

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный
университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХАЧИЯН МАГДА МЕЛСИКОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В КРАСНОДАРСКОМ
КРАЕ И ОЦЕНКА РОЛИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кондратьева Елена Ивановна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Чернуха Марина Юрьевна

Пермь - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
ГЛАВА 1. Современное представление о муковисцидозе (обзор литературы)	15
1.1. Муковисцидоз как медико - социальная проблема	15
1.2. Регистр больных муковисцидозом	16
1.3. Генетика муковисцидоза	23
1.4. Эпидемиология бактериальной инфекции при муковисцидозе	29
1.5. Эпидемиология стафилококковой инфекции при муковисцидозе	32
1.6. Стафилококковая инфекция: фенотипические и генотипические особенности	34
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	42
Общая структура и стратегия исследования	42
Материалы исследования	42
Методы исследования	46
Методы статистического анализа данных	49
ГЛАВА 3. Клинико - генетическая и микробиологическая характеристика пациентов с муковисцидозом	50
ГЛАВА 4. Хроническая инфекция легких, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i>, у пациентов с муковисцидозом	91
ГЛАВА 5. Обсуждение	105
Выводы	131
Практические рекомендации	133
Список условных сокращений и обозначений	136
Список литературы	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ) — частое наследственное моногенное заболевание, обусловленное патологическими нуклеотидными последовательностями гена *CFTR* (*МВТР* - муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [1-5,7].

Тяжесть состояния у данных больных обусловлена в первую очередь патологией респираторного тракта и бактериальным составом бронхиального секрета, в связи с чем необходимо пожизненное наблюдение микробного пейзажа и использование комплексной, адекватной антибактериальной терапии [3-6].

В странах, где число новорожденных с МВ и число пациентов при перерасчете на единицу населения достаточно высокое, существуют национальные регистры больных МВ [www.ecfs.eu, www.cfri.ie, www.cff.org, www.cftrust.org.uk, www.cysticfibrosis.ca, <https://www.cff.org>].

Практика ведения регистров пациентов имеет огромное медико-социальное значение, играет значительную роль в принятии организационных решений, лекарственном обеспечении. Повышенный интерес к регистрации пациентов с различными нозологиями обусловлен потребностью в информации о реальном клиническом течении различных заболеваний и оценке безопасности применяемых медицинских технологий, а также в повышении эффективности лечения в условиях реальной клинической практики [7-9].

Необходимость в ведении регистра больных МВ на общенациональном уровне очевидна: это оптимизация данных и унифицирование важнейшей клинической информации, касающейся больных МВ [10]. Результатом создания и ежегодного анализа данных регистра должно явиться понимание следующих принципиальных эпидемиологических показателей: число больных, в том числе умерших, численность по регионам, возраст пациентов, их распределение по полу и медиана выживаемости [8-11].

Полученные эпидемиологические данные при создании регистров различных регионов страны призваны способствовать изучению особенностей генетической и

клинической характеристики пациентов с МВ и позволят разрабатывать факторы риска развития состояний, угрожающих жизни и прогнозировать течение заболевания, усовершенствовать стандарты диагностики, систему диспансеризации и реабилитации больных с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов с МВ. Анализ динамики состояния здоровья пациентов Краснодарского края с учетом проводимых мероприятий по усовершенствованию медицинской помощи ранее не проводился. Кроме того, регистр способствует изучению микробиологического профиля больных МВ, как в возрастном аспекте, так и в регионах [8-13]. Структура микробиологического пейзажа с учетом масштаба страны и разнообразия климатических регионов, особенности оказания медицинской помощи может значительно отличаться и требует изучения в каждом конкретном регионе.

Изучение структуры микрофлоры дыхательных путей больных МВ и определение чувствительности к антибактериальным препаратам определяет эффективность антимикробной терапии, от которой зависит респираторная функция, и, в конечном счете, продолжительность жизни [14,15].

Вызывает озабоченность частое (до 2/3 случаев у госпитализированных больных) выявление в посевах бронхиального секрета больных МВ ассоциаций микроорганизмов, включающих антибиотикорезистентные штаммы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) мукоидный и немучоидный фенотипы, представители различных видов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter spp.* (*A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*), *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*) и другие [13-15].

В связи с этим изучение микробиологического профиля детей с МВ в Краснодарском крае является актуальным и имеет медико-социальное значение для данного региона. Создание регистра будет способствовать пониманию уровня здоровья пациентов и усовершенствованию медицинской помощи в крае.

Ранее были изучены российские генотипы *Burkholderia cepacia complex* и *Pseudomonas aeruginosa*, показано, что их персистенция связана как с внутрибольничным заражением, так и с их присутствием в окружающей среде [16,17].

Подобных исследований для *Staphylococcus aureus* не проводилось. Известно, что хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Staphylococcus aureus*, является

самой распространенной среди пациентов с МВ (58,4%), особенно в детском возрасте (60,9%) [10]. Для больных МВ клиническое и эпидемиологическое значение имеет *MRSA* (methicillin resistant *S. aureus* - метициллин резистентный *S. aureus*), распространенность которого среди российских пациентов с МВ согласно данным Регистра 2017-2018 года составляет около 4% [9,10]. При ХИЛ, вызванной *MRSA*, у больных МВ наблюдается быстрое снижение функции легких, а после обострения, вызванного *MRSA*, функцию легких не удастся полностью восстановить [18-20]. Пациенты с *MRSA* получают больше курсов внутривенной антибактериальной терапии, госпитализируются чаще, имеют задержку в развитии и низкую выживаемость [21-26].

В связи с этим для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больных МВ необходимо предупредить колонизацию больных МВ *MRSA*, для чего необходимо знать эпидемиологические и микробиологические особенности ХИЛ, вызванной *S. aureus*, у больных МВ.

Степень разработанности проблемы

В течение восьми лет ведения Регистра были достигнуты значительные результаты, так в 2020 году опубликована версия Регистра за 2018 г., которая аккумулировала информацию от 81 из 85 субъектов РФ. Данные представлены по всем 9 федеральным округам Российской Федерации, в том числе по Северокавказскому и Крымскому федеральным округам [10]. Число внесенных в регистр пациентов увеличилось с 1026 до 3142. Средний возраст постановки диагноза снизился с 1,0 до 0,5 лет, увеличилось число лиц, выявленных по неонатальному скринингу, с 28,8% в 2011 г. до 48,2% в 2018 г. [27]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за период 2014-2018 гг. составляет 33,8 (30,6–37,2) лет [27].

Данные регистра по Краснодарскому краю в динамике не анализировались и представляют научный и практический интерес. Изучена частота МВ в крае, генетическое разнообразие, роль неонатального скрининга в диагностике заболевания [28,29].

Исследований микрофлоры дыхательного тракта пациентов с МВ Краснодарского края и юга страны, а также антибиотикорезистентность наиболее значимых патогенов, играющих ведущую роль в прогрессировании поражения

дыхательного тракта, не проводилось. Полученные данные могут быть основой мер по профилактике инфекции среди пациентов с МВ.

Эпидемиологическое значение *MRSA* определяется способностью этого микроорганизма приобретать резистентность практически ко всем существующим антибиотикам, затрудняя эрадикацию и обеспечивая длительное существование источников *MRSA*, а также способностью формировать госпитальные клоны [30-33]. При МВ данная проблема изучена недостаточно.

Теоретическое обоснование цели планируемого исследования

Существуют и проблемы, которые наглядно демонстрирует Регистр. Это определение различий между регионами в состоянии здоровья пациентов и оказания медицинской помощи и их причин [8-10,13,34-40]. Зарегистрирована высокая вариабельность частоты поражения дыхательного тракта высокопатогенными микробными возбудителями между округами РФ [8-10,34]. Нет анализа ситуации в отдельных регионах для разработки программ профилактики в конкретном регионе, а также сравнения различных методов лечения и их эффективности. Необходим мониторинг антибиотикорезистентности основных патогенов дыхательного тракта при МВ в каждом регионе страны для определения тактики терапии и профилактики антибиотикорезистентности. До конца не определена роль стафилококковой инфекции в плане распространения инфекции среди больных МВ, прогноза заболевания и формирования *MRSA*, тактики антибактериальной терапии.

Состояние здоровья пациентов Краснодарского края, хроническая инфекция дыхательного тракта, чувствительность к антибактериальным препаратам, особенности осложнений и подходы к терапии в сравнении с данными других регионов, и, в целом, по РФ не изучались.

Цель исследования - изучить клинико-генетическую и микробиологическую характеристику муковисцидоза у детей и подростков Краснодарского края в динамике на основе данных регистров за 2011, 2015, 2018 годы и оценить эффективность мер по повышению качества оказания медицинской помощи, установить роль хронической стафилококковой инфекции при муковисцидозе для разработки подходов к ее профилактике и терапии.

Задачи:

1. Установить заболеваемость муковисцидозом и изучить характеристику вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом в Краснодарском крае.
2. Оценить клиническую характеристику пациентов с муковисцидозом Краснодарского края и объем терапии в динамике по данным регистров 2011, 2015 и 2018 годов.
3. Исследовать структуру микрофлоры дыхательных путей пациентов с муковисцидозом Краснодарского края и определить чувствительность/резистентность основных микробных патогенов к антимикробным препаратам для обоснования рекомендаций для терапии.
4. Оценить значимость данных регистра пациентов Краснодарского края для разработки подходов к усовершенствованию медицинской помощи и их эффективности.
5. Изучить эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, вызванной *Staphylococcus aureus*, для разработки профилактических мероприятий и проведения рациональной антибактериальной терапии.

Научная новизна:

Впервые описана клиническая характеристика детей и подростков с МВ Краснодарского края согласно требованиям Европейского регистра по данным за 2011, 2015, 2018 годы.

Проведен анализ заболеваемости МВ в крае и роли неонатального скрининга в диагностике МВ. На основе данных регистра пациентов Краснодарского края проведен анализ генетического полиморфизма гена *CFTR* у детей и взрослых. Аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае в 2018 г. отличалась от показателей по РФ: чаще встречался генетический вариант F508del - 62,9% (53,05% в РФ), в число 10 первых мутаций наряду с F508del вошли варианты: CFTRdele2,3 - 5,6%, 2184insA - 2,8%, L138ins - 2,1%, G542X - 2,1%, W1282X - 2,1%, 2143delT - 1,4%, N1303K - 0,7%.

Впервые описана функция легких пациентов с муковисцидозом Краснодарского края, нутритивный статус, осложнения. Проведен анализ применяемой в крае терапии пациентов с МВ.

Впервые изучена характеристика микробиологического пейзажа дыхательного тракта детей с муковисцидозом за период 2010-2020 годы. Впервые описана чувствительность и резистентность грамотрицательной и грамположительной флоры пациентов с муковисцидозом Краснодарского края.

Представлен сравнительный анализ состояния здоровья детей Краснодарского края с пациентами из Московского региона и Красноярского края и ряда регионов юга страны. На основе полученных результатов разработаны мероприятия по улучшению медицинской помощи пациентам с МВ в крае и оценена их эффективность.

На территории РФ проведена оценка распространенности хронической стафилококковой инфекции и выявлены пути ее распространения, а также циркуляция в дыхательных путях пациентов конкретного генотипа или разных генотипов, персистирующих одновременно или сменяющих друг друга. Изучены фенотипическая и генетическая гетерогенность *Staphylococcus aureus* и чувствительность *Staphylococcus aureus* к антибиотикам у пациентов РФ. Использование комплексного подхода с определением эпидемических маркеров в выделенных изолятах позволило понять популяционную структуру и эпидемиологическую значимость *MRSA*, циркулирующих среди больных МВ России, что имеет важное значение для контроля их распространения. Доказано, что *MSSA* являются фактором риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты показали, что заболеваемость в регионе составляет 11,0-15,8 на 100000 новорожденных. Количество пациентов за 7 лет увеличилось на 24 человека, из них 23 ребенка, при этом количество пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, возросло до 28 в 2018 году. Общее число пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, в 2018 году составило 47 (61,04%). Средний возраст установления диагноза снизился с 2011 по 2018 гг. в 2 раза.

