

# Динамика микроэкологических показателей респираторного тракта пациентов с муковисцидозом на фоне применения препаратов таргетной терапии

Джовмардова Е.Д., Кондратенко О.В., Заров Е.В., Пономарев А.Е.

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89)

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) – хроническое генетическое заболевание, продолжительность жизни и прогноз при котором во многом определяются тяжестью респираторной инфекции, обусловленной микробиологическим статусом. Прорывом в лечении данного заболевания является внедрение таргетной терапии, благодаря которой открываются новые перспективы в отношении увеличения продолжительности и качества жизни.

**Цель.** Оценить динамику видового разнообразия микробиоты, а также характера межмикробных взаимодействий видов, колонизирующих респираторный тракт пациентов с МВ Самарской области, на фоне применения препаратов таргетной терапии.

В зависимости от характера получаемого лечения пациенты были разделены на три группы: группа 1 – терапия элексакафтором/тезакафтором/ ивакафтором + ивакафтором, группа 2 – ивакафтором + лумакафтором и группа 3 – пациенты, которые были переведены с терапии ивакафтором + лумакафтором на терапию элексакафтором/тезакафтором/ивакафтором +

ивакафтором ввиду низкой клинической эффективности стартового лечения.

За трехлетний период наблюдения были выделены представители 154 видов микроорганизмов от 23 пациентов с МВ. Проведена оценка видового разнообразия представителей постоянной, добавочной и случайной микробиоты респираторного тракта до начала терапии и в разные ее сроки с использованием коэффициента постоянства С. Для оценки степени сопряженности отдельных видов и, как следствие, характера их симбиотических взаимодействий был применен коэффициент сходства Жаккара. С целью дополнительной оценки степени биологического разнообразия и микроэкологии респираторного тракта пациентов с МВ были выполнены расчеты индексов Шеннона, Симпсона и Richness. Было установлено, что микробиота респираторного тракта пациентов с МВ претерпевает значительные изменения на фоне приема CFTR-модуляторов. Происходит снижение распространенности ключевых патогенов за счет увеличения представителей нормальной микробиоты, а также изменение характера межмикробных взаимодействий.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модуляторы, межмикробные взаимодействия, микроэкология.

**Для цитирования:** Джовмардова Е.Д., Кондратенко О.В., Заров Е.В., Пономарев А.Е. Динамика микроэкологических показателей респираторного тракта пациентов с муковисцидозом на фоне применения препаратов таргетной терапии. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2026; 4 (1): 10–19. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-1-10-19.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Джовмардова Екатерина Дмитриевна, аспирант кафедры медицинской микробиологии и иммунологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России; e-mail: [katemed96@mail.ru](mailto:katemed96@mail.ru); ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9995-1006>.

✉ Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России; e-mail: [o.v.kondratenko@samsmu.ru](mailto:o.v.kondratenko@samsmu.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>.

Заров Евгений Владимирович, специалист лаборатории иммунологических методов исследования НОПЦ ГЛТ Самарского государственного медицинского университета Минздрава России; e-mail: [zarov.gcg@gmail.com](mailto:zarov.gcg@gmail.com); ORCID: 0009-0001-2151-6511.

Пonomarev Артем Евгеньевич, специалист лаборатории анализа BigData, коллекция микроорганизмов, биобанк НОПЦ ГЛТ СамГМУ НОПЦ ГЛТ Самарского государственного медицинского университета Минздрава России; e-mail: [artemfiend@gmail.com](mailto:artemfiend@gmail.com); ORCID: 0009-0003-9759-9944.

#### Финансирование

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ekaterina D. Dzhovmardova, postgraduate student, Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +79277300215; e-mail: [katemed96@mail.ru](mailto:katemed96@mail.ru); ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9995-1006>.

✉ Olga V. Kondratenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +79272005500; e-mail: [o.v.kondratenko@samsmu.ru](mailto:o.v.kondratenko@samsmu.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>.

Evgeny V. Zarov, Specialist, Laboratory of Immunological Research Methods, Scientific and Practical Center for GLT, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [zarov.gcg@gmail.com](mailto:zarov.gcg@gmail.com); ORCID: 0009-0001-2151-6511.

Artem E. Ponomarev, Specialist, Laboratory of Big Data Analysis, Microorganism Collection, Biobank, Scientific and Practical Center for GLT, Samara State Medical University; e-mail: [artemfiend@gmail.com](mailto:artemfiend@gmail.com); ORCID: 0009-0003-9759-9944.

