

Характеристика основных микробных патогенов у детей с муковисцидозом Московского региона

Тронза Т. В.¹, Воронкова А. Ю.^{2,3}, Фатхуллина И. Р.^{2,3}, Плоскирева А. А.¹, Кондратьева Е. И.^{2,3}

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Новогиреевская, 3а, г. Москва, 111123, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, 115093, Россия)

Резюме

Для переписки:

Воронкова
Анна Юрьевна
e-mail:
voronkova111
@yandex.ru

Хроническая инфекция легких является основной причиной снижения функции легких, ухудшения течения бронхолегочных процессов у пациентов с муковисцидозом (МВ). Проведены микробиологические обследования биоматериала детей с МВ, проживающих в Московской области.

Цель исследования – изучение спектра микрофлоры респираторного тракта детей и подростков больных муковисцидозом с определением антибиотикорезистентности выделенных штаммов *S. aureus* и *P. Aeruginosa* и оценкой динамики антибиотикорезистентности.

Материал и методы. Проводилось бактериологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей пациентов детского возраста с муковисцидозом Московской области.

Результаты и обсуждение. У пациентов детского возраста с муковисцидозом *S. aureus* выделяли из биологического материала нижних дыхательных путей в 70,1% случаях, в 46,5% в монокультуре и в 24% – в ассоциации с другими микроорганизмами. Штаммы *S. aureus* были в 33% чувствительны к бензилпенициллину, 25% к хлорамфениколу и обладали резистентностью (75%)

к ципрофлоксацину. К эритромицину сохраняли чувствительность 56% штаммов *S. aureus*. *P. aeruginosa* выделена в 23,6%, в монокультуре 8,0%. Чаще *P. aeruginosa* была в ассоциации с *S. aureus*. MRSA определены у 6,4% детей и подростков с муковисцидозом. Штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к тикарциллину/клавуланату в 25% случаев, к фторхинолонам – 44–51%, цефалоспорином III поколения, имипенему и азтреонаму.

Заключение. *P. aeruginosa* выделена у 30 (23,8%) пациентов. В 8,0% случаев *P. aeruginosa* изолирована в виде монокультуры, а в 15,8% – в ассоциации с другими микробными патогенами В 46,5% случаев *S. aureus* выделен в монокультуре, а в 10,2% – в ассоциации с другими микроорганизмами. Доля MRSA составила 4,7% от всех выделенных штаммов *S. Aureus*. *P. aeruginosa* сохраняет чувствительность к колистиметату натрия, меропенему, аминогликозидам. *S. aureus* – к тигециклину, тейкопланину, ванкомицину, линезолиду, фосфомицину и фузидиевой кислоте. Постоянный мониторинг резистентности основных микробных патогенов респираторного тракта при МВ к антибактериальным препаратам позволяет оптимизировать тактику антимикробной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, бактериологический мониторинг, микрофлора, дыхательные пути, *P. aeruginosa*, MRSA, антибиотикорезистентность

EDN: XDXABI



Characteristics of the frequency and sensitivity to antimicrobial drugs of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates of the lower respiratory tract of pediatric patients with cystic fibrosis in the Moscow region

V. T. Tatyana¹, A. Yu. Voronkova^{2,3}, I. R. Fatkhullina^{2,3}, A. A. Ploskireva¹, E. I. Kondratyeva^{2,3}

¹ Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, (3a, Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia)

² Research Centre for Medical Genetics named after academician N. P. Bochkov, (1, Moskvorechie str., 115522, Moscow, Russia)

³ Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., 115093, Moscow, Russia)

Summary

Chronic lung infection is the leading cause of death in patients with cystic fibrosis. The article highlights the data of a microbiological examination of children and adolescents with cystic fibrosis living in the Moscow region and the results of determining the antibiotic susceptibility of the main isolated pathogens.

The purpose of the study was to study the spectrum of the microflora of the respiratory tract of children and adolescents with cystic fibrosis with the determination of the antibiotic sensitivity of the isolated strains of *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

Material and methods. A study was made of the discharge of the upper and lower respiratory tract in 127 (66.6%) pediatric patients with cystic fibrosis under the age of 18 years using the bacteriological method of research.

Results and discussion. In children and adolescents with cystic fibrosis, *S. aureus* was isolated from the biological material of the upper and lower respiratory tract in 70.1% of cases, in 46.5% in monoculture and in 24% in association with

other microorganisms. *P. aeruginosa* isolated in 23.6%, in monoculture 8.0%. In most cases, *P. aeruginosa* was associated with *S. aureus*. MRSA has been identified in 6.4% of children and adolescents with cystic fibrosis. The studied strains of *S. aureus* were 33% sensitive to benzylpenicillin, 25% to chloramphenicol and were resistant (75%) to ciprofloxacin. 56% of *S. aureus* strains remained sensitive to erythromycin. *P. aeruginosa* strains were resistant to ticarcillin/clavulanate, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, imipenem, and aztreonam.