В Краснодарском крае к 2015 году отмечалось увеличение числа лиц с не идентифицированными генетическими вариантами гена *CFTR*, что свидетельствовало

о необходимости повышения охвата ДНК - диагностикой с использованием широкого набора частых генетических вариантов и секвенирования. К 2018 году этот показатель снизился почти в 2 раза, но оставался выше, чем в стране, увеличилось число генетических вариантов гена *CFTR*. Аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае в 2018 гг. была представлена F508del - 62,94%, CFTRdele2,3 - 5,59%, 2184insA - 2,8%, L138ins - 2,10% G542X - 2,10%, W1282X - 2,10%, 2143delT - 1,40%, мутации N1303K, R334W, 1367del5, 1677delTA, 4015delT встречались в 0,70%.

Увеличение количества лиц с хронической синегнойной инфекцией среди пациентов Краснодарского края в период 2011-2015 гг. (по данным регистров) свидетельствовало о недостаточном использовании мер по профилактике перекрестной инфекции среди больных. В 2015 году регион отличала высокая частота назначения внутривенной антибактериальной терапии (77,94%), бронходилататоров (85,29%) и ингаляционных стероидов (29,41%), что 2 раза превышало потребление антибактериальных препаратов и бронхолитиков пациентами РФ и центрального региона и свидетельствовало о недостаточной эффективности терапии на фоне отсутствия мер профилактики перекрестного инфицирования.

Проведенные меры по усовершенствованию медицинской помощи пациентам МВ в детском возрасте (усиление мер профилактики перекрестной инфекции, развитие амбулаторной помощи и внедрение современных методов базисной терапии и АБТ хронической инфекции) привели к положительным результатам. Так, в 2018 году сократилось количество пациентов с интермиттирующим высевом *Pseudomonas aeruginosa* и, соответственно, частота назначения внутривенной антибактериальной терапии сократилась до 48,05%. Кроме того, в 2018 году количество пациентов, получавших гипертонический раствор натрия хлорида, увеличилось более чем в 2 раза.

Результаты по изучению антибактериальной резистентности основных микробных патогенов дыхательного тракта пациентов Краснодарского края должны использоваться при назначении антибактериальной терапии пациентам с МВ.

Показано, что больные МВ РФ инфицированы не уникальными сиквенс-типами *S. aureus*, а сиквенс-типами, которые широко распространены среди населения России. Низкий процент эффективности эрадикации *S. aureus* и высокая частота

формирования ХСИ показывает отсутствие необходимости в проведении эрадикационной антибактериальной терапии и обосновывает ее применение при эпизодах острых респираторных инфекций и обострениях хронического процесса со стороны легких.

Показано, что *MSSA* являются фактором риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции, что требует постоянного мониторинга антибиотикочувствительности. Исследование показало, что в отношении больных МВ России эпидемическим можно считать *MRSA* ST8 с SCCmec IV типом. Больные МВ являются его источником, что требует соблюдения профилактических мер, как при госпитализации, так и при динамическом наблюдении в амбулаторных условиях.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала комплексную оценку заболеваемости МВ в Краснодарском крае, эффективности неонатального скрининга, молекулярной диагностики, состояния здоровья детей и подростков с МВ, оценку микробиологического статуса дыхательной системы и чувствительности основных патогенов к антибактериальным препаратам Краснодарского края в период 2010-2020 гг. для создания программы профилактики перекрестной инфекции, повышения качества медицинской помощи пациентам и рекомендаций по подбору АБТ с ее последующей оценкой по данным регистров 2015- 2018 годов.

Хроническая инфекция, вызванная *S. aureus* изучалась у пациентов с МВ из разных регионов РФ с применением современных микробиологических методов, включая бактериологические и молекулярно-генетические, а также эпидемиологические и статистические методы исследования. Исследование биологического материала проводили согласно принятому в стране алгоритму микробиологической диагностики [3].

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне ретроспективного многоцентрового исследования при сравнении показателей здоровья детей и результатов микробиологических исследований в регионах. Для оценки профилактических мер применяли дизайн в виде открытого проспективного исследования.

Применялись современные лабораторные, инструментальные, биохимические и генетические методы исследования. Использовались современные статистические методы с учетом задач исследования и применяемых методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость муковисцидозом по данным неонатального скрининга в Краснодарском крае составила 11,0 на 100 000 новорожденных в 2011 году и 15,8 на 100 000 новорожденных в 2018 году. За период 2011-2018 гг. по данным регистра муковисцидоза наблюдается положительная динамика: увеличение числа пациентов за счет лиц, выявленных по неонатальному скринингу (61%) и снижение возраста постановки диагноза в 2 раза, увеличение количества больных, получающих в качестве базисной терапии - гипертонический раствор, жирорастворимые витамины, снижение объема антибактериальной терапии. Аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае в 2018 гг. была представлена F508del - 62,94%, CFTRdele2,3 - 5,59%, 2184insA - 2,8%, L138ins - 2,10% G542X - 2,10%, W1282X - 2,10%, 2143delT - 1,40%, мутации N1303K, R334W, 1367del5, 1677delTA, 4015delT встречались в 0,70%. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся в период 2015 - 2018 гг. составила 33,8 лет.
2. В 2011-2015 годах в Краснодарском крае отмечалось увеличение в 2,7 раза количества лиц с хронической *Pseudomonas aeruginosa* и высокая частота интермиттирующей *Pseudomonas aeruginosa* инфекции (25%), что отразилось на увеличении количества лиц, получающих ингаляционную и внутривенную антибактериальную терапию (77,94%). Отмечается рост резистентности неферментирующей грамотрицательной флоры к антимикробным препаратам. В Краснодарском крае частота высева *Staphylococcus aureus* за период наблюдения (2011 (37,04%), 2015 (33,82%), 2018 (38,9%) гг.) не изменилась. Разработка профилактических мероприятий в 2015 году привела к сокращению лиц с интермиттирующей синегнойной инфекцией и объема терапии в 1,7 раза к 2018 году.
3. *Staphylococcus aureus* является доминирующим возбудителем у пациентов с муковисцидозом РФ, выделяется у 53,3% при тяжелом течении заболевания и у 78,5% детей с отсутствием структурных изменений со стороны дыхательной

системы. Эрадикация *Staphylococcus aureus* достигается у 66% пациентов, однако через 6 месяцев хроническая стафилококковая инфекция вновь обнаруживается в 55% случаев. Причиной хронической стафилококковой инфекции у больных МВ могут быть *Staphylococcus aureus* как госпитального (*MRSA ST8* с *SCCmec IV* типом), так и не госпитального происхождения. Пациенты являются источником мультирезистентных эпидемически значимых штаммов *Staphylococcus aureus*.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных. Работа выполнена на достаточном клиническом материале: проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 70 пациентов (54 - дети) с МВ Краснодарского края в 2011 году, 92 пациентов (68 - дети) - в 2015 году, а в 2018 году - данные 94 (77 - дети) пациентов. За период с 2010 по 2020 гг. было исследовано 2189 посевов мокроты и трахеобронхиального секрета пациентов края. Проведено сравнение состояния здоровья и объем получаемой терапии в 2015 году у 68 пациентов Краснодарского края (34 мужского и 34 женского пола), с показателями по г. Москве (233 пациента), в Московской области (131 пациент), в Красноярском крае (59 пациентов). Для исследования роли и эволюции *S. aureus* служили: данные анкетирования больных муковисцидозом в РФ и 556 изолятов *S. aureus*, из которых 479 были выделены от детей и 77 - от взрослых больных МВ в период с 2006 по 2017 гг.

Для решения поставленных задач применялся комплексный методологический подход с использованием современных клинических, инструментальных, микробиологических и генетических методов исследования, соответствующего сертифицированного медицинского оборудования, компьютерных технологий. Достоверность результатов диссертационной работы определяется использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Статистическую обработку проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 24.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п.п.1 и 5 паспорта специальности 3.1.21. Педиатрия (п. 1 - Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка, п.2 - Клиника, диагностика и лечение врождённых и наследственных болезней).

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII, XVIII Национальных конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 24-26 октября 2018 г.; 22-24 октября 2019 г.; 41-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Белград (Сербия); 06-10 июня 2018 г.); XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25-26 апреля 2019 г.); 42-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5-8 июня 2019 г.); на XVII съезде педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013г.); на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014г.).

Работа проводилась в рамках госзадания «Молекулярные механизмы микроэволюции возбудителей бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), а также при частичном финансировании по госзаданию «Персонализированная антибактериальная терапия в педиатрии» (АААА-А18-118081390037-3) «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации внедрены в практическую работу пульмонологического отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края и центра муковисцидоза Пермского края ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России и кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

На основе данных регистра и мониторинга микрофлоры дыхательного тракта была усовершенствована медицинская помощь пациентам МВ в детском возрасте - усиление мер профилактики перекрестной инфекции, развитие амбулаторной помощи и внедрение современных методов базисной и антибактериальной терапии.

Результаты исследования эпидемиологических и микробиологических особенностей хронической инфекции легких у пациентов с муковисцидозом, вызванной *S. aureus*, были использованы для разработки мер профилактики и схем рациональной антибактериальной терапии.

Личный вклад автора

Клинико-anamnestическое обследование детей, сбор материала по данным историй болезни для регистров 2011-2015 и 2018 годов; создание базы данных пациентов с различными генотипами; создание базы данных пациентов Краснодарского края согласно требованиям европейского регистра, с данными микрофлоры дыхательного тракта и чувствительностью к антибактериальным препаратам; участие в сборе биоматериала для изучения стафилококковой инфекции РФ, проведение ряда микробиологических исследований, статистического анализа; разработка лечебных и профилактических мер; подготовка основных публикаций по теме исследования.

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 статей в рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций журналах, 2 из них - в журналах, индексируемых в реферативных базах данных зарубежных информационно-аналитических систем (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 251 источник, из них 72 отечественных и 179 – зарубежных авторов, приложения. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 12 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МУКОВИСЦИДОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Муковисцидоз как медико-социальная проблема

Муковисцидоз (МВ) (именуемый в зарубежной литературе кистозный фиброз, cystic fibrosis (CF)) вызван патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR) [1-7,41]. МВ является полиорганным заболеванием, но больше всего поражается дыхательный тракт. С точки зрения поражения респираторного тракта МВ представляет собой хроническое заболевание легких с непрерывно прогрессирующим течением, проявляющееся прогрессирующим снижением функции легких и снижением качества жизни [7, 42-45]. Легочные обострения представляют собой, как правило, тяжелые нарушения функции дыхания с развитием дыхательной недостаточности, системного воспаления, хронической интоксикации, усталости, потери веса, т.е. симптомами, которые являются потенциально обратимыми при улучшении мукоцилиарного клиренса дыхательных путей, в том числе, благодаря применению антимикробной терапии (АМТ), направленной против патогенов, вызывающих хроническую бактериальную инфекцию [46-49]. На сегодняшний день, благодаря технологиям секвенирования микробиома известна роль не только классических доминирующих бактериальных патогенов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* и *Staphylococcus aureus*), но и обозначена патологическая роль других бактерий (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, *Mycobacterium abscessus*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*) и грибов (*Aspergillus fumigatus*), которые, несомненно, вносят свой вклад в патогенез и прогрессирование заболевания [50-64].

