

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.37-008.6-082-052

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>

ISSN – 2073-8137

МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Э. В. Водовозова, Л. Н. Леденева, И. С. Григорьянц, Е. А. Енина

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

MICROFLORA OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS OF THE STAVROPOL TERRITORY

Vodovozova E. V., Ledeneva L. N., Grigoriants I. S., Enina E. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Хроническая респираторная инфекция при муковисцидозе является ведущим фактором, определяющим прогноз заболевания. В работе исследован спектр микрофлоры дыхательных путей у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. Микрофлору определяли в мокроте, глубоких мазках с задней стенки глотки, бронхиальном секрете, полученном при проведении бронхоскопии у 54 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 18 лет. В период с 2015 по 2018 год выявлена ведущая роль *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* и *Str. pyogenes*. При этом отмечается снижение доли *St. aureus* (с 60,8 до 36,5 %), *Str. pyogenes* (с 15,6 до 11,5 %) и увеличение доли *Ps. aeruginosa* (с 15,7 до 26,9 %). Таким образом, в Ставропольском крае у детей, больных муковисцидозом, растет инфицирование грамотрицательной флорой, при этом особые опасения вызывает *Ps. aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, микрофлора дыхательных путей

Chronic respiratory infection in cystic fibrosis is a leading factor in determining the prognosis of the disease. The work investigated the spectrum of the microflora of the respiratory tract in children of the Stavropol Territory suffering from cystic fibrosis. The microflora was determined in sputum, deep smears from the posterior pharyngeal wall, bronchial secretions obtained during bronchoscopy in 54 patients with cystic fibrosis aged from 1 to 18 years. In the period from 2015 to 2018, the leading role of *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* and *Str. pyogenes* was revealed. Moreover, a decrease in the share of *St. aureus* (from 60.8 to 36.5 %), *Str. pyogenes* (from 15.6 to 11.5 %) and the growth of *Ps. aeruginosa* (from 15.7 to 26.9 %) is noted. Thus, in the Stavropol Territory, infection with gram-negative flora is growing in children with cystic fibrosis, while *Ps. aeruginosa* is of particular concern.

Keywords: cystic fibrosis, airway microflora

Для цитирования: Водовозова Э. В., Леденева Л. Н., Григорьянц И. С., Енина Е. А. МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):192-194. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>

For citation: Vodovozova E. V., Ledeneva L. N., Grigoriants I. S., Enina E. A. MICROFLORA OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS OF THE STAVROPOL TERRITORY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;5(2):192-194. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046> (In Russ.)

МВ – муковисцидоз

СК – Ставропольский край

Тяжелое орфанное наследственное заболевание муковисцидоз (МВ), обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора белков МВ, с поражением жизненно важных органов и систем, имеет тяжелое течение и прогноз [1].

Хроническая респираторная инфекция при МВ является ведущим фактором, который определяет течение и прогноз заболевания [2]. Наиболее значимыми патогенами у больных с МВ являются *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, грибы и атипичная флора [3–6]. Согласно Регистру больных муковисцидозом в Российской Федерации,

доля больных, инфицированных *S. aureus*, составила 58,4 %, *Ps. aeruginosa* – 33,0 %, число пациентов с интермиттирующим высевом данного патогена – 15,0 %; *B. cepacia* и *Achromobacter* spp. определялись в 5,8 %, *S. maltophilia* – в 4,3 % и *Haemophilus influenzae* – в 4,7 % [7].

В Ставропольском крае (СК) до настоящего времени не проводился мониторинг микрофлоры у детей, страдающих МВ, что послужило мотивацией для проведения настоящего исследования.

Материал и методы. Работа выполнена в период 2015–2018 годов в детском региональном центре МВ

на базе ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», функциональным подразделением которого является пульмонологическое отделение.

Под постоянным динамическим наблюдением находились 54 ребенка с МВ в возрасте от 1 года до 18 лет. Госпитализация пациентов осуществлялась в пульмонологическое отделение 1 раз в 3 месяца и при обострениях. При этом в группе преобладали мальчики – 33 (60,1 %).