Conclusion. *P. aeruginosa* retains sensitivity to meropenem and aminoglycosides, and *S. aureus* to tigecycline, teicoplanin, vancomycin, linezolid, fosfomycin, and fusidic acid. Monitoring the antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from patients with cystic fibrosis allows you to optimize the tactics of antimicrobial therapy, taking into account the revision of the criteria of the European Committee for the determination of sensitivity to antimicrobial drugs (EUCAST).

Corresponding author:

Anna Yu. Voronkova

e-mail:

voronkova111

@yandex.ru

Keywords: cystic fibrosis, bacteriological monitoring, microflora, respiratory tract, *P. aeruginosa*, MRSA, antibiotic resistance

Введение

Муковисцидоз (МВ) одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Муковисцидоз является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Основной причиной инвалидизации и смертности больных с муковисцидозом является поражение бронхолегочной системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Для большинства пациентов с МВ неблагоприятный прогноз связан с развитием хронической инфекцией легких, вызванной доминирующими возбудителями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.* и другими неферментирующими микроорганизмами, что диктует необходимость проведения дорогостоящей антибактериальной терапии [1].

Важной задачей терапии является эрадикация значимых патогенов – *P. aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Achromobacter spp.*, *B. cepacia complex*. Самый распространенный бактериальный патоген из группы грамотрицательных микроорганизмов – *P. aeruginosa*, доказано значение инфекции, вызванной этим возбудителем, в прогрессивном снижении функции легких и продолжительности жизни пациентов [2]. *Pseudomonas aeruginosa* грамотрицательная

бактерия из окружающей среды с необычайной способностью к инфицированию легких при муковисцидозе. Заражение *P. aeruginosa* происходит на ранней стадии, и, хотя эрадикация может быть достигнута после раннего обнаружения, хроническая инфекция возникает у более чем 60% взрослых с муковисцидозом. Хроническая инфекция связана с ускоренным прогрессированием заболевания и повышенной смертностью. Обширные исследования выявили сложные механизмы, с помощью которых *P. aeruginosa* адаптируется и сохраняется в дыхательных путях при муковисцидозе [3].

Критерии эрадикации требуют дальнейшего изучения с помощью различных методов исследований, включая генетические. Известно, что мукоидные клоны *P. aeruginosa* под влиянием интенсивной антибактериальной терапии вытесняют штаммы-конкуренты и становятся ведущими этиологическими агентами хронического микробно-воспалительного поражения респираторного тракта [4].

Одним из основных аспектов проблемы диагностики и терапии бактериального воспаления в респираторном тракте больных МВ является наличие данных о спектре антибиотикорезистентности значимых патогенов с оценкой этого показателя в динамике, а также знание причин формирования антибиотикорезистентности.

Цель исследования – изучить спектр микрофлоры респираторного тракта детей, больных муковисцидозом, с определением антибиотикочувствительности выделенных штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* и оценкой динамики антибиотикорезистентности.

Материал и методы

В течение 3 месяцев проведено исследование отделяемого из нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом детского возраста (N 127/66,6%) от проживающих 192 детей с муковисцидозом в Московской области. Исследование проведено в отделении муковисцидоза ГБУЗ МО «Научно-исследовательский

клинический институт детства Минздрава Московской области». Родители детей и дети старше 15 лет подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО» 16.12.2021. Бактериологическое исследование

образцов мокроты и отделяемого с задней стенки глотки проводилось в лаборатории микробиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Отобранный биологический материал помещали в транспортный контейнер (пробирку) с жидкой средой Эймса (использовали зонд-тампон для отбора материала из узких полостей или зонд-тампон стандартный, Aptaca, Италия) и доставляли в течение 24–48 часов в лабораторию клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Бактериологические исследования проводили в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [4] и методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РСФСР 19 декабря 1991 г.) [5].

Посев доставленного материала осуществляли на питательные среды: Колумбийский агар с 5%-бараньей кровью, шоколадный агар, хромогенный агар UriSelect4, агар для выделения *V. serasia*, инкубировали при 37 °C в течении 24–48 часов в аэробных условиях и в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Идентификацию полученных колоний микроорганизмов проводили методом матрично-активированной время-пролетной лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) на анализаторе Microflex LT, Bruker Daltonics, Германия.

Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [6] и рекомендациям

Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам 2021–2022 (EUCAST) версии 11.0 и 12.0 [7].

Чувствительность к противомикробным препаратам определяли методом микро-разведений в бульоне с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) с помощью полуавтоматического бактериологического анализатора Sensititre (TREK Diagnostics Systems, США) и Vitek 2 compact (bioMérieux, Франция). Инокуляцию грамотрицательных микроорганизмов проводили с использованием 96-луночных микропланшетов RUNBF и DKMGN; грамположительных кокков – на картах Vitek AST-P 651. Интерпретацию категорий чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам проводили на основании пограничных значений МИК, установленных EUCAST (версии 11.0., 2021 и 12.0, 2022 соответственно).