Благодаря совершенствованию терапевтических подходов, внедрению фармакогенетической терапии медиана выживаемости пациентов с МВ в мире неуклонно растет. Так, в США возраст дожития по данным версии регистра 2016 г. составляет 43 года и в течение последних 10 лет данная цифра увеличилась более чем на 10 лет, аналогичная ситуация наблюдается в странах Европы (прогнозируемый возраст дожития – 50 лет) [65-67].

Таким образом, хронический бронхолегочный процесс при МВ на сегодняшний день рассматривается как хроническое микробно-воспалительное заболевание с

прогрессирующим течением, но подверженное контролю посредством микробиологического мониторинга с применением рациональной антимикробной терапии, направленной на преодоление антибиотикорезистентности, а также базисной терапии, включающей муколитическую терапию, кинезитерапию, а также предупреждение и лечение осложнений, ранее считавшихся фатальными. Все это требует дальнейшего проведения фундаментальных научных исследований и разработки прикладных технологий.

1.2. Регистр пациентов с муковисцидозом

Появление национальных и многонациональных регистров, в которых собираются большие объемы клинических данных, стало инструментом для улучшения понимания изменений демографических показателей при МВ, планирования мер по улучшению качества медицинской помощи, оценки их эффективности.

1.2.1. Американский, Европейский и национальный регистры пациентов с муковисцидозом

Регистр пациентов Фонда МВ США (CFFPR) содержит данные о почти 30000 пациентах и ведется в течение нескольких десятилетий, демонстрируя устойчивое увеличение с течением времени. В 2016 году в регистре США насчитывалось 29497 человек с МВ. В версии регистра за 2016 год количество пациентов, достигших 18-летнего возраста и старше, составило 53%, в 2006 году регистр насчитывал 44% взрослых, а в 1996 году 36% взрослых с МВ. Таким образом, в течение последних 20-ти лет в США наблюдается более чем 2-х кратное увеличение количества взрослых с МВ [65,66]. По данным регистра люди, родившиеся в период между 2012 и 2016 годами, в среднем могут жить до 43 лет, в сравнении с людьми, рожденными в период между 1992-1996 гг., у которых ожидаемая продолжительность жизни составляет 31 год. Такой прогресс связан, в том числе, с появлением на фармацевтическом рынке и началом активного использования препаратов-модуляторов гена *CFTR*. Хорошие показатели нутритивного статуса (для детей (2-18 лет) ИМТ более 50 перцентили) были отмечены в регистре 2016 года, где медиана ИМТ находится на уровне 55 перцентилья, и демонстрирует стойкую положительную динамику в сравнении с 2006 г. (47 перцентиль) и 2011 г. (51 перцентиль). Показатели нутритивного статуса взрослых пациентов (ИМТ более 23 для мужчин и 22 для женщин) в 2016 году также

характеризуются положительной динамикой, нормальный ИМТ имеют 51% взрослых пациентов, по сравнению с 2006 г. - 40%, в 2011 г. – 46%.

По сведениям регистра МВ США трансплантация легких выполнена 1478 пациентам. Среди осложнений МВ в 2016 году лидирует полипозный риносинусит (22% среди детей, 52% среди взрослых), астма (31% среди детей, 32% среди взрослых), муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД) (6% среди детей, 35% среди взрослых), депрессия (3% среди детей, 25% среди взрослых). В отношении инфицирования бактериальными патогенами в 2016 году на территории США наблюдалась следующая ситуация: колонизация *Pseudomonas aeruginosa* выявлена среди 46% обследованных, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* у 26% пациентов, *Burkholderia cepacia complex* диагностирована у 3% больных, *Nontuberculous mycobacteria* у 13% людей с МВ [65].

В 2016 году 7594 человека получали лечение модуляторами гена *CFTR*, что составило 83% пациентов старше 2-х лет обладателей мутаций III класса (G551D). Наблюдается стремительное внедрение *CFTR* модуляторов в терапию МВ, принимая во внимание, что ивакафтор был зарегистрирован в 2012 году, а в 2015 году был одобрен к применению второй модулятор гена *CFTR* - комбинированный препарат ивакафтор /лумакафтор для пациентов с двумя мутациями F508del [65].

Оценка функции легких по показателю ОФВ₁ демонстрирует положительную динамику для респондентов старше 5 лет, так, для 10-летних пациентов показано нарастание ОФВ₁ с 86% до 96% (с 1996 по 2016 гг.), для 18-летних пациентов увеличение ОФВ₁ с 66% до 83% (с 1996 по 2016 гг.), а также для 30-летних пациентов прирост с 49% до 61% (с 1996 по 2016 гг.) [65].

В 2016 году по данным регистра 26% детей и 42% взрослых пациентов получали курсы внутривенной антибактериальной терапии.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по данным регистра США 2016 г. для пациентов, родившихся в период между 2012 и 2016 годами, составляет 43 года, для сравнения, пациенты, рожденные между 1992 и 1996 гг. имеют ожидаемую продолжительность жизни 31 год [65].

Таблица 1 - Динамика основных демографических показателей пациентов с МВ по данным регистра США за 2000-2016 гг. [65]

Показатель	2000	2005	2010	2014	2015	2016
Количество пациентов, (n)	22201	23082	26366	28680	28983	29497
Число новых случаев, (n)	972	938	1112	923	853	944
Выявлено по неонатальному скринингу, %	8,1	18,6	54,9	63,1	59,6	64
Средний возраст постановки диагноза (лет)	3,1	3,2	3,5	3,8	3,8	3,8
Медиана возраста постановки диагноза (мес.)	6	6	5	4	4	4
Средний возраст (лет)	16,9	17,8	19,2	20,5	20,9	21,6
Медиана среднего возраста (лет)	14,8	15,8	17,2	18,2	18,6	19,6
Взрослые, старше 18 лет, %	38,7	42,7	47,5	50,7	51,6	53
Ожидаемая медиана продолжительности жизни, лет	33,30	37,90	39,00	40,00	41,70	43,00
Летальность, (n)	422	358	420	467	448	-
Возраст смерти, медиана (лет)	26,20	26,50	27,50	29,40	30,10	-
Пациенты с трансплантатом легких, (n)	168	154	193	207	216	-
Пациенты с трансплантатом печени, (n)	21	15	17	16	15	-
Пациенты с трансплантатом почек, (n)	0	4	7	13	8	-

По данным Европейского регистра МВ (European Cystic Fibrosis Society (ECFS) за 2018 г., последний отчет по которому опубликован в ноябре 2019 г. общая численность пациентов в регистре составила 35582 пациента. По данным ECFS, опубликованным 18.09.2019 г. численность пациентов уже составляет 42000 человек [67]. Больше половины пациентов составляют взрослые с МВ (48,2% детей и 51,8% взрослых), возрастная медиана постановки диагноза МВ равна 3,6 месяца. Средняя выживаемость пациентов с МВ неуклонно возрастает и в настоящее время в большинстве европейских стран превышает 40 лет [67]. На сегодняшний день в Европейском в регистре зарегистрированы данные пациентов старше 80-ти лет. Ежегодно в Европе выполняется большое количество операций по трансплантации легких и печени при МВ, так в 2018 г. было выполнено 1701 трансплантация легких и 169 трансплантаций печени [67].

Таблица 2 - Характеристика основных демографических показателей пациентов с МВ по данным Европейского регистра за 2018 г. [67]

Показатель	Женщины	Мужчины	Всего
Количество пациентов, (n)	16856 (47,37)	18726 (52,63)	35582
Фактический возраст, средний, медиана (лет)	20,0 18,0	20,9 19,3	20,5 18,6
Доля взрослых пациентов, %	50,1	53,3	51,8
Возраст постановки диагноза средний, медиана (лет, мес.)	4,1 3,6	4,0 3,6	4,1 3,6
Летальность, (n, %)	203 (1,3)	183 (1,0)	386 (1,1)
Возраст смерти, средний, медиана (лет)	27,8 25,0	29,6 29,0	28,7 27,0
Пациенты с трансплантатом легких, (n, %)	841 (5,5)	860 (5,1)	1701 (5,3)
Пациенты с трансплантатом печени, (n, %)	60 (0,4)	109 (0,6)	169 (0,5)
Пациенты с трансплантатом почек, (n, %)	13	8	-

В ряде стран Европы (Бельгия, Германия, Франция, Греция, Ирландия, Израиль, Италия, Нидерланды, Словакия, Швеция, Великобритания) доля взрослых пациентов составляет более 50% (Рисунок 1) [67].

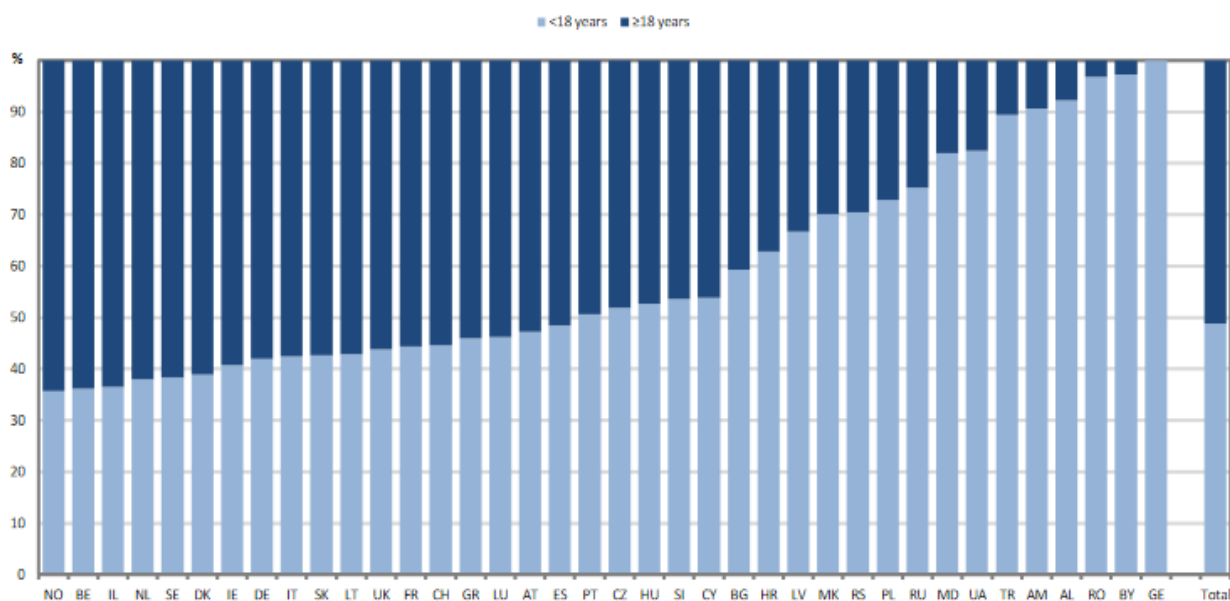


Рисунок 1 - Соотношение взрослых и детей по данным Европейского регистра пациентов с МВ [67]

Примечание: синий цвет – взрослые пациенты ≥ 18 years, голубой цвет - дети

Одной из задач регистра является прогнозирование численности пациентов в будущем, так, по данным ECFS, включающим информацию о пациентах из 34 стран ожидаемое увеличение распространенности МВ к 2025 году среди детей составит

25%, среди взрослых 75% для западноевропейских стран, для стран Восточной Европы предполагается в большей степени рост количества взрослых пациентов [67,68]. Авторы сообщают, что общее количество пациентов с МВ в странах группы А (Бельгия, Чехия, Дания, Франция, Великобритания и Нидерланды) увеличится на 50% к 2025 гг. соответственно; число детей с МВ увеличится на 16% и 20% к 2020 и 2025 гг. соответственно, и число взрослых с МВ увеличится на 54% и 78% к 2020 и 2025 гг. соответственно [68]. Прогнозы для стран группы В (Германия, Венгрия, Ирландия, Израиль, Латвия, Молдова, Сербия, Швеция, Словения и Словакия) показали, что общее количество пациентов с МВ в этой группе стран увеличится до 47% к 2025 году, что соответствует приросту среди детей до 22% и среди взрослых до 72%. Согласно этим прогнозам, общее количество пациентов с МВ будет увеличиваться с 26 995 пациентов (2010 г.) до 40 194 пациентов к 2025 году в этих 16 странах (группы А и В) и взрослых пациентов будет составлять 60% от всех пациентов с МВ к 2025 году [68]. Индивидуальные прогнозы для 10 стран, классифицированных в группе С (Австрия, Швейцария, Кипр, Испания, Финляндия, Греция, Италия, Люксембург, Мальта и Португалия) предположили, что к 2025 году число МВ в странах группы С увеличится на 4890 пациентов (увеличение на 1035 детей и 3855 взрослых) [68]. Количество детей и взрослых с МВ в группе стран D (Болгария, Беларусь, Эстония, Литва, Польша, Румыния, Российская Федерация и Украина) по прогнозам к 2025 году увеличится на 2120 пациентов (увеличение на 1648 детей и 472 взрослых) [68].

