non-CF origin. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:224.
 9. Tom SK, Yau YC, Beaudoin T, LiPuma JJ, Waters V. Effect of highdose antimicrobials on biofilm growth of *Achromobacter* species isolated from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(01):650–652.
 10. Somayaji R, Stanojevic S, Tullis DE, Stephenson AL, Ratjen F, Waters V. Clinical outcomes associated with *Achromobacter* species infection in patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(09):1412–1418.
 11. Hogan DA, Willger SD, Dolben EL, et al. Analysis of lung microbiota in bronchoalveolar lavage, protected brush and sputum samples from subjects with mild-to-moderate cystic fibrosis lung disease. *PLoS One* 2016;11(03):e0149998.
 12. Mirković B, Murray MA, Lavelle GM, et al. The role of short-chain fatty acids, produced by anaerobic bacteria, in the cystic fibrosis airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(11):1314–1324.
 13. Prevaes SM, de Steenhuijsen Pijters WA, de Winterde Groot KM, et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49(03):49.
 14. Phan J, Gallagher T, Oliver A, England WE, Whiteson K. Fermentation products in the cystic fibrosis airways induce aggregation and dormancy-associated expression profiles in a CF clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett* 2018; 365(10):365.
 15. Sherrard LJ, McGrath SJ, McIlreavey L, et al. Production of extended-spectrum β -lactamases and the potential indirect pathogenic role of *Prevotella* isolates from the cystic fibrosis respiratory microbiota. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(02): 140–145.
 16. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50(05):50.
 17. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(02): 221–229.
 18. Muhlebach MS, Hatch JE, Einarsson GG, et al. Anaerobic bacteria cultured from cystic fibrosis airways correlate to milder disease: a multisite study. *Eur Respir J* 2018;52(01):52.
 19. O'Neill K, Bradley JM, Johnston E, et al. Reduced bacterial colony count of anaerobic bacteria is associated with a worsening in lung clearance index and inflammation in cystic fibrosis. *PLoS One* 2015;10(05):e0126980.
 20. Scagnolari C, Turriziani O, Monteleone K, Pierangeli A, Antonelli G. Consolidation of molecular testing in clinical virology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(04):387–400.
 21. Schögler A, Stokes AB, Casaulta C, et al. Interferon response of the cystic fibrosis bronchial epithelium to major and minor group rhinovirus infection. *J Cyst Fibros* 2016;15(03):332–339.
 22. Hendricks MR, Lashua LP, Fischer DK, et al. Respiratory syncytial virus infection enhances *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth through dysregulation of nutritional immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(06):1642–1647.
 23. Miró-Cañís S, Capilla-Rubio S, Marzo-Checa L, et al. Multiplex PCR reveals that viruses are more frequent than bacteria in children with cystic fibrosis. *J Clin Virol* 2017;86:1–4.
 24. Kim SH, Clark ST, Surendra A, et al. Global analysis of the fungal microbiome in cystic fibrosis patients reveals loss of function of the transcriptional repressor *Nrg1* as a mechanism of pathogen adaptation. *PLoS Pathog* 2015;11(11):e1005308.
 25. Cassagne C, Normand AC, L'Ollivier C, Ranque S, Piarroux R. Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. *Mycoses* 2016;59(11):678–690.
 26. Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2015; 5:10241.
 27. Laguna TA, Wagner BD, Williams CB, et al. Airway microbiota in bronchoalveolar lavage fluid from clinically well infants with cystic fibrosis. *PLoS One* 2016;11(12):e0167649.
 28. Layeghifard M, Li H, Wang PW, et al. Microbiome

networks and change-point analysis reveal key community changes associated with cystic fibrosis pulmonary exacerbations. NPJ Biofilms Microbiomes 2019;5:4.

29. Carmody LA, Caverly LJ, Foster BK, et al. Fluctuations in airway bacterial communities associated with clinical states and disease stages in cystic

fibrosis. PLoS One 2018;13(03):e0194060.

30. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(12):1617–1628.

УДК: 616.981.21/.958.7

MICROBIOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF WIDESPREAD DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Sayfutdinov Z.A.

Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. XDR/BDR-ўпка сили билан оғриган беморларда бактериологик хусусиятлар, бактерия ажралиши даражаси ва қўшимча дорига чидамлик спектрларини ўрганиши.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. XDR-туберкулёз таъҳисси қўйилган 135 бемор клиник ва лаборатор жиҳатдан баҳоланди. Балғам намунасининг люминесцент микроскопияси, қаттиқ ва суюқ муҳитларда экиш усуллари, дори сезгирлигини аниқлаш, молекуляр-генетик таҳлиллар амалга оширилди. Тадқиқотга 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган 68 нафар эркек (45,8%) ва 147 нафар аёл (67%) киритилган.

Натижалар. Беморларнинг қўп қисмида кам миқдорда бактерия ажралиши ва нисбатан тор дорига чидамлик спектри (BDR+1-3 препарат) кузатилди. Илгари даволанган ва рецидив билан келган беморларда эса қўп миқдорда бактерия ажралиши ҳамда дорига кенг резистентлик (BDR+3-4 препарат) устунлик қилди. Энг қўп учрайдиган резистентлик этамбутол, пиразинамид, ПАСК ва протионамидга нисбатан аниқланди. Беш препаратдан иборат самарали даволаш схемасини танлаш имконияти янги беморларда 63,3%, илгари даволанганларда 31% ва рецидивларда 40% ҳолларда сақланиб қолди.

Хулоса. Илгари даволанган XDR/BDR-ўпка сили билан оғриган беморларда бактериологик кўрсаткичлар анча оғир кечади, бу консерватив даволаш самарадорлигини чеклайди ва комплекс ёндашувни, шу жумладан жарроҳлик усуллари қўллашни талаб этади.

Калит сўзлар: микробиологик хусусиятлар, дорига чидамлик, ўпка туберкулёзи.

World and domestic statistics clearly indicate an increase in the problem of tuberculosis with multiple (MDR) and broad drug resistance (BDR) of mycobacterium tuberculosis (MBT) [6]. Official Russian statis-

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить бактериологические особенности, степень бактериовыделения и спектры дополнительной лекарственной устойчивости у пациентов с XDR/BDR-туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования. Обследованы 135 пациентов с XDR-туберкулезом. Проводились люминесцентная микроскопия, посевы на плотные и жидкие среды, определение лекарственной чувствительности и молекулярно-генетические исследования. В исследование вошли 68 мужчин (45,8%) и 147 женщин (67%) в возрасте от 18 до 65 лет.

Результаты. У пациентов преимущественно наблюдалось скудное бактериовыделение и относительно узкие спектры лекарственной устойчивости (BDR+1-3 препарата), тогда как у ранее леченных и при рецидивах преобладали массивное бактериовыделение и широкие спектры резистентности (BDR+3-4 препарата). Наиболее частой была устойчивость к этамбутолу, пиразинамиду, ПАСК и протионамиду. Возможность подбора эффективной схемы из пяти препаратов сохранялась в 63,3% случаев у новых пациентов, 31% – у ранее леченных и 40% – при рецидивах.

Заключение. У ранее леченных пациентов с XDR/BDR-туберкулезом отмечаются значительно более тяжёлые бактериологические показатели, что ограничивает эффективность консервативной терапии и требует применения комплексных, включая хирургические, методов лечения.

Ключевые слова: микробиологические особенности, лекарственная устойчивость, туберкулёз лёгких.

tics show that during 2019-2020, the share of MDR-TB patients among newly diagnosed cases and all bacterial isolators with respiratory tuberculosis continued to rise, reaching 32.9-34.0% and 59.9-64.5%, respectively.