Определение чувствительности на планшетах Sensititre производится методом микро-разведений в бульоне с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Спектр антимикробных препаратов для грамотрицательных палочек, заложенный производителем в планшет. Метод считывания при определении АБЧ с помощью карт Vitek – турбидиметрия (метод количественного определения, основанный на измерении интенсивности света, прошедшего через суспензию, образованную частицами определяемого вещества в жидкой фазе), определяется МПК. Спектр АБ зависит от вида микроорганизма и также заложен производителем в карты. Оценка результатов проводилась по критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам 2021–2022 (EUCAST) версия 12

Методы статистического анализа. Анализ полученного материала проведён с использованием системы для статистической обработки данных для LabForce. Оценивали абсолютные значения – количество штаммов микроорганизмов и рассчитывали относительные показатели. Качественные показатели представлены частотами и процентами.

Результаты

Показано в ходе исследования, что у 89 из 127 детей и подростков с МВ (70,1%) из респираторного тракта был изолирован *S. aureus*. В 46,5% случаев *S. aureus* выделен в монокультуре, а в 10,2% – в ассоциации с другими микроорганизмами (рисунок 1). Доля MRSA составила 4,7% от всех выделенных штаммов *S. aureus*. У четырех пациентов (3,2%) были выделены штаммы *S. aureus* с разным спектром чувствительности к антимикробным препаратам (АМП).

P. aeruginosa выделена у 30 (23,8%) пациентов. В 8,0% случаев *P. aeruginosa* изолирована в виде монокультуры, а в 15,8% – в ассоциации с другими микробными патогенами, в частности в 13,4% случаев в ассоциации с *S. aureus* (рисунок 1). Ассоциации с грамотрицательными бактериями определены в единичных случаях. Выделение двух штаммов *P. aeruginosa* с разным спектром чувствительности к АМП встречалось у четырех пациентов.

Кроме *P. aeruginosa* и *S. aureus*, которые в монокультуре составили 54,5%, другие микроорганизмы, изолированные в монокультуре, выделены в 14% случаев. Изоляты с БЛРС (бета-лактамазы с расширенным спектром) составили 4%. Среди грамотрицательной микрофлоры, кроме *Pseudomonas spp.*, выделены *Escherichia*

coli – 7,1%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 4,7%, *Enterobacter spp.* – 3,1%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,1%, *Achromobacter spp.* – 2,4%.

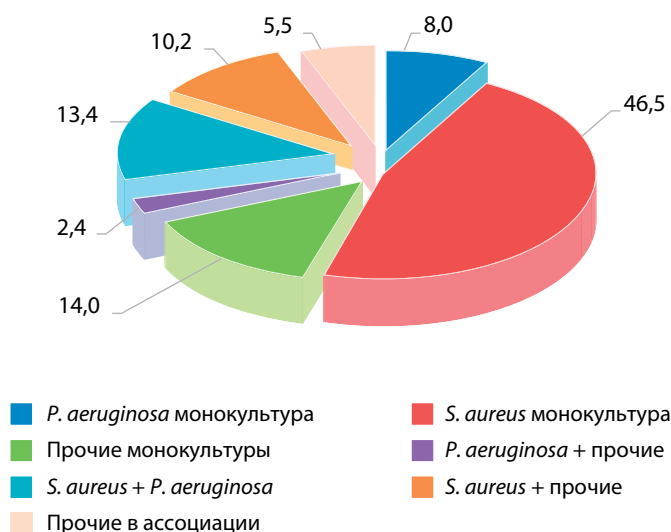
Штаммы *S. aureus* при стандартном режиме дозирования (S) по рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам 2021–2022 (EUCAST) – [7] имели чувствительность к тигециклину, тейкопланину, ванкомицину, линезолиду, фосфомицину и фузидиевой кислоте в 97–100% случаев, аминогликозидам в 91–92%, устойчивость %, устойчивость (R) – к бензилпенициллину в 67%, хлорамфениколу и ципрофлоксацину в 75%, к эритромицину в 44%, клиндамицину в 30% (рисунок 2).

Умеренная устойчивость (чувствительность при увеличенной экспозиции антимикробного препарата (I) по рекомендациям EUCAST [7]) зарегистрирована к левофлоксацину у 90%, ципрофлоксацину и рифампицину – у 25% выделенных штаммов.

Выделенные штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к меропенему – 100% и аминогликозидам – 73–76% при стандартном режиме дозирования (S) по рекомендациям EUCAST [7].