Необходимым критерием для включения больного в исследование являлся доказанный диагноз МВ при повышенном содержании хлоридов в потовой жидкости (более 60 ммоль/л методом пилокарпинового электрофореза по L. E. Gibson и R. E. Cooke; или свыше 80 ммоль/л с использованием анализатора хлоридов пота «Макродакт», фирмы Вескор, США; и/или обнаружение двух мутаций в гене муковисцидоза). Обследования проводились после подписания информированного согласия пациентов и родителей.

В лаборатории ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя проводились бактериологические исследования. Материалом для исследования являлись мокрота больного, глубокие мазки с задней стенки глотки, бронхиальный секрет, полученный при проведении бронхоскопии. Обрабатывались данные посевов с диагностически значимым титром (более 10^6 колониеобразующих единиц). Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам определялись диско-диффузным методом, согласно рекомендациям института клинических и лабораторных стандартов.

Статистический пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc; США) и пакет программных приложений Microsoft Excel (Microsoft Corp; США) были использованы для обработки полученных результатов. Показатели внесены в единый реестр и являются репрезентативными и достоверными с позиций доказательной медицины.

Результаты и обсуждение. Четырехлетний анализ динамики микрофлоры дыхательных путей больных МВ (рис.) показал ведущую роль *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* и *Str. pyogenes*. При этом отмеча-

ется уменьшение *S. aureus* (с 60,8 % до 36,5 %), *Str. pyogenes* (с 15,6 % до 11,5 %) и увеличение высеваемости *Ps. aeruginosa* (с 15,7 % до 26,9 %).

Как представлено на рисунке, частота высева *Haemophilus influenzae* сократилась с 3,9 % до 1,9 %. В то же время выделение *S. maltophilia* и *B. ceracia* в 2015 году составило 2,0 %. В 2018 году эти микроорганизмы не выделялись.

Все вышеперечисленное, по-видимому, связано с некоторым увеличением продолжительности жизни больных МВ в СК в 2018 году по сравнению с 2015 годом и большим средним возрастом в 2018 году ($9,9 \pm 2,2$ лет в 2015 году и $12,3 \pm 2,3$ лет в 2018 году при доле пациентов старше 18 лет 23,2 % и 28,8 % соответственно).

Проведен анализ сроков первичного высева *Ps. aeruginosa* в мокроте у больных детей СК. В 2015 году высева синегнойной палочки имел место у 8 (15,68 %) из 52 пациентов, страдающих МВ, в 2018 году – у 14 (26,4 %) из 53 больных.

По критериям, предложенным Lee с соавт. в 2003 году [8–10], хронической синегнойной инфекцией считалась, если *Ps. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50,0 % случаев в мокроте или фарингеальных смывах в течение 1 года. Высева считался интермиттирующим, если в течение предшествующего года возбудитель обнаруживался менее чем в 50,0 % образцов мокроты или в фарингеальных смывах [2, 4, 5].

В 2015 году *B. ceracia* высеяна у 1 (2,0 %) пациента. За весь период микробиологического мониторинга с 2015 года по 2018 год идентифицированная *B. ceracia* у больного расценивалась как хроническая инфекция, не оказывавшая значимого влияния на частоту обострений и показатели лёгочной функции. Наши данные согласуются с данными других авторов [1, 6].

Все вышеперечисленное характеризует эпидемиологическую ситуацию в региональном центре МВ г. Ставрополя, напрямую связанную с количеством пациентов, у которых высеваются *Ps. aeruginosa* и *B. ceracia*, обуславливающие неблагоприятный прогноз заболевания. Численность этой группы в СК ниже, чем в целом по России (26,9 % и 1,9 % против 40,1 % и 3,2 % соответственно).

При сопоставлении с Европейскими данными распространенность инфекции *B. ceracia* в нашем регионе выше, чем в Бельгии и Италии, на 0,08 %, на 1,00 % – чем в Израиле, но ниже, чем в Англии и Дании [1, 8–10].