1.2.2. Российский регистр пациентов с муковисцидозом

В РФ первый регистр пациентов с МВ был создан в московском регионе в 2010 году, а классическая версия регистра согласно рекомендациям Европейского регистра (ECFSРR) была создана в 2011 г. и вошла в состав европейского регистра [69]. В 2011 году в национальный регистр были включены данные из 16 регионов — субъектов РФ и города Новосибирска и собрана информация о 1026 пациентах, из них всего 24,95% взрослых с МВ, к 2015 г. количество пациентов по данным регистра увеличилось 2,9 раза и составило 2916 пациентов, а в 2018 году число пациентов возросло до 3142 (Рисунок 2) [8-10, 69,70].

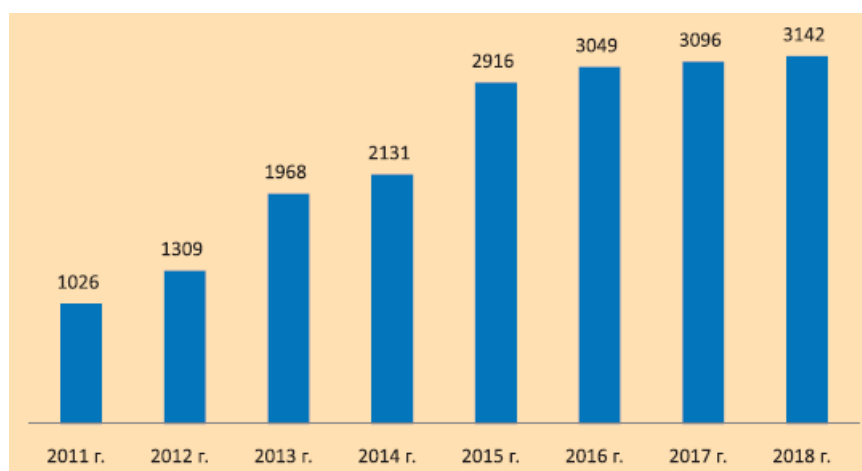


Рисунок 2 - Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2018 годы [10]

В 2020 году был опубликован 8 выпуск регистра 2018 года [10]. Число внесенных в регистр пациентов выросло с 1026 до 3142, число регионов РФ-участников регистра с 16 до 81 [10]. Средний возраст постановки диагноза снизился с 1,0 до 0,5 лет, увеличилось число лиц, выявленных по неонатальному скринингу, с 28,8% в 2011г. до 48,2% в 2018 г. Увеличивается средний возраст пациентов и возраст смерти. Доля взрослых пациентов практически не изменилась, так в 2011 году в регистре было 24,95% взрослых, а в 2018 году 24,7%. В рамках оценки клинических параметров обращает на себя внимание отсутствие роста показателей, характеризующих функцию легких и нутритивный статус. Показатели нутритивного статуса демонстрируют устойчивое плато, как среди детей, даже с тенденцией к снижению если смотреть на крайние годы – 2011 и 2018, так и среди взрослых, что, несомненно, обнаруживает проблему, поскольку внедрение новых терапевтических стратегий должно было бы положительно отразиться на состоянии нутритивного статуса. Поскольку этого не происходит, необходимо анализировать и искать причины, которые препятствуют увеличению массы и роста среди пациентов с МВ. Так, неконтролируемая хроническая бактериальная инфекция, является одной из причин снижения и отсутствия положительной динамики ИМТ.

Увеличивается число проведенных трансплантаций легких и печени. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за период 2014-2018гг. составляет 33,8 (30,6–37,2) лет (Таблица 3).

Таблица 3 - Динамика основных демографических и клинических показателей пациентов с МВ по данным национального регистра РФ за 2011-2018 гг. [10]

Показатель/год	2011	2012	2013	2014	2015	2018
Количество пациентов, (n), в том числе взрослых, (n, %)	1026 (256) 24,95	1309 (368) 28,11	1968 (563) 28,61	2131 (622) 29,19	2604 (625) 20,3	3142 (776) 24,7
Живы, n	1011	1251	1707	1815	2877	3091
Умерли, n	15	20	32	32	39	51
Частота встречаемости на 100 000 населения	1,909	1,869	2,21	2,31	2,19	2,5
Частота встречаемости на 100 000 в Краснодарском крае	1,351	1,362	3,224	1,449	1,687	1,678
Возраст годы, М ± SD	11,5 ± 8,9	11,8 ± 8,9	11,9 ± 9,1	12,2 ± 9,4	12,1 ± 9,5	12,8 ± 9,6
Возраст установления диагноза, годы, М ± SD	3,3 ± 5,5	3,5 ± 5,6	3,4 ± 6,1	3,3 ± 5,8	3,2 ± 5,8	3,1 ± 6,1
Выявлено по неонатальному скринингу, всего %	28,8	32,4	36,0	38,5	40,0	48,2
Выявлено по неонатальному скринингу, в текущем году %	78,3	73,8	75,0	79,8	74,6	72,9
Охват генетическим исследованием, %	91,8	91,1	87,5	87,7	88,2	94,3
Число умерших	15	20	32	32	39	51
Возраст смерти М ± SD, годы	15,9 ± 12,7	17,3 ± 8,8	17,1 ± 8,8	14,5 ± 10,4	18,9 ± 10,1	22,6 ± 9,9
Трансплантация за отчетный год						
Пациенты с трансплантатом легких, (n)	1	2	2	1	9	9
Пациенты с трансплантатом печени, (n)	0	1	0	0	3	4
Респираторная функция						
ФЖЕЛ, % долж.	84,6 ± 30,1	83,9 ± 26,4	84,5 ± 24,5	84,8 ± 25,0	83,4 ± 24,6	84,6 ± 21,8
ОФВ ₁ , % долж.	74,6 ± 29,4	73,4 ± 28,5	75,2 ± 26,9	75,4 ± 26,9	74,2 ± 27,2	77,6 ± 26,1
Нутритивный статус						
Медиана перцентиль ИМТ среди детей	29,00 (55,60)	24,30 (47,40)	31,10 (55,90)	31,60 (51,00)	29,10 (48,80)	29,10 (48,90)
Медиана ИМТ среди взрослых	18,80 (3,90)	19,10 (3,60)	18,90 (3,70)	19,00 (4,00)	19,10 (3,90)	19,10 (3,80)

1.3. Основные генетические и клинические особенности муковисцидоза в РФ

Со времени открытия в 1989 году гена *CFTR* описано более 2000 мутаций или генетических вариантов нуклеотидной последовательности (в дальнейшем по тексту – генетические варианты) [71]. К 10 февраля 2021 г. на сайте *cftr2* (https://cftr2.org/mutations_history) представлена информация о 442 вариантах гена *CFTR*, 360 из которых ассоциированы с развитием МВ, 48 вариантов – с варьирующим клиническим значением, 23 варианта не приводят к развитию МВ, для 11 вариантов гена *CFTR* патогенность не установлена [71-74]. Мутации препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора на апикальной мембране эпителиальных клеток.

В зависимости от влияния на функцию белка *CFTR* все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов, при этом к «мягким» мутациям относят мутации 4, 5 и 6 классов [75,76]. Известно, что один и тот же генетический вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс. ДНК-диагностика (определение класса и вида мутации гена *CFTR*) позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности, что важно при решении вопроса о заместительной терапии панкреатическими ферментами, кроме того, молекулярно-генетическое исследование определяет выбор таргетной терапии [77-82].

Были проанализированы сведения, полученные в рамках работы национального регистра (Таблица 4), которые показали, что если в 2011 г. охват генетическим исследованием составил 949 (91,8 %) пациентов, то в 2018 г. – уже 2 964 (94,3 %) человек. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей в 2018 г. составила 89,3 % (в 2011 г. - 80,0%). Два варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определены у 82,4 % (69,1 % – в 2011 г.) пациентов, которым проводилось исследование в 2018 г., 1 – у 14,0 %, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,7 % больных (в 2011 г. 1 – у 21,4 %, ни одного патогенного варианта – у 9,5%) [10,27,69].

Таблица 4 - Результаты молекулярно-генетического исследования и аллельная частота наиболее частых мутаций [8-10]

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2018
Молекулярно-генетическое исследование						
Охват генетическим исследованием, %	91,8	91,1	87,5	87,7	88,2	94,3
Доля выявленных мутаций, %	80,0	80,4	79,1	79,5	81,9	89,3
– две выявленные мутации, %	69,1	69,2	66,1	66,5	70,4	82,4
– одна выявленная мутация, %	21,4	22,4	25,9	25,2	23,1	14,0
- обе мутации не выявлены, %	9,5	8,4	8,0	8,3	6,5	3,7
F508del/F508del, %	32,1	30,3	30,0	29,1	27,8	31,59
F508del/неF508del, %	41,2	44,5	45,7	46,7	47,6	45,58
неF508del/неF508del, %	26,7	25,2	24,3	24,2	25,6	22,83
F508del, аллельная частота, %	52,79	52,85	52,21	51,53	51,67	53,05
CFTRdele2,3, аллельная частота, %	6,32	5,91	5,94	5,93	5,68	6,09
E92K, аллельная частота, %	2,65	2,64	2,58	2,62	2,43	3,04

По данным регистра 2018 г. у российских пациентов с МВ выявлено 210 генетических вариантов (в 2011 г. – у 73), 99 из них – неоднократно [8-10]. Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявлены у 79,8% детей и 90,4% взрослых, один – у 16,4% и 6,3%, ни одного – у 3,8% и 3,3% детей и взрослых, соответственно. Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в стране по данным регистра 2018 года в порядке убывания представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в России (представлены генетические варианты с частотой более 0,1%) [10]

N п/п	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	rsID	Частота, %
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	rs113993960	53,05
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	notfound	6,09
3	E92K	c.274G>A	p.Glu92Lys	rs121908751	3,04
4	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,38
5	2143delT	c.2012delT	p.Leu671X	rs121908812	2,11

6	2184insA	c.2052_2053insA * (c.2045_2046insA)	p.Gln685ThrfsX4	rs12190878 6	1,84
7	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	rs12190877 6	1,77
8	W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	rs77010898	1,75
9	N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	rs80034486	1,55
10	G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	rs11399395 9	1,48
11	L138ins	c.413_415dupTAC	p.Leu138dup	rs39750867 9	1,35
12	394delTT	c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	rs12190876 9	0,86
13	R334W	c.1000C>T	p.Arg334Trp	rs12190901 1	0,79
14	W1282R	c.3844T>C	p.Trp1282Arg	rs39750861 6	0,52
15	S466X(c.1397C>G)	c.1397C>G	p.Ser466X	rs12190880 5	0,52
16	S1196X	c.3587C>G	p.Ser1196X	rs12190876 3	0,49
17	3821delT	c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	rs12190878 3	0,49
18	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,42
19	1367del5	c.1240_1244delCAAAA A	p.Asn415X	rs39750818 4	0,37
20	W1310X	c.3929G>A	p.Trp1310X	notfound	0,34
21	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	rs76723213 8	0,34
22	R1066C	c.3196C>T	p.Arg1066Cys	rs78194216	0,27
23	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.Ser1273LeufsX2 8	rs39750861 2	0,25
24	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,2
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs12190879 3	0,2
26	L1335P	c.4004T>C	p.Leu1335Pro	rs39750865 8	0,19
27	R553X	c.1657C>T	p.Arg553X	rs74597325	0,19
28	R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X	rs74767530	0,17
29	R785X	c.2353C>T	p.Arg785X	rs37494617 2	0,17
30	CFTRdup(6b-10)	c.(743+1_744- 1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	notfound	0,13
31	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	rs12190874 8	0,13
32	S945L	c.2834C>T	p.Ser945Leu	rs39750844 2	0,12
33	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	rs12190874 8	0,12
34	4015delA	c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	rs39750863 0	0,12
35	S1159F	c.3476C>T	p.Ser1159Phe	rs39750857	0,12

				3	
36	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	rs14478106 4	0,12

Примечание: * – здесь и далее: включая генетические варианты S466X (если сцепление с R1070Q не исследовалось) и S466X-R1070Q.