Резистентность (R) установлена к фторхинолонам в 44–51%, к цефалоспорином

Рисунок 1.
Структура микроорганизмов, выделенных из респираторного тракта детей и подростков с муковисцидозом



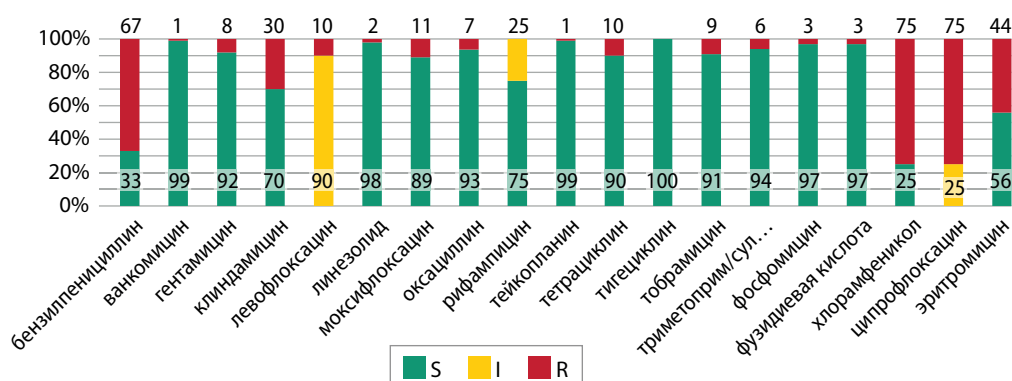


Рисунок 2.

Чувствительность изучаемых штаммов *S. aureus* к антимикробным препаратам

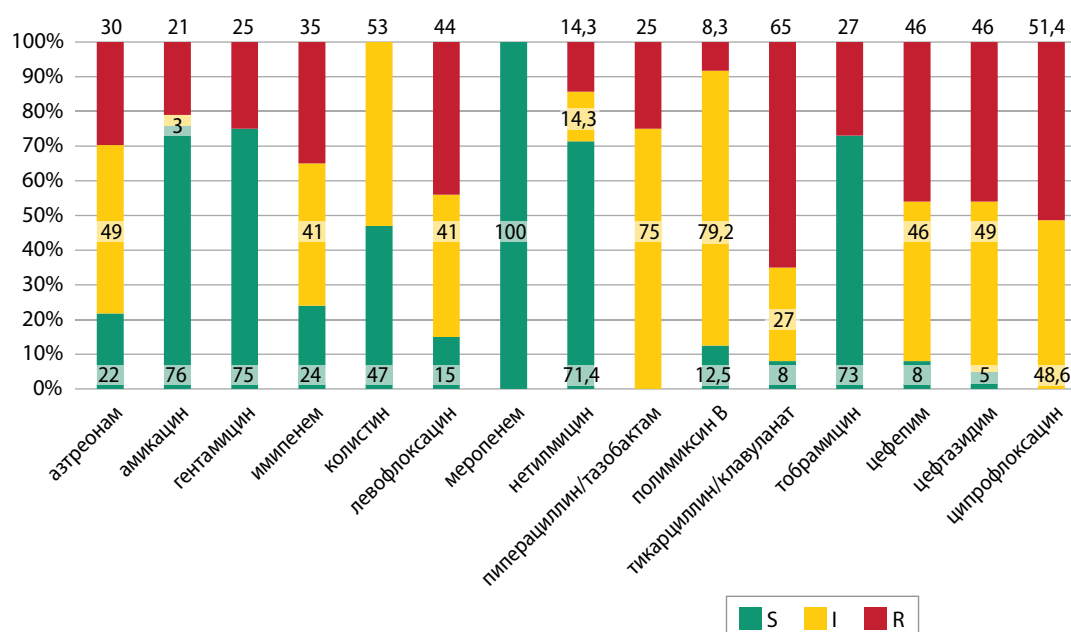


Рисунок 3.

Чувствительность выделенных штаммов *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам

III поколения в 46%, к имипенему в 35% и к азтреонаму в 30% случаев.

Умеренная устойчивость (чувствительность при увеличенной экспозиции антимикробного препарата – I) установлена к полимиксину В – 79% (ранее не отмечалась) [8, 9], пиперацillin/тазобактаму – 75%, к фторхинолонам в 41–48,6% случаев.

Установлена резистентность *P. aeruginosa* к тикарциллину/клавуланату в 65%, пиперацillinу/тазобактаму в 25% случаев, к фторхинолонам – в 44–51,4%, к цефалоспорином III поколения – в 46%, к имипенему – в 35%, к азтреонаму – в 30% случаях (рисунок 3).

Установлено, что частота идентификации *S. aureus* у пациентов с МВ – жителей МО (70,1%) была в 1,1 раза выше по сравнению с данными, приведёнными в Регистре больных муковисцидозом Российской Федерации 2020 г. (65,2% у детей в РФ) [10]. В тоже время, выделение *P. aeruginosa* у больных МВ в МО составило 24% против 34% в РФ, что на 10% меньше.