Кроме описанной микрофлоры, у одного пациента высеивалась неферментирующая грамотрицательная флора. Заболевание у данного пациента отличалось тяжелым течением бронхолегочного процесса с выраженным снижением легочной функции.

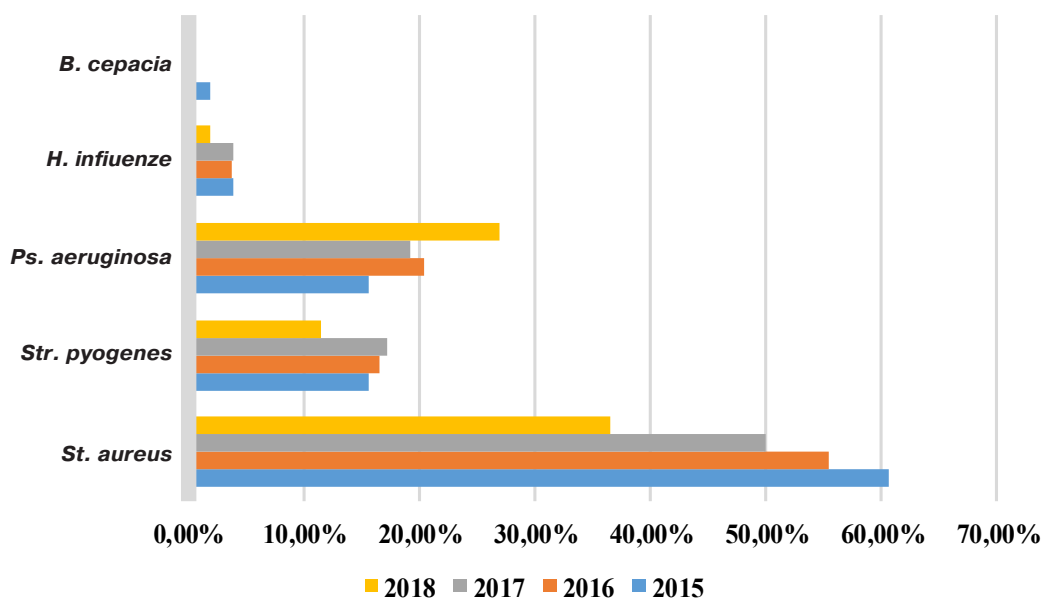


Рис. Динамика распространенности микрофлоры дыхательных путей детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом

Обращает на себя внимание то, что в последние годы в различных исследованиях микрофлоры у больных МВ появились также неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, как *S. maltophilia* и *Achromobacter xylosoxidans* [11]. Появление и распространение данных патогенов можно связать прежде всего с совершенствованием методов идентификации микроорганизмов, что особо актуально для региональных центров МВ, к которым относится и пульмонологическое отделение Краевой детской клинической больницы. Кроме того, существенное влияние оказали увеличение продолжительности жизни исследуемых больных и широкое применение ингаляционной антибиотикотерапии в практике лечения МВ.

В наших исследованиях в 2015 году высеиваемых патогенов был одинаков и составил 3,9 %. После проведенного лечения – *S. maltophilia* в мокроте больных не обнаружена, а высеиваемый *Achromobacter xylosoxidans* снизился до 1,9 %. Такая же динамика наблюдается при анализе частоты высеиваемой *Haemophilus influenzae*, которая сократилась с 3,9 % до 1,9 %. *S. aureus* – по нашим региональным данным, наи-

более часто идентифицируемая у пациентов любого возраста микрофлора, что не согласуется с данными других исследователей, где говорится о доминировании стафилококка у больных МВ в возрасте до 6 лет [1, 3, 6]. В Ставропольском крае (2015 год) процент больных, у которых выделялся *S. aureus* в 6-летнем возрасте составил 29,0 % (9 из 31 пациента). В 2018 г. – 26,3 % (5 из 19 больных). В 15,8 % случаев *S. aureus* высевался в комбинации с *Ps. aeruginosa*. В 2 образцах мокроты обнаруживали до 3 микроорганизмов, различающихся по чувствительности к антибиотикам.