**Funding.** No external funding was received.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## ORIGINAL ARTICLES

# Dynamics of microecological indicators of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis using targeted therapy

E.D. Dzhovmardova, O.V. Kondratenko, E.V. Zarov, A.E. Ponomarev

Samara State Medical University (89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

### Summary

Cystic fibrosis (CF) is a chronic genetic disease in which life expectancy and prognosis are largely determined by the severity of the respiratory infection caused by the microbiological status. A breakthrough in the treatment of this disease is the introduction of targeted therapy, which opens up new prospects for increasing life expectancy and quality of life. The purpose of this study is to evaluate the dynamics of the species diversity of the microbiota, as well as the nature of the intermicrobial interactions of species colonizing the respiratory tract of patients with CF in the Samara region, against the background of the use of targeted therapy drugs. Depending on the type of the treatment received, the patients were divided into three groups: group 1 – elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor + ivacaftor therapy, group 2 – ivacaftor+lumacaftor, and group 3, patients who were transferred from ivacaftor+lumacaftor therapy to elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor +ivacaftor therapy due to the low clinical efficacy of the drug treatment. During

the three-year follow-up period, representatives of 154 species of microorganisms were isolated from 23 patients with CF. The species diversity of representatives of the permanent, additional and accidental microbiota of the respiratory tract was assessed before the start of therapy and at different times using the coefficient of constancy C. To assess the degree of conjugacy of individual species, and as a result, the nature of their symbiotic interactions, the Jaccard similarity coefficient was applied. In order to further assess the degree of biological diversity and microecology of the respiratory tract of patients with CF, calculations of the Shannon, Simpson and Richness indices were performed. It was found that the microbiota of the respiratory tract of patients with CF undergoes significant changes while receiving targeted therapy. There is a decrease in the prevalence of key pathogens due to an increase in representatives of the normal microbiota, as well as a change in the nature of inter-microbial interactions.

**Keywords:** cystic fibrosis, CFTR modulators, intermicrobial interactions, microecology.

**For citation:** E.D. Dzhovmardova, O.V. Kondratenko, E.V. Zarov, A.E. Ponomarev. Dynamics of microecological indicators of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis using targeted therapy. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2026; 4 (1): 10–19. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-1-10-19.

## Введение

Муковисцидоз (МВ) – одно из самых распространенных генетических заболеваний, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1]. Основными возбудителями, приводящими к хроническому инфицированию дыхательных путей и имеющими клиническое значение при МВ, являются такие микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans/ruhlantii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, а также нетуберкулезные микобактерии [2, 3].

В последние годы продолжительность жизни пациентов с МВ значительно увеличилась благодаря достижениям в создании новых технологий терапии данного заболевания [4]. Прорывом в лечении МВ стала современная стратегия лечения, которая направлена на восстановление структуры и функции белка, кодируемого геном трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR) [5]. Внедрение CFTR-модуляторов в протоколы ведения пациентов с МВ кардинально улучшило показатели клинического состояния пациентов и, как следствие, прогноз заболевания [6]. На фоне МВ в легких пациентов формируется сложное микробиологическое сообщество, характеризующееся высокой гетерогенностью, гетерорезистентностью и сложными межвидовыми взаимоотношениями. Доминирование одного или нескольких видов в этом сообществе создает дополнительные риски развития эпизодов респираторных обострений.

В то же время широкий видовой спектр представителей респираторного микробиома, напротив, является сдерживающим протективным фактором. Одним из векторов инфекционного процесса является микросимбиоз. На фоне ассоциативного симбиоза может происходить утяжеление клинического течения заболевания. В свою очередь, антагонистические формы симбиоза возбудителей могут приводить к подавлению одной инфекции в организме человека другой и к искажению клинической картины [7]. При анализе литературы мы не встретили данных о влиянии CFTR-модуляторов на характер межмикробных взаимодействий микроорганизмов, выделенных из биологических образцов респираторного тракта пациентов с МВ.

## Цель

Оценить влияние препаратов CFTR-модуляторов на динамику микробиологических показателей респираторного тракта пациентов с муковисцидозом.

## Материалы и методы

Было проведено исследование распространенности штаммов, выделенных из респираторных образцов 23 пациентов с МВ Самарской области, а также характера их межмикробных взаимодействий. Всего были

выделены представители 154 видов микроорганизмов за трехлетний период от начала таргетной терапии. Пациенты условно были разделены на три группы: группа 1 – пациенты, получающие терапию элексакафтором/тезакафтором/ивакафтором + ивакафтором; группа 2 – пациенты, получающие терапию ивакафтором + лумакафтором; группа 3 – пациенты, переведенные с терапии ивакафтором + лумакафтором на терапию элексакафтором/тезакафтором/ивакафтором + ивакафтором ввиду недостаточной клинической эффективности стартовой терапии. Микробиологическое исследование образцов проводилось на базе микробиологического отдела КДЛ клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Первичный посев биоматериала осуществлялся на расширенный перечень питательных сред, включающий в себя: 5%-й кровяной агар с дефибрированной кровью (BioRad), универсальную хромогенную среду (Conda), OFPBL-агар (HiMedia), среду Сабуро (HiMedia), шоколадный агар (HiMedia). Посевы инкубировались в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов, далее при комнатной температуре до 7 суток, а засеянные чашки с селективной средой для *Burkholderia cepacia* (OFPBL-агар) до 28 суток включительно, с ежедневным просмотром для выявления роста микобактерий и других медленно растущих микроорганизмов. Идентификация выросших колоний проводилась на масс-спектрометре Microflex (Bruker) методом прямого нанесения.