P. aeruginosa чаще выявляли в ассоциации с *S. aureus* (13,4% случаев), что соответствует данным литературы [11, 12]. Выделение от трёх пациентов одновременно двух штаммов *P. aeruginosa* или *S. aureus* с разной чувствительностью к антимикробным препаратам

было описано и ранее у пациентов с МВ с хроническим инфицированием [12, 13]

Результаты определения резистентности *S. aureus* от 2005 г. показал [14], что высокоактивными антибактериальными препаратами в отношении *S. aureus* определены: ванкомицин, фузидиевая кислота и рифампин. В 2015 г. активность ванкомицина установлена в 98,85% случаев и фактически остается на прежнем уровне к 2021 г. (99%). Чувствительность к фузидиевой кислоте возрастает с 94,8% в 2005 г. до 98,8% в 2015 г. с последующим незначительным снижением её в 2021 г. до 97%. К рифампину в 2005 г. были чувствительны 92% изолятов *S. aureus* [1]; в 2015 г. зарегистрировано небольшое увеличение доли чувствительных штаммов до 97,7% с последующим снижением до 75% в настоящее время, что свидетельствует о нарастании резистентности к данному препарату [12].

В 2005 г., к клиндамицину были чувствительны 69% выделенных от пациентов штаммов и к 2021 г. этот показатель практически не изменился (70%). Эритромицин был активен в отношении 50,2% штаммов, выделенных от пациентов в 2005 г. [14], в 2015 г. их число стало больше (до 68,5%) [12], но к 2021–2022 гг. отмечено снижение чувствительности (только 56% чувствительных штаммов).

Существенные изменения коснулись в частоте выявления устойчивых штаммов группы фторхинолонов: к ципрофлоксацину в 2005 г. были резистентны 19,4% штаммов *S. aureus* [14], в 2015 г. среди фторхинолонов резистентность была от 2,3% к офлоксацину и до 13,1% к норфлоксацину [12], к 2021 году резистентность возросла у моксифлоксацина до 11%, у левофлоксацина резистентность повышается с 8,1% в 2015 году до 10% в настоящем исследовании.

В связи с ежегодным пересмотром критериев интерпретации результатов определения чувствительности микробных патогенов к АМП Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), количество штаммов с умеренной устойчивостью (чувствительность при увеличенной экспозиции антимикробного препарата – I) к левофлоксацину возросло до 90%, а к ципрофлоксацину – 25% штаммов, а резистентных до 75%.

К гентамицину наблюдается тенденция к сокращению активности резистентных штаммов с 19,5% в 2005 году [4], к снижению резистентности до 15,8% в 2015 году [12] и до 8% в настоящем исследовании.

В проведенном исследовании MRSA выделяли у 6,4% детей и подростков с МВ.

Наиболее активными антибиотиками в отношении штаммов *S. aureus* являлись тигециклин, тейкопланин, ванкомицин, линезолид, фосфомицин, фузидиевая кислота. Чувствительность к ним сохраняли 97–100% штаммов.

Анализ результатов определения резистентности за 2000–2015 гг. показал, что активными против *P. aeruginosa* в это период были колистиметат натрия (активен в отношении 100% штаммов), карбапенемы (имипенем был активен в отношении 70,3–72,2% штаммов, меропенем – в отношении 75,8% и 78,9%). Активность пиперациллин/тазобактама соответствовала таковой у карбапенемов. Цефепим уступал по активности цефтазидиму. Высокая чувствительность отмечена у препаратов группы фторхинолонов и тобрамицина [9].

Результаты исследования антибиотико-чувствительности в 2018 г. показали, что наиболее эффективными препаратами для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, у детей, больных МВ были колистиметат натрия, цефтазидим, ципрофлоксацин, левофлоксацин [11].

В 2000–2003 гг. меропенем был активен в отношении 82,5% и 82% плоских и мукоидных штаммов соответственно, в 2012–2015 гг. – для 75,8% и 78,9% [9]. В 2018 г. сохранялась высокая чувствительность *P. aeruginosa* к меропенему – 82% штаммов [11]. В проведенном исследовании все штаммы были чувствительны к данному препарату, что свидетельствует о высокой активности препарата (рисунок 3). К имипенему в 2018 г. были чувствительны 73% изолятов *P. aeruginosa*, в настоящее время только 24% штаммов, что свидетельствует о нарастании резистентности. [11].

Гентамицин был активен в 2012–2015 гг. против 57,6% штаммов *P. aeruginosa*. Активность тобрамицина оставалась стабильной в течение 15 лет и составила 67,5% и 68,0% для плоских и мукоидных штаммов соответственно.

Чувствительность *P. aeruginosa*, выделенных от детей, больных МВ, к гентамицину в 2018 г. составила 60%, к тобрамицину – 75% [11]. Активность амикацина в 2012–2015 гг. против типичных штаммов *P. aeruginosa* была 65,1%. [9]. В данном исследовании наибольшей эффективностью обладали также аминогликозиды (71–76%).