Таким образом, на основании сведений об эпидемиологической генетике МВ можно сделать следующие предположения: частота и спектр мутаций, ассоциированных с развитием МВ, варьируются в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности обследуемых пациентов с МВ; отсутствуют сведения о спектре и частотах мутаций в гене *CFTR* для ряда регионов.

Анализ осложнений приведен в таблице 6 для пациентов детского возраста от 0 до 18 лет. Так, среди осложнений по данным национального регистра чаще всего регистрируется поражение печени без признаков цирроза, в 2011 г. было выявлено 23% пациентов, в 2018 г. – 11,8% больных. Цирроз печени с формированием портальной гипертензии и гиперспленизмом диагностирован в 2018 г. у 3,89% (дети-3,97%) пациентов, следовательно, это лица, потенциально нуждающиеся в трансплантации печени. Вторым по частоте осложнением является полипозный риносинусит, распространенность которого по данным регистра увеличилась от 15% (2011 г.) до 28,28% (2019 г.), при этом пациенты с МВ в США имеют диагноз полипоза придаточных пазух носа в 22% в детском возрасте и 52% во взрослом возрасте. Еще одно распространенное осложнение, в основе которого лежит нарушение обмена витамина Д и кальций-фосфорного гомеостаза - низкая костная масса регистрировалась среди 14% российских больных в 2011 г., в 2018 году с увеличением количества пациентов в регистре эта цифра снизилась до 6,94%. Электролитные расстройства, которые чаще всего наблюдаются в первые месяцы жизни ребенка и характеризуются общим тяжелым состоянием, а также очень часто необходимостью госпитализации для коррекции водно-электролитного баланса, к сожалению, остаются стандартной ситуацией и распространенность их варьирует незначительно, в 2011 г. она составляла 4%, в 2018 г. – 2,92%. МЗСД наблюдается у 2,73% больных. В то время как в рубрике осложнений согласно данным регистра США обращает на себя внимание высокая распространенность у пациентов МЗСД (6% для детей, 35% для взрослых). Частота легочных осложнений (кровотечение, пневмоторакс) имеет тенденцию к снижению (в 2011 г. – 2,6% и 1,5%; в 2015 г. –

1,4% и 0,9%, соответственно). Наблюдается снижение числа лиц с МЗСД с 3,2 % до 2,7%, электролитными нарушениями с 4% до 2,9%, что свидетельствуют о недостаточной диагностике этих состояний в стране. В то же время уменьшение количества больных с легочными кровотечениями с 2,6% до 0,9%, пневмотораксом с 1,5% до 0,5% говорит об улучшении качества терапии пациентов. При этом увеличилось число пациентов с назальными полипами с 15% до 28,3% и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) с 1,3% до 2%, вероятно за счет повышения качества диагностики, а также информированности врачей и пациентов (Таблица 6) [8-10].

Таблица 6 - Характеристика осложнений среди пациентов с МВ по данным национального регистра РФ за 2011-2018 гг. [8-10,69]

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2018
Осложнения в отчетном году						
Поражение печени без цирроза, %	23,2	24,7	23,9	22,8	18,4	11,9
Полипоз верхних дыхательных путей, %	15,0	15,0	16,5	17,1	19,6	28,3
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	11,2	11,1	11,4	8,0	6,9
Цирроз печени – с портальной гипертензией/ с гиперспленизмом, %	4,2	4,4	3,8	3,7	3,5	3,9
– без портальной гипертензии/ без гиперспленизма, %	4,3	3,8	4,7	4,3	2,9	2,2
Электролитные расстройства, %	4,0	4,1	5,2	3,8	3,5	2,9
Сахарный диабет с применением инсулина (МЗСД), %	3,2	3,9	3,8	3,6	2,9	2,7
Легочное кровотечение, %	2,6	2,1	1,8	1,3	1,4	0,9
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	1,2	0,7	0,9	0,9	0,5
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	1,4	1,6	1,4	1,5	2,0

Терапия при МВ носит комплексный характер и включает не только использование дорогостоящих лекарственных препаратов, но и постоянное, в течение всей жизни, использование кинезитерапии. Нужно отметить, что лишь около 79,98% пациентов имеют регулярные физические упражнения [10]. Несмотря на высокий удельный вес «мягких» генотипов, т.е. пациентов с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы, более 92,21% пациентов принимают препараты панкреатических ферментов, при этом показатели нутритивного статуса сохраняются неудовлетворительными, что в комплексе с принципами нутритивной поддержки нуждается в коррекции. Традиционно, в РФ отмечается высокий процент (95,72%) использования эффективного муколитического препарата – дорназы альфа, следует

отметить быстрое внедрение в терапию гипертонического раствора натрия хлорида, доля пациентов, использующих этот препарат, возросла с 8,7% в 2011 г. до 67,55% в 2018 году. Ингаляционные антибактериальные препараты (тобрамицин, колистиметат натрия) получают около 45,86% больных, эта цифра примерно одинакова в период 2011-2015 гг. и сопоставима с количеством пациентов, имеющих хронический и интермиттирующий высеv *P.aeruginosa*. Несколько сократилось количество пациентов, получающих курсы внутривенной антибактериальной терапии с 70,9% в 2011 г. до 63,5% в 2015 г. и до 38,04% (дети 31,98%, взрослые – 56,60%) в 2018 году. Для сравнения, по данным регистра США в 2016 году курсы внутривенной антибактериальной терапии использовали 26% детей и 42% взрослых больных с МВ.

В целом, за прошедший период произошли изменения в терапии: увеличилось число пациентов, применяющих гипертонический раствор NaCl с 8,7% до 67,6%, снизилась частота применения стероидов: системных с 8,3% до 3,7% и ингаляционных с 26,8% до 14,9%, внутривенной антибактериальной терапии, а также число кислородозависимых больных с 6,2% до 4,8% (Таблица 7) [8-10].

Таблица 7 - Характеристика терапии пациентов с МВ по данным национального регистра РФ за 2011-2015 гг. [8-10,69]

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2018
Терапия в отчетном году						
Антибиотики внутривенные, %	70,9	62,2	66,0	62,5	63,5	38,0
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	37,6	40,9	42,4	42,5	45,9
Антибиотики пероральные, %	69,1	74,7	77,5	74,3	75,6	59,4
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	25,2	37,3	47,3	50,1	67,6
Дорназа альфа, %	93,4	94,2	92,9	92,8	93,6	95,7
Панкреатические ферменты, %	94,2	94,1	94,2	94,3	93,0	92,2
Кинезитерапия, %	79,9	81,9	80,3	80,7	81,2	80,0

Заключение

Таким образом, регистр содержит информацию, которая позволяет врачам и организаторам здравоохранения: объективно оценивать состояние здоровья пациентов с МВ и объем доступной медицинской помощи в разных регионах Российской Федерации (РФ); совершенствовать организацию помощи пациентам; оценивать эффективность разных методов терапии МВ; разрабатывать клинические рекомендации; создавать протоколы исследования новых препаратов и немедикаментозных методов лечения. Регистр предоставляет врачам возможность

приблизиться к достижению следующих главных целей ведения больных: нормализации нутритивного статуса детей, подростков и взрослых; стабилизации респираторной функции; ранней диагностики; своевременному и адекватному лечению обострений респираторной инфекции; объединению усилий больных, их семей, всего медицинского персонала для ограничения инфицирования пациентов высокопатогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*; ранней диагностики и лечению осложнений МВ, в т. ч. МЗСД и болезней костной системы.

1.4. Эпидемиология бактериальной инфекции при муковисцидозе

Микробиологическая характеристика спектра патогенов в РФ имеет следующие особенности. Так, треть пациентов имеет хроническое инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*, причем обращает на себя внимание тот факт, что частота инфицирования в динамике остается абсолютно стабильной и составляет 33%, так в 2011 г. – показатель был 32,3%, в 2015 г. – 32,1%, в 2018 г. – 33,0% в сравнении с регистром США, где доля носителей *P. aeruginosa* в 2016 г. была 46%. Аналогичная картина зафиксирована для *MRSA*-штаммов, частота инфицирования которым в РФ в 2015 г. составляла 6,4%, и снизилась в 2018 году до 4,1%, а по данным регистра США инфицирование *MRSA*-штаммами наблюдается среди 26% пациентов. Противоположная ситуация наблюдается с другим мультирезистентным микроорганизмом - *B. cepacia complex*, частота инфицирования которой в РФ в 2 раза (в 2015 г. – 6,6%, в 2018 г. – 5,8%) превышает таковую в США (в 2016 г. – 3%). Инфицирование *S. maltophilia* зарегистрировано среди 4,3% пациентов с МВ, колонизация дыхательных путей *Achromobacter spp.* отмечена у 5,8% больных. Микобактериоз легких выявлен у 0,9% больных РФ, в то время как по данным регистра США, встречается гораздо чаще – у 13% пациентов (Таблица 8) [8-10,69], что связано скорее всего с доступностью и качеством диагностики.

Таблица 8 - Микробиологическая характеристика пациентов с МВ по данным национального регистра РФ за 2011-2018 гг. [8-10,69]

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2018
Микробиологическая характеристика						
<i>S. aureus</i> (SA) (%)	58,4	58,4	53,8	55,3	56,0	58,4
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) (%)	-	-	-	-	6,4	4,1
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование) (%)	32,3	30,8	31,8	31,1	32,1	33,0

<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев) (%)	15,1	14,5	14,8	14,6	15,1	15,0
<i>B. ceracia</i> complex (%)	7,0	6,3	7,9	6,9	6,6	5,8
<i>S. maltophilia</i> (%)	3,4	3,8	3,9	3,3	3,4	4,3
<i>Achromobacter sp.</i> , %	-	-	-	3,2	3,9	5,8
НПГОФ, %	13,4	14,9	11,4	10,3	7,5	8,9
<i>Mycobacterial species</i> (%)	1,6	1,2	0,8	0,8	0,9	0,9

По данным национального регистра МВ 2018 года при оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастание частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных. Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* в возрастных группах 4–8 лет и 8–12 лет, где она составила 63,3% и 69,3% соответственно, *P.aeruginosa* – в группе старше 32 лет с частотой 58,7%, *B.ceracia complex* в группе – 24–28 лет с частотой 18,0%, *S.maltophilia* в группах 12–16 лет – 6,5% и в группе старше 32 лет – 6,0%. Частота *Achromobacter spp.* максимальная у пациентов в группе старше 32 лет – 12,4%. *MRSA* наиболее распространен в группе 28–32 года с частотой 8,4% (Рисунок 3) [10].