Динамическое наблюдение видового разнообразия представителей постоянной, добавочной и случайной микробиоты респираторного тракта проводилось до начала терапии и в разные ее сроки. Для оценки биологического разнообразия микробиоты использовался показатель – коэффициент постоянства вида (С) по формуле:  $C = p \cdot 100/P$ , где  $p$  – число наблюдений, содержащих изучаемый вид;  $P$  – общее число наблюдений. При  $C \geq 50\%$  микроорганизмы считали постоянными видами; при  $25\% \leq C < 50\%$  – добавочными; при  $C < 25\%$  – случайными [8]. Для определения количественного взаимодействия между членами микробиоценоза проводилось вычисление коэффициента сходства Жаккара (q) по формуле:  $q = c/(a + b - c) \cdot 100\%$ , где  $a$  – число наблюдений с видом  $a$ ;  $b$  – число наблюдений с видом  $b$ ;  $c$  – число наблюдений, содержащих оба вида. При этом характер взаимодействий при  $q \leq 30\%$  расценивался как антагонизм;  $q = 30 - 70\%$  – синергизм;  $q \geq 70\%$  – мутуализм [9]. Статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения StatTech (версия 4.0.0, разработчик ООО «Статтех», Россия). Систематизация полученных данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

## Результаты

*Показатели динамики клинически значимых при МВ видов микробных патогенов.*

Одним из наиболее сложных и прогностически

неблагоприятных при МВ видов микроорганизмов является *Burkholderia cenocepacia*. На фоне применения CFTR-модуляторов у пациентов группы 1 отмечена незначительная положительная динамика (от 64,3% пациентов до начала лечения и на первом году до 57,1–58,3% на втором и третьем годах соответственно). При этом полученные данные не сопровождались статистически значимыми различиями. В группах 2 и 3 динамики выделения не отмечено за весь период наблюдения. При оценке динамики показателей в отношении *Pseudomonas aeruginosa* отмечено снижение кратности выделения возбудителя в группе 1 от 54,1% до начала лечения до 42,8, 21,5 и 33,2% на первом, втором и третьем годах соответственно. Что, однако, также не сопровождалось статистически достоверными различиями. Отмечен переход возбудителя из категории постоянной микробиоты в добавочную для пациентов группы 1.

Таргетная терапия не оказывала влияния на динамику колонизации *Staphylococcus aureus*. Вид относился к группе представителей постоянной микробиоты как до начала лечения, так и в разные сроки его получения. Вероятно, это связано с тем, что данный микроорганизм не является строго ассоциированным с МВ, в отличие от ряда неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб).

В то же время *Stenotrophomonas maltophilia* регистрировался у пациентов группы 1 в качестве представителя случайной микробиоты до (21,4%) и на фоне лечения (7,1 на 14,3% на первом и втором годах соответственно) и не выделялся после 24 и 36 месяцев терапии. Показано временное увеличение доли колонизации штаммами *Streptococcus pneumoniae* во всех группах на первом году наблюдения. В группе 3 отмечен переход из группы добавочной (40,0% колонизированных пациентов до лечения) в группу постоянной микробиоты (80,0% на первом году терапии) с последующим возвращением в группу добавочной микробиоты (40,0 и 20,0% на втором и третьем годах терапии соответственно).

Эпизоды выделения как *Achromobacter xylosoxidans*, так и *Mycobacterium abscessus*, регистрировались у отдельных пациентов в виде однократных высевов до начала терапии и не отмечались на фоне приема препаратов.

Таким образом, при оценке полученных результатов обращает на себя внимание тот факт, что в отдельных группах пациентов не регистрируется значимых изменений в отношении клинически значимой микробиоты.

*Показатели динамики представителей порядка Enterobacterales*

Представители порядка Enterobacterales были отмечены 18 видами. В большинстве случаев они относились к категории случайной микробиоты. Выделение указанных микроорганизмов не имело

корреляции с длительностью и видом проводимого лечения.

*Показатели динамики штаммов НФГОб, не относящихся к категории значимых при МВ видов*

Штаммы НФГОб, не относящихся к группе клинически значимых при МВ, были представлены 27 видами, не коррелировали в динамике с характером получаемой терапии и были отнесены к представителям случайной и добавочной микробиоты.

*Показатели динамики штаммов представителей нормальной орофарингеальной микробиоты*

Представители нормальной орофарингеальной микробиоты, а также микробиоты окружающей среды были представлены широким перечнем видов.

Одной из наиболее многочисленных групп были отмечены бактерии рода *Streptococcus*. *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus oralis* относились к группе постоянной микробиоты вне зависимости от характера и длительности получаемой терапии. В отношении *Streptococcus mitis* показан переход из категории добавочной микробиоты в постоянную, в особенности для групп терапии 2 и 3. В отношении распространенности штаммов *Rothia mucilaginosa* стоит отметить, что прослеживается тенденция к снижению частоты выделения, особенно для пациентов группы 1.