Установлено, что в отношении *P. aeruginosa* наиболее активными антимикробными препаратами остаются меропенем и аминогликозиды. Высокая доля штаммов *P. aeruginosa* проявляла чувствительность к меропенему и аминогликозидам.

В то же время, препараты группы цефалоспоринов теряют свои позиции по чувствительности для *P. aeruginosa* (рисунок 3). Так в 2012–2015 гг. активность цефтазидима была – 75,5% и 76,4% против плоских и мукоидных штаммов соответственно, а цефепима – для 59,3% и 58,5% [9]. В 2018 г. к цефтазидиму были чувствительны 85% изолятов *P. aeruginosa*, к цефепиму – 75% выделенных штаммов от детей, больных МВ. [11]. Ранее была описана достаточно высокая эффективность назначения антибиотиков из группы фторхинолонов при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Активность ципрофлоксацина для *P. aeruginosa* была сопоставима с таковой для *P. aeruginosa* *tuc.* и составляла 71,8% и 70,0% соответственно в 2012–2015 гг. [9] Поэтому препарат широко использовался и продолжает использоваться, как единственный таблетированный антибактериальный препарат для эрадикации *P. aeruginosa*, при первичном высеве, лечении синегнойной инфекции (интермиттирующей и хронической), а также для профилактики обострений бронхолегочного процесса на фоне переносимого ОРЗ [15]. В проведенном исследовании выявлена резистентность к фторхинолонам у 44–51% изученных штаммов *P. aeruginosa*.

Пиперацillin/тазобактам применяются в РФ при МВ с 2009 г. В 2015 г; чувствительными к нему были 75,9–78,8% штаммов *P. aeruginosa*, как и у карбапенемов [14]. Количество штаммов *P. aeruginosa* резистентных к пиперацillin/тазобактаму составило 25% и в 75% штаммов имели умеренную устойчивость.

Особое внимание в эрадикации и терапии инфекции, вызванной *P. aeruginosa*,

заслуживает колистиметат натрия, относящийся к группе полимиксинов и к которому на протяжении 2000–2015 гг. резистентность не развивалась (100% чувствительных штаммов) [9]. Результаты исследования 2018 г. по антибиотикочувствительности *P. aeruginosa* с использованием тест-систем АТВ pse 5 (Biomerieux, Франция) подтвердили результаты предыдущих исследований и показали, что 100% исследованных штаммов были чувствительны к колистиметату натрия [11]. В настоящем исследовании выявлена умеренная устойчивость к колистину у 53% штаммов, чувствительность у 47%. В настоящее время у больных МВ колистиметат натрия широко используется в ингаляциях при инфицировании *P. aeruginosa*; зарегистрирована форма для внутривенного введения [15, 17, 18].

Выявленное различие в результатах определения чувствительности к АМП по сравнению с предыдущими годами в виде увеличения резистентности к ряду препаратов, очевидно, связано с ежегодным пересмотром критериев интерпретации результатов определения чувствительности микробных патогенов к АМП Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [7] и ростом истинной резистентности, что диктует необходимость проведения постоянного мониторинга на резистентность к АМП основных микробных патогенов респираторного тракта при МВ.

В отношении ингаляционных форм АМП существуют другие критерии ввиду их незначительного проникновения в системный кровоток. Например, в 2005 г., Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам (Mesa Espanola de Normalizacion de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) [19] для ингаляционных форм тобрамицина были рекомендованы более высокие показатели при определении чувствительности *P. aeruginosa*: для чувствительных штаммов МПК < 64 мг/л, а для парентерального введения для устойчивых штаммов МПК > 4 мг/л [20]. При этом, для колистиметата натрия критериев не разработано и препарат продолжает применяться в виде ингаляций без ограничения.

Таким образом, установлено, что из дыхательного тракта пациентов детского возраста с муковисцидозом, проживающих в Московской области, выделены следующие микробные патогены: в 70,1% случаев – *S. aureus*, в том числе 6,4% – MRSA, в 24% – *P. aeruginosa*. Микроорганизмы других видов выделены в 14% случаев, изоляты с БЛРС составили 4%. Установлены случаи выделения

двух изолятов – *P. aeruginosa* и *S. aureus* с разной чувствительностью к антимикробным препаратам у одного и того же пациента. Хорошая чувствительность *S. aureus* установлена к следующим антимикробным препаратам: тигециклину, тейкопланину, ванкомицину, линезолиду, фосфомицину и фузидиевой кислоте (от 97 до 100%), а у *P. aeruginosa* – к колистину, меропенему и аминогликозидам.