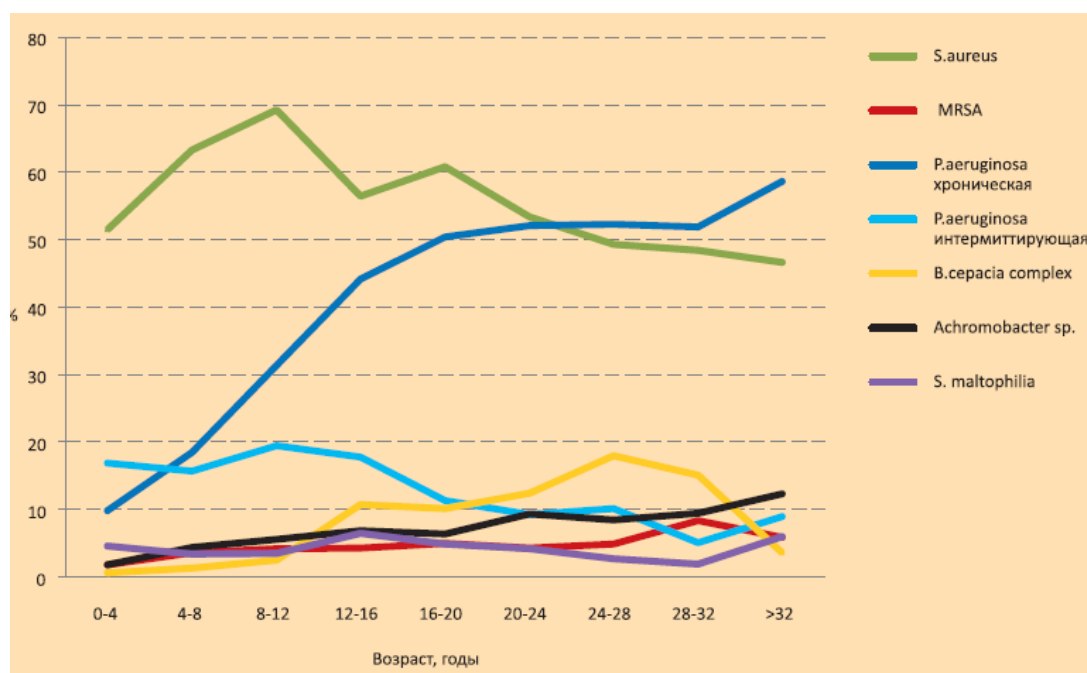


Рисунок 3 - Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста [10].

Примечание: до 2016 года данные по *MRSA* представлены только для ряда регионов.

В 2018 году частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 58,4%, *P. aeruginosa*

(хроническое инфицирование) – 33,0%, *B. ceracia complex* – 5,8%, *Achromobacter spp.* – 5,8%, *S.maltophilia* – 4,3%, *MRSA* – 4,1%. В 8,9% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter spp.*). Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P.aeruginosa* в общей группе больных составила 15,0%. Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями – 0,9%. В период с 2011 по 2018 гг. инфицирование *S.aureus* остается стабильным и регистрируется у половины пациентов, но чаще среди детей. Инфицирование *MRSA* снизилось с 6,4% до 4,1%, с увеличением частоты инфицирования среди взрослых. Стабильна частота хронического инфицирования *P. aeruginosa*, так в 2011 году составила 32,3%, в 2015 году – 32,1%, в 2018 году – 33,0%. Интермиттирующий высев *P.aeruginosa* остается на уровне 15%. Снижился удельный вес инфицирования *B.ceracia complex* с 7,0% до 5,8% в связи с высокой смертностью в этой группе [10,13,83]. Наиболее часто данная инфекция встречается среди взрослых пациентов, так, в 2011 году 3,6% детей против 17,7% взрослых, в 2015 году 4,4% детей против 14,8% взрослых, в 2018 году 3,7% детей и 12,4% взрослых пациентов. В период 2011-2018 гг. отмечается умеренный рост частоты инфицирования *S. maltophilia*, в то же время другая НПГОФ, за исключением *Achromobacter spp.*, демонстрирует снижение доли инфицирования. Однако, такие агрессивные представители грамотрицательной микрофлоры как *Achromobacter spp.*, напротив, увеличивают свое присутствие в популяции больных МВ. Частота нетуберкулезного микобактериоза снижается почти вдвое с 2011 г. по 2018 г. (Таблица 9) [8-10,69].

Таблица 9 - Распределение микрофлоры респираторного тракта между детьми и взрослыми, больными МВ 2011-2018 гг. [8-10,69]

Флора, %	2011 год			2015 год			2018 год		
	Все	Дети	Взрослые	Все	Дети	Взрослые	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> , всего	58,4	60,9	50,2	54,5	56,1	50,4	58,4	60,9	50,9
<i>MRSA</i>				6,4	5,2	8,5	4,1	3,5	5,8
<i>P.aeruginosa</i> (хр.инф.)	32,3	27,2	48,7	32,1	24,0	52,4	33,0	26,3	53,4
<i>P.aeruginosa</i> (инт.высев)	15,1			14,1	16,6	7,8	15,0	17,2	8,2
<i>B.ceracia complex</i> , всего	7,0	3,6	17,7	7,3	4,4	14,8	5,8	3,7	12,4

<i>S.maltophilia</i> , всего	3,4	-	-	3,3	3,0	3,9	4,3	4,3	4,2
НПГОФ (искл. <i>Achr. spp.</i>)	-	-	-	11,8	9,7	13,3	8,9	11,2	1,7
<i>Achromobacter spp.</i> , всего	-	-	-	3,4	2,0	7,0	5,8	4,7	9,2
Нетуберкулезн. микобактериоз	1,6	-	-	0,7	0,2	2,0	0,9	0,4	2,3

Примечание: НПГОФ - непсевдомонадная грамотрицательная флора.

В таблице 10 отражена структура НПГОФ в порядке убывания. У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной НПГОФ.

Таблица 10 - Структура непсевдомонадной грамотрицательной флоры (представлена частота первых 6 микроорганизмов в порядке убывания) в 2018 г. [10]

№	Название микроорганизма	Число инфицированных больных
1	<i>Acinetobacter spp.</i>	48
2	<i>Klebsiella spp.</i>	46
3	<i>Escherichia coli</i>	42
4	<i>Enterobacter ssp</i>	30
5	<i>Serratia spp</i>	23
6	<i>Moraxella spp</i>	18

В целом, характеризуя микробиологический профиль российских пациентов с МВ, необходимо сказать, что он сопоставим с пациентами других стран, основные тренды инфицирования являются общими, а именно нарастание частоты хронического инфицирования с возрастом, увеличение доли микробных ассоциаций [84,85]. Однако, на территории РФ обращает на себя внимание высокая частота инфицирования *B.ceracia complex*, практически в 3 раза превышающая аналогичные показатели у пациентов из США [58]. В течение последних 15-ти лет на территории РФ видовой состав микрофлоры респираторного тракта не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов, наблюдается снижение количества штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa muc.*, *S. maltophilia* и увеличение частоты высева *B. ceracia complex*, а также *Achromobacter spp* [47].

1.5. Эпидемиология стафилококковой инфекции при МВ

В общей популяции больных МВ в РФ частота высева *S. aureus* равна 58,4%, что сопоставимо с некоторыми европейскими странами, например, Австрией (54%),

Швейцарией (52%). В Европейском регистре, по сравнению с РФ, присутствуют страны с гораздо меньшей частотой хронической стафилококковой инфекции (ХСИ), например, Великобритания (15%), Греция (21%), Македония (26%), Словения (27%), Израиль (37%), Чехия (38%), Венгрия (38%), Ирландия (40%), Испания (41%), Португалия (42%), Нидерланды (44%) и, напротив, с высокой частотой - Молдова (62%), Сербия (63%), Латвия (68%), Литва (75%) [10,67]. Частота *S. aureus*-инфекции среди пациентов США составляет в среднем 70,6%, при этом *MSSA* равна 54%, а *MRSA* – 26%, что значительно выше, чем в РФ [10].

Частота инфицирования *S. aureus* значительно отличается в регионах РФ. Если сравнивать с общероссийскими значениями (58,4%), то безусловными «лидерами» ХСИ являются Москва (74,2%) с Центральным федеральным округом (70,7%), затем следует Дальневосточный федеральный округ (67,95) и Санкт-Петербург (66,9%) с Северо-Западным федеральным округом (66%). Значительно реже ХСИ регистрируется среди пациентов Уральского (54,4%), Сибирского (51,0%), Приволжского (50,8%), Южного (47,4%), Северо-Кавказского (42,0%) федеральных округов (Таблица 11) [10].

Колонизация дыхательных путей *MRSA* штаммами в РФ регистрируется среди 4,1% пациентов (3,5% детей и 5,8% взрослых), что значительно реже, чем в США, где резистентный к метициллину стафилококк высевается более чем у четверти пациентов с МВ [10,66]. В целом, по стране необходимо обратить внимание, что в структуре колонизации *MRSA* регионы представлены с принципиальными отличиями по частоте, так, в основном пациенты с *MRSA* проживают в Москве (10,6%) и Центральном федеральном округе (8,1%), а также в Санкт-Петербурге (5,8%) и Северо-Западном федеральном округе (4,4%) (Таблица 13). Среди регионов носители *MRSA* выявлены в Приволжском (3,7%), Уральском (1,9%), Сибирском (1,4%), Северо-Кавказском (1,4%) федеральных округах, напротив, в Южном и Дальневосточном федеральных округах пациенты с *MRSA* не обнаружены. По частоте инфицирования *S. aureus* в период 2015-2018 гг. наблюдается следующая картина, так, ряд регионов демонстрирует снижение частоты ХСИ, например, Санкт-Петербург (с 85,3% до 66,9%) и Северо-Западный федеральный округ (с 72,9% до 66,0%), Северо-Кавказский федеральный достиг снижения ХСИ с 57,8% до 42,0%, Южный с 49,5% до 47,4%, Сибирский с 55,7% до 51,0%. Напротив, такие округа как

Центральный (с 65,8% до 70,7%) характеризуются нарастанием частоты инфицирования *S.aureus*, значительный прирост выявлен в Приволжском федеральном округе (с 40,3% до 50,8%), незначительно, но с увеличением распространенности ХСИ следуют Уральский федеральный округ (с 53,4% до 54,4%) и г. Москва (с 54,5% до 58,4%) (Таблица 11).

Таблица 11 - Доля пациентов с МВ, инфицированных *S.aureus* в регионах РФ в 2015-2018 гг., % [8-10]

Федеральный округ	<i>S.aureus</i> , 2015	<i>S.aureus</i> , 2018	<i>MRSA</i> , 2018
Центральный	65,8	70,7	8,1
Северо-Западный	72,9	66,0	4,4
Южный	49,5	47,4	0,0
Приволжский	40,3	50,8	3,7
Уральский	53,4	54,4	1,9
Сибирский	55,7	51,0	1,4
Дальневосточный	71,4	67,9	0,0
Северо-Кавказский	57,8	42,0	1,4
Москва	72,7	74,2	10,6
Санкт-Петербург	85,3	66,9	5,8
Всего в РФ	54,5	58,4	4,1

Таким образом, в РФ наблюдается высев золотистого стафилококка у половины больных МВ, в Южном федеральном округе наблюдается аналогичная частота со стабильной распространенностью, данная картина сопоставима с некоторыми странами Европы.