В отношении других видов динамических изменений не выявлено. Кроме того, отмечается тенденция к снижению распространенности *Candida albicans*.

В отношении основных клинически значимых при МВ видов, а также ряда других микроорганизмов, в отношении которых продемонстрирована наиболее выраженная динамика за три года наблюдения, был проведен сравнительный анализ распространенности микроорганизмов до терапии и на третьем году лечения как в группах пациентов, так и суммарно. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Можно сделать вывод о том, что CFTR-модуляторы не оказывают значимого влияния на долю *S. aureus* в экологической нише респираторного тракта при МВ. В отношении *P. aeruginosa* отмечено практически двукратное снижение колонизации, однако это не было статистически значимым ( $p = 0,221$ ), и вид по-прежнему занимает положение в группе добавочной микробиоты. В отношении *B. cenocepacia* отмечен переход из группы постоянной микробиоты в добавочную под влиянием таргетной терапии. Отмечается снижение кратности выделения *S. maltophilia*, однако это не имеет статистически достоверных отличий. *S. mitis* переместился из категории добавочной в группу постоянной микробиоты, и его распространенность через три года после начала лечения увеличилась ( $p = 0,037$ ).

В то же время динамика по отношению к *R. mucilaginosa* носит обратный характер – отмечается переход из группы постоянной микробиоты в добавочную, что сопровождается статистически

Таблица 1. Динамика микробиологических показателей на фоне таргетной терапии (суммарно)

Table 1. The changes of microbiological indicators during the target therapy (totally)

Вид	До терапии		Через 3 года терапии		P
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>S.aureus</i>	18	78,26	17	73,91	1
<i>P.aeruginosa</i>	11	47,82	6	26,08	0,221
<i>B.cenocepacia</i>	12	53,17	10	43,47	0,768
<i>S.maltophilia</i>	4	17,39	1	4,34	0,346
<i>S.mitis</i>	8	34,78	16	69,56	0,037*
<i>S.parasanguinis</i>	10	43,47	6	26,08	0,353
<i>R.mucilaginosa</i>	16	69,56	8	34,78	0,037*
<i>C.albicans</i>	17	73,91	7	30,43	0,007*
<i>E.coli</i>	7	30,43	3	13,04	0,283

Примечание: \* – различия статистически достоверны.

Таблица 2. Коэффициент сходства Жаккара для пар микроорганизмов представителей постоянной и добавочной микробиоты в группе 1 до начала терапии и на фоне лечения, в отношении которых выявлены положительные симбиотические связи  
Table 2. The coefficient of similarity of Jacquard for the pairs of microorganisms representing constant and additional microbiota in the group 1 before the start of the treatment and during the treatment, for which the positive symbiotic connections are revealed

Пара видов	a	b	c	q
<b>До начала терапии</b>				
Не выявлено положительных симбиотических взаимосвязей в парах микроорганизмов постоянной и добавочной микробиоты ( $q < 30$ )				
<b>На первом году терапии (с 1-го по 12-й месяц)</b>				
<i>S. aureus</i> + <i>S. vestibularis</i>	47	42	23	34,84*
<i>S. aureus</i> + <i>S. salivarius</i>	47	45	27	41,54*
<i>N. subflava</i> + <i>S. salivarius</i>	29	45	18	32,14*
<b>На втором году терапии (с 13-го по 24-й месяц)</b>				
<i>C. albicans</i> + <i>S. vestibularis</i>	30	24	14	35,0*
<i>C. albicans</i> + <i>S. oralis</i>	30	20	13	35,13*
<i>S. aureus</i> + <i>S. vestibularis</i>	30	24	13	31,70*
<i>S. aureus</i> + <i>S. salivarius</i>	30	24	16	42,10*
<i>S. salivarius</i> + <i>B. cenocepacia</i>	24	27	16	45,71*
<b>На третьем году терапии (с 25-го по 36-й месяц)</b>				
<i>S. aureus</i> + <i>S. vestibularis</i>	15	22	9	32,14*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. mitis</i>	22	14	9	33,3*
<i>S. vestibularis</i> + <i>S. mitis</i>	22	14	10	38,46*
<i>S. vestibularis</i> + <i>C. albicans</i>	22	12	8	30,76*
<i>S. oralis</i> + <i>B. cenocepacia</i>	7	14	5	31,25*
<i>S. mitis</i> + <i>C. albicans</i>	14	12	6	30,0*
<i>S. parasanguinis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	4	8	3	33,3*

Примечание: a – количество пациентов, у которых был выделен первый микроорганизм; b – количество пациентов, у которых был выделен второй микроорганизм; c – количество пациентов, у которых было выделено оба микроорганизма из пары; q – коэффициент Жаккара; \* – виды, для которых определены синергидные взаимоотношения.