Заключение. Проводимый в СК бактериологический мониторинг больных МВ показал, что микрофлора респираторного тракта у больных МВ изменилась в сторону увеличения высеиваемой *Ps. aeruginosa* (с 15,7 % в 2015 г. до 26,9 % в 2018 г.). Наблюдалось снижение доли *Str. pyogenes* (15,6–11,5 %) и *S. aureus* (60,8–36,5 %). Таким образом, в СК у детей, больных МВ, растет инфицирование грамотрицательной флорой, при этом особые опасения вызывает *Ps. aeruginosa*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Иванова О. Н. Муковисцидоз у детей. *Успехи современной науки*. 2017;7:180-183. [Ivanova O. N. Cystic fibrosis in children. *Uspehi sovremennoj nauki*. – *Successes of modern science*. 2017;7:180-183. (In Russ.).]
2. Поликарпова С. В., Кондратьева Е. И., Шабалова Л. А., Пивкина Н. В., Жилина С. В. [и др.]. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении. *Медицинский Совет*. 2016;15:84-89. [Polikarpova S. V., Kondratyeva E. I., Shabalova L. A., Pivkina N. V., Zhilina S. V. [et al.]. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up. *Medicinskij Sovet*. – *Medical council*. 2016;15:84-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-15-84-89>
3. Капранова Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. Москва, 2014. [Kapranova N. I., Kashirskaya N. Yu. *Mukovistsidoz*. Moscow, 2014. (In Russ.).]
4. Ah-Fong Hoo, Lena P. Thia, The Thanh Diem Nguoen, Andrew Bush [et al.]. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-888. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201747>
5. Asherova I. K. Prevalence and reservoirs of *A. xylosoxidans* and *S. maltophilia* in cystic fibrosis center. 21th ERS Annual Congress. Amsterdam, Netherlands. 2011;38(55):61. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-65-70>
6. Ben Haj Khalifa A., Moissenet D., Vu Thien H., Khedher M. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. *Ann. Biol. Clin. Paris*. 2011;69(4):393-403. <https://doi.org/10.1684/abc.2011.0589>
7. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. Муковисцидоз. Под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Кра-
8. Павлинова Е. Б., Мингаирова А. Г., Сафонова Т. И., Киршина И. А. [и др.]. Клиническое значение микрофлоры легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза. *Педиатрическая фармакология*. 2018;2:121-128. [Pavlinova E. B., Mingairova A. G., Safonova T. I., Kirshina I. A. [et al.]. The clinical significance of pulmonary microbiota and the experience of using inhaled antibacterial therapy in children of the Omsk cystic fibrosis center. *Pediatricheskaja farmakologija*. – *Pediatric pharmacology*. 2018;2:121-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1868>
9. Шагинян И. А., Чернуха Н. И., Капранов Н. И. [и др.]. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Москва, 2016. [Shaginjan I. A., Chernuha N. Ju., Kapranov N. I. [et al.]. Consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. Moscow, 2016. (In Russ.).]
10. Ашерова И. К., Капранов Н. И. Муковисцидоз. Медико-социальная проблема. Ярославль, 2013. [Asherova I. K., Kapranov N. I. *Cystic fibrosis. Medical and social problem*. Yaroslavl, 2013. (In Russ.).]
11. Батуринов В. А., Щетинин Е. В., Демиденко И. Ф. Оценка антибиотикорезистентности *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* в стационарах г. Ставрополя. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(2):184-185. [Baturinov V. A., Shchetinin E. V., Demidenko I. F. Assessment of antibiotic resistance *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter spp.* in hospitals of the city of Stavropol. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(2):184-185. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09052>

Сведения об авторах:

Водовозова Элла Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии; тел.: 89188661743; e-mail: vodovozovae@mail.ru

Леденева Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89624500894; e-mail: prey021056@jmail.com

Григорьянц Инна Самвеловна, ассистент; тел.: 89280880303; e-mail: pulmo.oganesyan26@mail.ru.

Енина Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89034459614; e-mail: enina_ea@rambler.ru