1.6. Стафилококковая инфекция: фенотипические и генотипические особенности

Дыхательные пути пациентов с МВ представляют собой нишу для развития, эволюции, адаптации *S. aureus* [86-89]. В клинических исследованиях и по данным регистров показано, что *MRSA* вызывает быстрое и необратимое снижение функции легких, ухудшает показатели нутритивного статуса больных МВ, увеличивает частоту внутривенной АБТ, пациенты с ХИЛ, вызванной *MRSA*, имеют низкую выживаемость [20,90,91].

Для пациентов с МВ клиническое и эпидемиологическое значение имеет не только *MRSA* как считалось ранее, но и *MSSA*. *MSSA* не является «безобидным и привычным» патогеном для пациентов с МВ, поскольку обуславливает горизонтальную передачу генов антибиотикорезистентности, большее разнообразие

генотипических вариантов *MSSA*, приводит к образованию *MRSA* и колонизации легких *MRSA* [92].

В структуре *MSSA* быстрее происходит обмен генетической информацией между госпитальными и «дикими» штаммами [93]. В исследованиях показано, что на отдельно взятой географической территории начинают преобладать определенные генотипические варианты *MRSA* и *MSSA* штаммов, которые вытесняют другие или уменьшают генотипическое клональное разнообразие на территории региона [94-96]. Такой процесс клонального вытеснения носит динамический характер [97]. Феномен клонального вытеснения в настоящее время необходимо мониторировать для идентификации эпидемических штаммов, назначения адекватной антибактериальной терапии, а также профилактики распространения резистентности, например, к ванкомицину и другим антибиотикам [98,99-101].

Так, в Венгрии было продемонстрировано, что на протяжении 1994-1998 гг. циркулировал эпидемический штамм *MRSA* вариант ST239-III, затем произошло клональное вытеснение и в период 2001-2004 гг. циркулировали *MRSA* ST228-I и ST5-II, которые составляли 85% от числа выделенных изолятов [102].

Важно отметить, что на сегодняшний день внутрибольничные эпидемические вспышки чаще вызывают именно негоспитальные штаммы *MRSA*. Если 1960-е годы характеризовались вспышками, вызванными госпитальными штаммами *HA-MRSA*, 1990-е негоспитальными *CA-MRSA*, то 2000-е штаммами, ассоциированными с животноводством *LA-MRSA* [103-107].

MRSA среди больных МВ быстро формирует множественную лекарственную устойчивость, так, резистентность к линезолиду формируется в течение 4-х месяцев после назначения трех 15-дневных курсов [108]. Важно, что линезолид-резистентные штаммы циркулируют между пациентами МВ и происходит инфицирование пациентов с МВ, не принимавших линезолид [109].

Несмотря на то, что госпитальные и негоспитальные штаммы *MRSA* имеют свои собственные эпидемиологические ниши, показана активная горизонтальная передача генов антибиотикорезистентности, что позволяет *MRSA* быстро уклоняться от антибактериальной терапии и широко распространяться в окружающей среде с одной стороны, а с другой стороны негоспитальным штаммам – вызывать внутрибольничные эпидемические вспышки [110-116].

В РФ также проводятся отдельные исследования, посвященные изучению клональной структуры стафилококковых инфекций [117]. Выявлен российский вариант линии ST8/SCCmecIV CA-MRSA. Российские штаммы ST8-IVc имеют уникальный генетический маркер – MbIN и широко распространены в Европейской, Сибирской и Дальневосточной частях России. Идентифицированные штаммы были связаны с развитием не только инфекции кожи и мягких тканей, но и с инвазивными инфекциями, такими как пневмония, сепсис, развившихся как во внебольничных условиях, так и в условиях стационаров [118,119]. Российские штаммы ST8-IVc, распространенные в Европейской и Сибирской частях России, демонстрируют резистентность к фторхинолонам, хлорамфениколу, рифампицину [118].

HA-MRSA фенотипическая и генотипическая характеристика

В США и Канаде *S. aureus* является ведущим возбудителем инфекций кровотока и бактериального эндокардита, причем на HA-MRSA приходится 60% этих инфекций [120]. С 1999 по 2005 гг. количество госпитализаций, связанных с MRSA увеличилось на 80%. Большинство штаммов MRSA имели гены резистентности USA100 PFGE SCCmec II. Крупное исследование в Канаде, изучившее 3589 изолятов *S. aureus*, показало, что 72,4% из них являются HA-MRSA и чаще всего (83,5%) несут гены антибиотикорезистентности CMRSA2 (USA100/800) [121]. В Южной Америке частота инфицирования HA-MRSA более 50%, основные клональные линии CC8 и CC5 с наиболее распространенными генотипами ST5-I и CC8-ST239-III [120]. В Европе основные клональные комплексы HA-MRSA представлены CC5, CC8 (CC8-ST239), CC22, CC30 и CC45 [122]. В Африке основным в структуре HA-MRSA является Бразильско/Венгерский клон ST239-III (Приложение 1, Таблица 1) [123].

CA-MRSA фенотипическая и генотипическая характеристика

MRSA считается нозокомиальным агентом с 1961 года, однако в последние два десятилетия обеспокоенность вызывает распространение MRSA связанного с обществом или внегоспитального MRSA (CA-MRSA). Первая крупная вспышка CA-MRSA инфекции произошла в 1993 году в Западной Австралии (Кимберли) [124]. Вторая вспышка была описана в период 1997-1999 гг. в США (штаты Миннесота и Северная Дакота) [125]. Оба штамма CA-MRSA были классифицированы как CC1. В настоящее время основной причиной вспышек CA-MRSA инфекции является штамм USA300. На сегодняшний день известно, что штаммы CA-MRSA, несущие SCCmec

типов IV и V, реплицируются быстрее, чем штаммы *HA-MRSA* с более крупными типами SCCmec [126].

Чаще *CA-MRSA* имеет устойчивость к бета-лактамам, однако обнаружены штаммы с плазмидной устойчивостью к тетрациклину, триметоприму, мупироцину [127]. Устойчивость *CA-MRSA* к фторхинолонам была зарегистрирована в Сан-Франциско, Калифорния [128]. В других исследованиях также сообщалось о штаммах *CA-MRSA*, устойчивых к триметоприм-сульфаметоксазолу, клиндамицину, ванкомицину, гентамицину, фторхинолонам и макролидам [129].

Штаммы *CA-MRSA* продуцируют гемолизины, лейкоцидин и эксфолиативные токсины, кодируют β -лактамазу и гиалуронидазу. Среди факторов вирулентности *CA-MRSA* наиболее заметным является PVL (Пантон-Валентина лейкоцидин) [130].

На сегодняшний день *CA-MRSA* является полноправным возбудителем внутрибольничных вспышек, как и *HA-MRSA* [131-133]. Распространенность *CA-MRSA* инфекций в мире продолжает расти, *CA-MRSA* преобладает среди детской популяции. Дальнейшее распространение *CA-MRSA* влечет за собой проблему инфицирования более широких популяционных категорий, например, пациентов без факторов риска, медицинского персонала, лиц из закрытых коллективов, а также повышение вирулентности инфекционного процесса и летальности за счет широкого присутствия PVL-штаммов среди *CA-MRSA*, кроме того росту количества штаммов *CA-MRSA* со множественной лекарственной устойчивостью [134,135].

В целом, *CA-MRSA* характеризуется большей гетерогенностью и не имеет доминирующего клона по сравнению с *HA-MRSA* (Таблица 15). *CA-MRSA* менее распространен в Европе, чем в Северной Америке. Преобладающими клонами являются ST1-IV (WA-1, USA400), ST30-IV (Азиатско-Тихоокеанский клон), ST59-V (Тайваньский клон) и ST80-IV (Европейский клон) [136]. Среди них ST8-IV и ST30-IV можно считать пандемичными вследствие их повторной изоляции из каждого континента (Приложение 1, Таблица 2) [137].

Одним из наиболее эволюционно конкурентных является клон ST8, *spa* тип t008, представитель клонального комплекса CC8, который распространен во всем мире [138]. Широко распространены как внутрибольничные, так и внебольничные клоны данной генетической линии. Встречаются как метициллиночувствительные, так и метициллинорезистентные штаммы [138].

В целом, на сегодняшний день можно говорить, что *CA-MRSA* и *HA-MRSA* являются штаммами *MRSA* с различной вирулентностью и генетической информацией.

***LA-MRSA* фенотипическая и генотипическая характеристика**

LA-MRSA является возбудителем инфекций с локализацией в легких, костях, коже и мягких тканях среди домашних животных. Важно, что большое количество образцов мяса контаминировано *S. aureus*, от 2% до 12% из которых являются *MRSA*, по данным исследований, проведенным в Голландии, США, Канаде, чаще типировались штаммы ST398, ST8 и ST5 [139-143].

Естественно, что чаще происходит колонизация и заражение человека *LA-MRSA* от животных, однако описаны госпитальные вспышки, в которых *LA-MRSA* циркулировал от человека к человеку [144-152]. Хотя, исторически, более вероятно, что *LA-MRSA* появились от *MSSA*, переданных от человека животным [153-155]. Молекулярные варианты штаммов *LA-MRSA* представлены в Приложение 1, таблице 3.

Клональная идентификация *MRSA* и *MSSA* имеет особое значение среди пациентов с МВ, у которых курсы антибактериальной терапии пролонгированы до 21 дня, а в ряде случаев до нескольких месяцев. Эпидемиологическое значение *MRSA* и *MSSA* определяется способностью обмениваться генами антибиотикорезистентности, приобретать устойчивость практически ко всем существующим антибиотикам, затрудняя лечение пациентов и обеспечивая длительное существование источников, резервуаров *MRSA*, с множественной резистентностью и их повсеместное распространение [114,156-158].

Подводя итог обсуждения клональной структуры ХСИ при МВ, необходимо сказать, что на территории отдельно взятого региона крайне важно знать структуру доминирующих эпидемических штаммов как *MRSA*, так и *MSSA* (Рисунок 4).

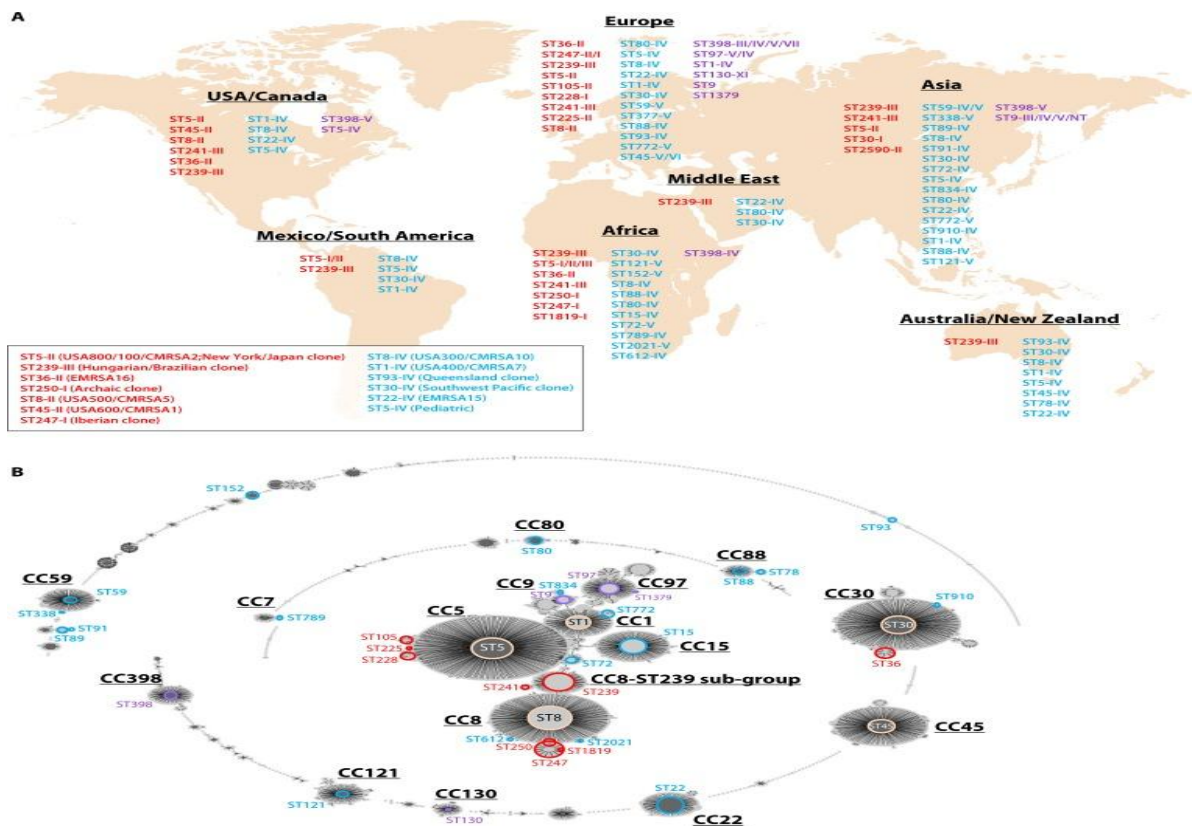


Рисунок 4 - Структура клональной популяции MRSA в мире [138]

Примечание: *HA-MRSA* – выделены красным цветом, *CA-MRSA* – выделены голубым цветом, *LA-MRSA* – выделены фиолетовым цветом.