значимым снижением распространенности вида через три года терапии ( $p = 0,037$ ). Отмечено статистически значимое снижение колонизации грибами *C. albicans* с переходом вида из группы постоянной микробиоты

в добавочную ( $p = 0,007$ ). При оценке динамики указанных патогенов в группах по виду терапии в целом отмечается схожая тенденция, но не показано статистически достоверных различий для

большинства видов, кроме значимого увеличения *S. mitis* ( $p = 0,047$ ) в группе 3 и тенденции к снижению *R. mucilaginosa*, в группе 1 ( $p = 0,542$ ).

По полученным данным, можно говорить о значительной широте видового разнообразия представителей культурома респираторного тракта при муковисцидозе. Это, в свою очередь, определяет необходимость понимания характера межмикробных взаимодействия между видами – представителями постоянной и добавочной микробиоты. Для оценки степени сопряженности отдельных видов и характера их симбиотических взаимодействий был применен коэффициент сходства Жаккара. Расчет проводился для пар представителей постоянной и добавочной микробиоты, а также клинически значимых микроорганизмов респираторного тракта при МВ у пациентов до начала приема препаратов таргетной терапии в группах пациентов, на первом, втором и третьем годах лечения (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют корреляцию между увеличением характера симбиотических изменений и длительностью проведения лечения.

В составе респираторного микробиома пациентов группы 2 также отмечаются изменения в виде

увеличения доли пар микроорганизмов с синергитическим и мутуалистическим характером взаимодействий (табл. 3).

Из представленной табл. 4 видно, что у пациентов группы 3 на первом году терапии не регистрировалось значимых динамических изменений показателей межмикробных взаимодействий, что сопровождалось также и низкой клинической эффективностью стартовой терапии, ставшей основанием для ее замены. Однако после 12 месяцев, когда была произведена смена протокола лечения, отмечено увеличение числа положительных межмикробных связей в 2,5 раза на втором году и в 5 раз на третьем году лечения.

Для дополнительной оценки степени видового разнообразия и микроэкологии респираторного тракта пациентов с МВ были выполнены расчеты индексов Шеннона, Симпсона и Richness (табл. 5).

Индекс Шеннона позволяет сравнивать экологию различных биоценозов и влияние ряда факторов, а именно на фоне терапии CFTR-модуляторами, на показатели биоразнообразия. Он определяется в значениях от нуля и выше, при этом показатели значений 3 и более свидетельствуют об устойчивой и сбалансированной экосистеме. Индекс Шеннона

Таблица 3. Коэффициент сходства Жаккара для пар микроорганизмов представителей постоянной и добавочной микробиоты в группе 2 до начала терапии и на фоне лечения, в отношении которых выявлены положительные симбиотические связи  
Table 3. The coefficient of similarity of Jacquard for the pairs of microorganisms representing constant and additional microbiota in the group 2 before the start of the treatment and during the treatment, for which the positive symbiotic connections are revealed

Пара видов	a	b	c	q
<b>До начала терапии</b>				
<i>S. aureus</i> + <i>S. vestibularis</i>	15	12	8	42,1*
<i>S. salivarius</i> + <i>N. subflava</i>	9	4	3	30,0*
<i>S. mitis</i> + <i>N. subflava</i>	4	4	2	33,33*
<i>R. mucilaginosa</i> + <i>K. denitrificans</i>	2	1	1	50,0*
<i>E. coli</i> + <i>P. oleovorans</i>	1	1	1	100**
<b>На первом году терапии (с 1-го по 12-й месяц)</b>				
<i>C. albicans</i> + <i>B. cenocepacia</i>	4	10	4	40,0*
<i>R. mucilaginosa</i> + <i>B. cenocepacia</i>	6	10	6	60,0*
<i>R. mucilaginosa</i> + <i>S. oralis</i>	6	6	3	33,3*
<i>B. cenocepacia</i> + <i>S. oralis</i>	10	6	4	33,3*
<i>B. cenocepacia</i> + <i>N. subflava</i>	10	9	5	35,7*
<i>S. pseudopneumoniae</i> + <i>A. caviae</i>	1	1	1	100,0**
<i>S. pseudopneumoniae</i> + <i>N. incurvata</i>	1	1	1	100,0**
<i>A. caviae</i> + <i>N. incurvata</i>	1	1	1	100,0**
<i>N. subflava</i> + <i>S. salivarius</i>	9	15	6	33,3*
<i>S. gordonii</i> + <i>P. putida</i>	1	1	1	100,0**
<i>S. gordonii</i> + <i>P. fulva</i>	1	1	1	100,0**
<i>P. putida</i> + <i>P. fulva</i>	1	1	1	100,0**
<i>S. epidermidis</i> + <i>N. macacae</i>	1	1	1	100,0**
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. parasanguinis</i>	1	3	1	33,3*