Заключение

В результате проведённого исследования установлено, что *Paeruginosa* остаётся чувствительной к колистину, меропенему и аминогликозидам, а *S. aureus* – к тигециклину, тейкопланину, ванкомицину, линезолиду, фосфомицину и фузидиевой кислоте. Внедрение мониторинга антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных от пациентов с МВ позволит оптимизировать тактику антимикробной терапии с учетом полученных результатов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование выполнено в рамках научной темы ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области – «Мониторинг микробиологического статуса больных муковисцидозом и оптимизация антибактериальной терапии 122040600139–6» и согласно трехстороннего соглашения от научно-исследовательском сотрудничестве с Федеральным бюджетным учреждением науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования – Тронза Т.В., Кондратьева Е.И., Плоскирева А.А.;
сбор клинического материала и забор мокроты – Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Фатхуллина И.Р.;
микробиологическое исследование – Тронза Т.В., Плоскирева А.А.;
статистическая обработка – Тронза Т.В.
Написание текста – Кондратьева Е.И., Тронза Т.В., Фатхуллина И.Р., Воронкова А.Ю.;
редактирование – Кондратьева Е.И., Плоскирева А.А., Тронза Т.В., Воронкова А.Ю.

FUNDING

The study was carried out within the framework of the scientific theme of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region – «Monitoring of the microbiological status of patients with cystic fibrosis and optimization of antibiotic therapy 122040600139–6» and according to a tripartite agreement from research cooperation with the Federal Budgetary Institution of Science «Central Scientific Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare and Federal State Budget Scientific Institution Medical Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflict of interests.

CONTRIBUTION

The concept and design of the study – Tronza T.V., Kondratieva E. I., Ploskireva A. A.;
collection of clinical material and sputum sampling – Voronkova A. Yu., Kondratieva E. I., Fatkhullina I. R.;
microbiological research – Tronza T. V., Ploskireva A. A.;

statistical processing – Tronza T.V.

Writing the text – Kondratieva E. I., Tronza T.V., Fatkhullina I. R., Voronkova A. Yu.;

editing – Kondratieva E. I., Ploskireva A. A., Tronza T.V., Voronkova A. Yu.

Тронза Татьяна Васильевна, руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; врач-педиатр отделения муковисцидоза

Фатхуллина Ирина Ринатовна, врач-педиатр отделения муковисцидоза

Плоскирева Антонина Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по клинической работе

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра; Заместитель директора по науке

Tatyana V. Tronza, Head of Laboratory Research of the Laboratory of Clinical Microbiology; ORCID: 0000-0002-0606-0747

Voronkova A. Yur'evna, PhD, Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis; ORCID: 0000-0002-8183-7990

Irina R. Fatkhullina, laboratory assistant researcher; pediatrician; ORCID: 0000-0001-8005-5121

Antonina A. Ploskireva, Deputy Director for Clinical Affairs

Elena I. Kondratyeva, MD., prof., Head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Литература

1. National consensus (2nd edition) "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy" 2018 / Edited by E. I. Kondratieva, N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranova. Moscow. LLC "Company BORGES" Publ., 2018, 356 p. (in Russ.)
Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018/ Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018, 356 с.
2. Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I., Kondratieva E. I. Cystic fibrosis monograph: 2nd revised and enlarged edition. Moscow. Medpraktika Publ., 2021, 680 P. (in Russ.) ISBN: 978-5-98803-450-6.
Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Кондратьева Е. И. Монография муковисцидоз: издание 2-е переработанное и дополненное: Москва: Медпрактика, 2021, -С. 680, ISBN: 978-5-98803-450-6.
3. Lund-Palau H., Turnbull A. R., Bush A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Jun;10(6):685-97. doi: 10.1080/17476348.2016.1177460.
4. Polikarpova S.V., Zhilina S. V., Kondratenko O. V., Lyamin A. V., Borzova Yu.V., Zhestkov A. V. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis, Moscow. 2019, 127 p. (in Russ.) ISBN 978-5-94789-905-4.
5. Поликарпова С. В., Жилина С. В., Кондратенко О. В., Лямин А. В., Борзова Ю. В., Жестков А. В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, Москва, 2019, 127 с. ISBN 978-5-94789-905-4.
5. Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology. Guidelines. (in Russ.) (Avalable at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> Accessed: 17.07.2022)
Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии. Методические рекомендации <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> дата обращения 17.07.2022
6. Clinical recommendations of the IACMAC "Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)" New version 2021-01. (in Russ.) (Avalable at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations> Accessed: 17.07.2022)
Клинические рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» Новая версия 2021-01 <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> дата обращения 17.07.2022
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for inter-

- pretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. (Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf Accessed: 17.07.2022)
8. Avetisyan L.R., Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu., Siyanova E. A. Molecular mechanisms of formation of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung infection in patients with cystic fibrosis Abstracts of the XX International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology 2018. Moscow: *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 20(1): 8–9.
Аветисян Л. Р., Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Сиянова Е. А. Молекулярные механизмы формирования антибиотикорезистентности у *Pseudomonas aeruginosa* при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом Тезисы XX международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии 2018. Москва: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018; 20(1): 8–9.
 9. Polikarpova S. V., Kondratieva E. I., Shabalova L. A. et al. The microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics in a 15-year follow-up (2000–2015). *Medical Council*. 2016; (15): 84–89. (in Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2016–15–84–89.
Поликарпова С. В., Кондратьева Е. И., Шабалова Л. А., Пивкина Н. В., Жилина С. В., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Никонова В. С., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Семькин С. Ю., Амелина Е. Л., Красовский С. А. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). Медицинский Совет. 2016; (15): 84–89. doi: 10.21518/2079–701X-2016–15–84–89.
 10. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020 / Edited by E. I. Kondratieva, S. A. Krasovsky, M. A. Starinova, A. Yu. Voronkova, E. L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, S. N. Avdeeva, S. I. Kutsev. Moscow. ID “MEDPRAKTIKA-M” Publ., 2022, 68 p. (in Russ.)
Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. /Под редакцией Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, С. Н. Авдеева, С. И. Куцева. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2022, 68 с.
 11. Siyanova E. A., Chernukha M. Yu., Avetisyan L. R. et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2018; 97(2):77–86. (in Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2018–97–2–77–86.
Сиянова Е. А., Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р., Шагинян И. А., Прилипов А. Г., Усачев Е. В., Кондратьева Е. И., Припутневич Т. В., Гордеев А. Б., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Ильенкова Н. А., Красовский С. А., Шерман В. Д., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Усачева М. В. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2018; 97 (2): 77–86. doi: 10.24110/0031–403X-2018–97–2–77–86.
 12. Avetisyan L. R., Chernukha M. Yu., Shaginyan I. A. et al. Antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex bacteria persisting in the lungs of patients with cystic fibrosis (CF). *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2015 Nov-Dec;(6):3–10. (in Russ.)
Аветисян Л. Р., Чернуха М. Ю., Шагинян И. А., Капранов Н. И., Сиянова Е. А., Медведева О. С., Кондратьева Е. И., Алексеева Г. В., Красовский С. А., Усачева М. В., Амелина Е. Л. Антибиотикочувствительность *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерий *Burkholderia cepacia* complex, персистирующих в легких больных муковисцидозом (МВ). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 6. – С. 3–10.
 13. Shaginyan I. A., Avetisyan L. R., Chernukha M. Yu. et al. Molecular basis of phenotypic heterogeneity of *P. aeruginosa* bacteria causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis Moscow: Proceedings of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation. *Molecular Diagnostics*. 2017, pp. 250–251. (in Russ.)
Шагинян И. А., Аветисян Л. Р., Чернуха М. Ю., Сиянова Е. А., Припутневич Т. В., Трофимов Д. Ю., Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Гинцбург А. Л. Молекулярные основы фенотипической гетерогенности бактерий *P. Aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом Москва: Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Молекулярная диагностика. 2017. С. 250–251.
 14. Polikarpova S. V., Mitrokhin S. D., Mironov A. Yu. Microbiological monitoring in antibiotic therapy of children with cystic fibrosis. *Kursk scientific and practical bulletin “Man and his health”*, 2005, No. 4, pp. 57–64. (in Russ.)
Поликарпова С. В., Митрохин С. Д., Миронов А. Ю. Микробиологический мониторинг в антибактериальной терапии детей с муко-

- висцидозом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2005, № 4, – С. 57–64.
15. Cystic fibrosis (cystic fibrosis). Clinical guidelines 2021. (in Russ.) (Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 Accessed 07/17/2022.)
Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 Дата обращения 17.07.2022
 16. Hengzhuang W., Green K., Pressler T., Skov M., Katzenstein T.L., Wu X., Høiby N. Optimization of colistin dosing regimen for cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* biofilm lung infections. *Pediatr Pulmonol.* 2019 May;54(5):575–580. doi: 10.1002/ppul.24269.
 17. Shabalova L.A., Polikarpova S.V., Pivkina N.V., Kondratieva E.I., Voronkova A. Yu., Sherman V.D., Nikonova V.S. Experience of sodium colistimethate (Colistin) use for *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2016; 95 (6): 85–88. (in Russ.)
Шабалова Л. А., Поликарпова С. В., Пивкина Н. В., Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Никонова В. С. Опыт применения колистиметата натрия (Колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2016. № 6. С. 85–88.
 18. Castellani C., Duff A. J.A., Bell S. C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
 19. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma [Recommendations from MENSURA for selection of antimicrobial agents for susceptibility testing and criteria for the interpretation of antibiograms]. *Rev Esp Quimioter.* 2000 Mar;13(1):73–86. Spanish. PMID: 10856132.
 20. Morosini M.I., Garcia-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(9): 4480–5. doi: 10.1128/JCM.43.9.4480–4485.2005.