<i>N. macacae</i> + <i>S. parasanguinis</i>	1	3	1	33,3*
<i>S. parasanguinis</i> + <i>R. dentocariosa</i>	3	1	1	33,3*
<i>S. parasanguinis</i> + <i>L. fermentum</i>	3	1	1	33,3*
<i>S. aureus</i> + <i>S. vestibularis</i>	15	10	6	31,57*
<b>На втором году терапии (с 13-го по 24-й месяц)</b>				
<i>B. cenocepacia</i> + <i>C. albicans</i>	6	2	2	33,3*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. mitis</i>	10	7	2	33,3*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. aureus</i>	10	11	8	61,53*
<i>S. salivarius</i> + <i>P. aeruginosa</i>	10	8	8	80,0**
<i>C. albicans</i> + <i>R. mucilaginoso</i>	2	2	1	33,3*
<i>S. mitis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	7	8	4	36,36*
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	11	8	5	35,71*
<i>S. epidermidis</i> + <i>N. flavescens</i>	1	1	1	100**
<i>M. estacemun</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1	1	1	100**
<i>M. estacemun</i> + <i>B. aurantiaca</i>	1	1	1	100**
<i>M. estacemun</i> + <i>S. panni</i>	1	1	1	100**
<i>M. catarrhalis</i> + <i>B. aurantiaca</i>	1	1	1	100**
<i>M. catarrhalis</i> + <i>S. panni</i>	1	1	1	100**
<i>B. aurantiaca</i> + <i>S. panni</i>	1	1	1	100**
<i>S. pneumoniae</i> + <i>N. mucosa</i>	1	1	1	100**
<b>На третьем году терапии (с 25-го по 36-й месяц)</b>				
<i>S. oralis</i> + <i>S. epidermidis</i>	3	1	1	33,3*
<i>S. oralis</i> + <i>C. albicans</i>	3	1	1	33,3*
<i>S. oralis</i> + <i>S. mitis</i>	3	3	2	50*
<i>S. oralis</i> + <i>S. vestibularis</i>	3	3	2	50*
<i>S. epidermidis</i> + <i>C. albicans</i>	1	1	1	100**
<i>L. adecarboxylata</i> + <i>S. nematodiphilla</i>	1	1	1	100**
<i>S. aureus</i> + <i>S. salivarius</i>	4	4	2	33,3*
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	4	3	3	75**
<i>S. aureus</i> + <i>A. Oris</i>	4	2	2	50*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. mitis</i>	4	3	2	40*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. vestibularis</i>	4	3	2	40*
<i>S. salivarius</i> + <i>P. aeruginosa</i>	4	3	2	40*
<i>S. salivarius</i> + <i>A. oris</i>	4	2	2	50*
<i>S. mitis</i> + <i>S. vestibularis</i>	3	3	3	100**
<i>S. mitis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3	3	2	50*
<i>S. mitis</i> + <i>A. Oris</i>	3	2	1	33,3*
<i>S. vestibularis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3	3	1	50*
<i>S. vestibularis</i> + <i>A. oris</i>	3	2	1	33,3*
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. infantarius</i>	3	1	1	33,3*
<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. oris</i>	3	2	2	66,7**
<i>S. infantarius</i> + <i>A. oris</i>	1	2	1	50*
<i>L. plantarum</i> + <i>L. sakei</i>	1	1	1	100**
<i>L. plantarum</i> + <i>N. macacae</i>	1	1	1	100**
<i>L. sakei</i> + <i>N. macacae</i>	1	1	1	100**

Примечание: а – количество пациентов, у которых был выделен первый микроорганизм; б – количество пациентов, у которых был выделен второй микроорганизм; с – количество пациентов, у которых было выделено оба микроорганизма из пары; q – коэффициент Жаккара; \* – виды, для которых определены синергидные взаимоотношения; \*\* – виды, для которых определены мутуалистические взаимоотношения.

**Таблица 4.** Коэффициент сходства Жаккара для пар микроорганизмов представителей постоянной и добавочной микрофлоры в группе 3 до начала терапии и на фоне лечения, в отношении которых выявлены положительные симбиотические связи

**Table 4.** The coefficient of similarity of Jacquard for the pairs of microorganisms representing constant and additional microbiota in the group 3 before the start of the treatment and during the treatment, for which the positive symbiotic connections are revealed

Пара видов	a	b	c	q
<b>До начала терапии</b>				
<i>B. cenocepacia</i> + <i>S. vestibularis</i>	14	16	7	30,43*
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	3	2	2	33,3*
<b>На первом году терапии (с 1-го по 12-й месяц)</b>				
<i>E. faecalis</i> + <i>S. maltophilia</i>	4	4	2	33,33*
<i>C. albicans</i> + <i>S. salivarius</i>	18	16	9	36,0*
<b>На втором году терапии (с 13-го по 24-й месяц)</b>				
<i>S. vestibularis</i> + <i>S. oralis</i>	16	9	6	31,57*
<i>S. mitis</i> + <i>S. salivarius</i>	13	16	10	52,63*
<i>N. subflava</i> + <i>N. mucosa</i>	4	4	2	33,3*
<i>S. salivarius</i> + <i>S. aureus</i>	16	20	11	44,0*
<i>S. salivarius</i> + <i>C. albicans</i>	16	8	6	33,3*
<b>На третьем году терапии (с 25-го по 36-й месяц)</b>				
<i>S. vestibularis</i> + <i>S. aureus</i>	11	11	7	46,67*
<i>S. vestibularis</i> + <i>S. salivarius</i>	11	11	6	37,5*
<i>R. mucilaginosa</i> + <i>S. parasanguinis</i>	4	2	2	50,0*
<i>S. oralis</i> + <i>S. salivarius</i>	8	11	6	46,15*
<i>S. mitis</i> + <i>S. aureus</i>	9	11	6	42,85*
<i>S. mitis</i> + <i>S. salivarius</i>	9	11	6	42,85*
<i>S. aureus</i> + <i>S. salivarius</i>	11	11	7	46,67*
<i>B. cenocepacia</i> + <i>S. maltophilia</i>	3	1	1	33,3*
<i>M. catarrhalis</i> + <i>S. parasanguinis</i>	2	2	1	33,3*
<i>E. cloacae</i> + <i>S. maltophilia</i>	2	1	1	50,0*

Примечание: а – количество пациентов, у которых был выделен первый микроорганизм; b – количество пациентов, у которых был выделен второй микроорганизм; c – количество пациентов, у которых было выделено оба микроорганизма из пары; q – коэффициент Жаккара; \* виды, для которых определены синергидные взаимоотношения.

**Таблица 5.** Показатели биоразнообразия респираторного микробиома на основе индексов Шеннона, Симпсона и Richness в группах пациентов до начала терапии и на фоне лечения

**Table 5.** Indicators of biological diversity on the basis of Shannon`s, Simpson`s and Richness`s indexes in the groups of patients before and during therapy

Группа пациентов	Период наблюдения	Индекс Шеннона	Индекс Симпсона	Индекс Richness
1	До начала терапии	3,33	0,95	42
	На 1-м году (1–12 месяц)	3,97	0,97	84
	На 2-м году (13–24 месяц)	3,68	0,96	63
	На 3-м году (25–36 месяц)	3,17	0,94	37
2	До начала терапии	3,05	0,95	24
	На 1-м году (1–12 месяц)	3,13	0,95	28
	На 2-м году (13–24 месяц)	2,99	0,94	24
	На 3-м году (25–36 месяц)	2,71	0,93	17
3	До начала терапии	3,42	0,96	37
	На 1-м году (1–12 месяц)	3,29	0,95	34
	На 2-м году (13–24 месяц)	3,39	0,96	35
	На 3-м году (25–36 месяц)	3,20	0,95	30

в большей степени оценивает редкие виды и показывает, насколько равномерно они распределены в биотопе. Наибольшее значение индекс Шеннона имел на первом году терапии в группе 1, что определялось наиболее активной трансформацией экологической ниши, а на втором и третьем годах обнаружена тенденция к снижению показателей, что вероятно определяется стабилизацией микроэкологии биотопа и адаптации к изменившимся условиям на фоне проводимой терапии. В группе 2 также наблюдается повышение значений индекса на первом году, однако в меньшем цифровом выражении, с аналогичной тенденцией к снижению на втором и третьем годах терапии. Значения показателя на втором и третьем годах терапии ниже 3, что свидетельствует о снижении биоразнообразия локуса. В группе 3 отмечено снижение индекса на первом году с 3,42 до 3,29, что может быть объяснено недостаточной клинической эффективностью стартовой терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор, на втором году при смене протокола лечения на элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор отмечается рост показателей до 3,39 с некоторым снижением на третьем году.

Оценивая показатели индекса Симпсона в диапазоне от 0 до 1, где 0 – это полное отсутствие разнообразия, а 1 – максимальное разнообразие, можно увидеть высокие показатели значений во всех исследуемых группах, однако в большей степени в группах 1 и 3, достигая максимального значения 0,97 в группе 1 на первом году лечения. Индекс Симпсона позволяет оценивать меру биоразнообразия и показывает вероятность того, что два случайно выбранных микроорганизма будут принадлежать к одному и тому же виду. Высокие значения индекса во всех группах свидетельствуют об отсутствии доминирования конкретного вида в биотопе, что является косвенным признаком низких рисков респираторных обострений.

При изучении показателей индекса Richness, основанного на оценке количества уникальных видов, отмечен двукратный рост значений в группе 1 на первом году лечения с последующим снижением показателей к третьему году ниже исходных значений. В группе 2 отмечено незначительное увеличение

показателей биоразнообразия на первом году лечения с последующим снижением значений. В группе 3 изменения менее выражены, и даже на фоне смены препарата не регистрируется увеличение индекса выше значений исходных показателей.

## Обсуждение

Таким образом, микроэкология и видовой состав микробиома респираторного тракта пациентов с МВ под влиянием CFTR-модуляторов претерпевают положительные изменения, ассоциированные не столько со снижением уровня распространенности ключевых патогенов, сколько с изменением характера межмикробных взаимодействий с переходом от антагонистических до синергетических и мутуалистических, а также увеличением роли представителей нормальной микробиоты полости рта в составе микробиома локуса. Так, например, под влиянием таргетной терапии статистически достоверно показан переход из категории добавочной микробиоты в постоянную в отношении *S. mitis*, а в отношении *R. mucilaginosa* и *C. albicans* – из группы постоянной микробиоты в добавочную. Увеличение роли представителей нормальной микробиоты полости рта свидетельствует о стабилизации микроэкологии локуса и является предиктором низких рисков развития бактериальных обострений. Однако при МВ таргетная терапия не приводит к статистически значимым динамическим изменениям основных клинически значимых микроорганизмов.

## Заключение

Проведенные исследования демонстрируют, что CFTR-модуляторы оказывают положительное влияние на показатели стабильности респираторного микробиома, способствуют расширению биологического разнообразия видов сообщества, преимущественно за счет представителей нормальной орофарингеальной микробиоты. Отмечается снижение бактериальной нагрузки в отношении основных бактериальных патогенов, что может быть ассоциировано со снижением эпизодов респираторных обострений, однако это не сопровождается статистически значимыми различиями.

## Участие авторов / Author contribution

Кондратенко О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Джовмардова Е.Д. – сбор и обработка материала, написание текста.

Заров Е.В. – статистическая обработка.

Пономарев А.Е. – статистическая обработка.

O.V. Kondratenko – Concept and design of the study, collection and processing of material, editing of the text, approval of the final version of the article.

E.D. Dzhovmardova – Collection and processing of material, writing of text.

E.V. Zarov – Statistical processing.

A.E. Ponomarev – Statistical processing.

## Список литературы

1. Миронова О.А., Лебедев А.И., Пушкарева А.Е. Эффективность таргетной терапии муковисцидоза у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(1S): 65–66.
2. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и соавт. Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (7): 462–467. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467.
3. Ruth Steinberg, Jakob Usemann, Alexander Moeller, et al. Longitudinal effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the oropharyngeal metagenome in adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 24 (2025): 562–570. <https://DOI.org/10.1016/j.jcf.2024.10.001>.
4. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и соавт. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ 1993–2013 гг. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390. / Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V. et al. [Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russ.).
5. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22 (127): 58–65. DOI: 10.1183/09059180.00008412.
7. Шкарин В.В., Саперкин Н.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (11): 737–743. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743.
8. Побежимова О.О. Анализ биологического разнообразия микробных сообществ носовой полости у групп пациентов на разных стадиях течения атопического дерматита. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2024; 3(19): 5–10. DOI: <https://DOI.org/10.51620/2687-1521-2024-3-19-5-10>.
9. Немченко У.М., Савелькаева М.В., Ракова Е.Б. и соавт. Микроэкологическая характеристика кишечного биоценоза у детей с функциональными

ми нарушениями желудочно-кишечного тракта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; (6): 368–371. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-6-368-371.

## References

1. Mironova O.A., Lebedev A.I., Pushkareva A.E. *Effektivnost' targetnoj terapii mukoviscidoza u detej. Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2025; 28 (1S): 65–66. EDN: wpvflb (in Russ.).
2. Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G., et al. *Achromobacter xylosoxidans* infection and resistance monitoring in adult cystic fibrosis patients. *Russian Medical Inquiry*. 2021; 5 (7): 462–467 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467.
3. Ruth Steinberg, Jakob Usemann, Alexander Moeller, et al. Longitudinal effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the oropharyngeal metagenome in adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 24 (2025); 562–570. <https://DOI.org/10.1016/j.jcf.2024.10.001>.
4. Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V., et al. [Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013.] *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
5. Kucev S.I., Izhevskaja V.L., Kondrat'eva E.I. Targetnaja terapija pri mukoviscidoze. *Pul'monologija*. 2021; 31 (2): 226–236 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22 (127): 58–65. DOI: 10.1183/09059180.00008412.
7. Shkarin V.V., Saperkin N.V. Vzaimodejstvie vozбудителей sochetannyh infekcij pri kompleksnoj komorbidnosti (teoreticheskie i prakticheskie voprosy). *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2021; 5 (11): 737–743 (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743.
8. Pobezhimova O.O. Analiz biologicheskogo raznoobrazija mikrobnyh soobshhestv nosovoj polosti u grupp pacientov na raznyh stadijah techenija atopicheskogo dermatita. *Izvestija GGTU. Medicina, farmacija*. 2024; 3 (19): 5–10 (in Russ.). DOI: <https://DOI.org/10.51620/2687-1521-2024-3-19-5-10>.
9. Nemchenko U.M., Savel'kaeva M.V., Rakova E.B., et al. Mikroekologicheskaja harakteristika kischechnogo biocenoza u detej s funkcional'nymi narushenijami zheludochno-kischechnogo trakta. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2016; (6): 368–371 (in Russ.). DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-6-368-371.

Поступила: 20.01.2026

Принята в печать: 10.02.2026