Необходимо сказать, что *S.aureus* является вирулентным и трудно поддающимся эрадикации микроорганизмом, геном которого и экспрессия генов могут меняться, в результате формируются штаммы с множественной устойчивостью к антибиотикам, повышенной вирулентностью и способностью к колонизации. Увеличение ареала распространения и числа экологических ниш, а также постоянное появление новых штаммов приводит к вспышкам *S.aureus* – инфекций. Поэтому важной задачей современных исследований *MRSA* и *MSSA* является идентификация факторов, определяющих вирулентность, патогенность и антибиотикорезистентность всего спектра *S.aureus*. В ближайшие годы штаммы *S.aureus* будут являться важной областью научных исследований. МВ является уникальной моделью для изучения фенотипических (факторы вирулентности, антибиотирезистентность) и генотипических свойств *S.aureus* на примере хронической стафилококковой инфекции легких.

Заключение

На сегодняшний день в Национальном регистре представлена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с МВ за прошедшие восемь лет в РФ, а также данные по 81 субъекту федерации, что позволяет оценивать текущую ситуацию в регионах по оказанию медицинской помощи больным и ориентировать на поиск эффективных мер повышения уровня здоровья людей с МВ.

В свою очередь, на территории отдельных регионов и субъектов РФ должны существовать полноценные, соответствующие европейским требованиям регистры пациентов, что позволит улучшить диагностику и выявляемость патологии, контролировать ключевые особенности течения заболевания, такие как генетический профиль пациента, нутритивный статус, структуру микробиоты дыхательных путей, ответ на антимикробную терапию с целью улучшения доступности и качества лечения больных МВ.

Принципиально важным моментом в диагностике и терапии микробно-воспалительного поражения дыхательного тракта при МВ является наличие локальных данных уровня антибиотикорезистентности ведущих патогенов, наряду с индивидуальным тестированием чувствительности к АБТ каждого патогена, изолированного от пациента.

Проведение популяционного мониторинга на уровне отдельных субъектов РФ способствует определению тактики назначения АБТ для адекватной эмпирической терапии и препятствует, таким образом, селекции устойчивых штаммов. Для достижения положительной динамики в терапии хронической респираторной инфекции при МВ у конкретного больного проведение микробиологического исследования с определением чувствительности дает возможность проведения адекватной этиотропной антибиотикотерапии.

Определение клональной принадлежности *MRSA* и *MSSA*, их профиля вирулентности и резистентности у больных МВ является одной из приоритетных задач микробиологических лабораторий экспертного уровня, занимающихся проблемой МВ.

Для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с МВ необходимо предупредить колонизацию *MRSA* больных МВ. Для этого

необходимо знать эпидемиологические и микробиологические особенности ХИЛ, вызванной *S. aureus*, у больных МВ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [159]. Исследование проводили в рамках «Стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)» [4].

Материалы

В исследование на 1 этапе были включены пациенты с подтвержденным диагнозом муковисцидоз (МВ), наблюдающиеся в Краснодаре и Краснодарском крае в период с 2011 по 2018 год.

На 31.12.2011 г. в Краснодаре и Краснодарском крае состояло на учете 72 пациента (40 мужского и 32 женского пола), на 31.12.2015 г. - 93 пациента (47 мужского и 45 женского пола) и на 31.12.2018 г.- 101 пациент (57 мужского и 54 женского пола) с подтвержденным диагнозом МВ, установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Больные наблюдались на базе двух стационаров: ГБУЗ Детская краевая клиническая больница и ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского. В статистическую обработку вошли данные 70 пациентов в 2011 году, 92 пациентов в 2015 году, 94 пациентов в 2018 году.

Использовались данные Регистров больных МВ Краснодарского края 2011, 2015 и 2018 годов (база данных). Регистры заполняли согласно рекомендациям Европейского регистра (ECFSPR).

В 2011 году количество детей составило 54 человека - (от 0 до 3 лет – 16 детей, с 4 до 6 лет – 13 детей, с 7 до 10 лет – 12 детей, с 11 лет до 14 лет – 1 ребенок, подростков 15-17 лет– 12 человек), взрослых (старше 18 лет) - 16 человек.

В 2015 году наблюдалось 68 детей (от 0 до 3 лет – 23 человека, с 4 до 6 лет – 12 детей, с 7 до 10 лет – 20 детей, с 11 лет до 14 лет – 12 детей, подростков 15-17 лет было– 1 человек) и 24 взрослых (старше 18 лет).

В 2018 году количество детей составило 77 (от 0 до 3 лет – 16 детей, с 4 до 6 лет – 20 детей, с 7 до 10 лет – 17 детей, с 11 лет до 14 лет – 20 детей, подростков 15-17 лет было – 4 ребенка), а взрослых (старше 18 лет) – 17 человек.

Диагноз устанавливали согласно рекомендациям Европейского консенсуса [160].

Ретроспективному анализу были подвергнуты выписки из амбулаторных карт и стационаров. Оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, уровень хлоридов пота при проведении потового теста, наличие легочных и внелегочных осложнений, функцию внешнего дыхания (у пациентов старше 6 лет в соответствии с критериями ERS/ATS), функцию поджелудочной железы оценивали на основании клинических симптомов (наличие или отсутствие видимой стеатореи), копрограммы и/или эластазы-1 кала.

Генетическое исследование - поиск патогенных генетических вариантов МВ было выполнено большинству пациентов Кубанской межрегиональной медико-генетической консультацией, функционирующей на базе ГБУЗ НИИ ККБ №1 им. С.В. Очаповского, под руководством д-ра мед. наук Матулевич Е.А. Определяли аллельную частоту всех обнаруженных мутаций, а также идентифицировали генотип по «тяжести»: для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» - хотя бы одной мутации IV–V класса.

При проведении сравнительного анализа здоровья детей края с другими регионами использовали данные регистров пациентов с МВ за 2015 год, которые наблюдались в четырех Центрах МВ РФ: Краснодарский край, Москва и Московская область, Красноярский край. Пациенты Краснодарского края наблюдались на базе двух стационаров: ГБУЗ Детская краевая клиническая больница МЗКК и ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского МЗКК; Москвы и Московской области - в Московском центре МВ на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ, педиатрического отделения КДЦ Центральной Клинической Больницы Российской Академии Наук и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Пациенты Красноярского края наблюдались в Красноярском центре МВ на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

На 31.12.2015г. с подтвержденным диагнозом МВ (установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и / или

генетического исследования) в Краснодарском крае на диспансерном учете наблюдалось 68 пациентов (34 мужского и 34 женского пола), в Москве 233 пациента (116 мужского и 117 женского пола), в Московской области 131 пациент (60 мужского и 71 женского пола), в Красноярском крае 59 пациентов (32 мужского и 27 женского пола). Достоверных отличий по полу в сравниваемых группах не было. Включение данных по взрослым пациентам с МВ было необходимо в качестве группы сравнения, поскольку это объективизирует данные по диагностике, терапии МВ, и позволяет своевременно выявлять как положительные тренды, так и проблемы в ведении пациентов с МВ как на территории РФ, так и отдельных субъектах. Кроме того, сведения о состоянии здоровья взрослых пациентов рекомендуется использовать комплексно с детьми в европейском и национальном регистрах. Эти данные необходимы для расчета медианы выживаемости (Таблица 12).

Таблица 12 - Возрастная структура больных 4-х регионов в 2015 г., n, (%) [8]

Регион	Всего	Дети	Взрослые
г. Москва	353	233 (66,0)	120 (34,0)
Московская область	180	134 (74,4)	46 (25,6)
Краснодарский край	93	69 (74,6)	24 (25,8)
Красноярский край	63	59 (93,6)	4 (6,4)

Для исследования микробного статуса дыхательной системы пациентов с МВ Краснодарского края и чувствительности микробных патогенов к АМП использовали 2189 посевов мокроты и трахеобронхиального секрета детей, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ ДККБ (Краснодар) за период с 2010 по 2020 гг. В 2010 году исследовано - 229 проб, в 2011 году – 195 проб, в 2012 году – 274 проб, в 2013 году – 284 проб, в 2014 году – 302 пробы, в 2015 году – 279 проб, в 2018 году- 382 пробы и в 2020 году - 244 пробы.

На 2 этапе исследования были поставлены следующие задачи: провести микробиологический мониторинг хронической инфекции легких (ХИЛ) у пациентов с МВ, вызванной *S. aureus*; изучить генетическое разнообразие изолятов *S. aureus* (MRSA) и распространенность эпидемических клонов среди больных МВ; изучить фенотипические особенности изолятов *S. aureus*, выделенных из дыхательных путей (ДП) больных МВ, включая антибиотикорезистентность и ее изменчивость. Диагноз хронической стафилококковой инфекции (ХСИ) устанавливали на основании

критерия Лидса (Leeds criteria), предложенного для синегнойной инфекции. Критерием ХСИ считали высеv *S. aureus* два и более раза в течение 6 месяцев или обнаружение его в более чем 50% образцах мокроты в течение предшествующих 12 месяцев [161].

Микробиологические исследования биоматериалов и изучение свойств изолятов *S. aureus* проводили совместно с лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Материалом для исследования роли и эволюции *S. aureus* служили:

1. истории болезни 114 детей больных МВ РФ;
 2. 2020 мазков из зева и образцов мокроты 400 больных МВ (300 детей и 100 взрослых) из различных регионов РФ;
 3. данные анкетирования больных МВ;
 4. 556 изолятов *S. aureus*, из которых 479 были выделены от детей и 77 - от взрослых больных МВ в период с 2006 по 2017 гг.
 5. 300 изолятов *S. aureus* от амбулаторных больных с острой инфекцией (тонзиллит, отит, раневая инфекция, инфекция кожи, мастит и др.).
- Чувствительность к антибиотикам определяли у 312 изолятов *S. aureus*, выделенных от больных МВ, и 300 изолятов от амбулаторных взрослых больных и детей (не страдающих МВ) с острой инфекцией (тонзиллит, отит, раневая инфекция, инфекция кожи, мастит и др.).

В основу расчета объема выборки был взят показатель – доля больных МВ со стафилококковой инфекцией. Объем выборки рассчитывали по формуле: $n = \frac{t^2 Pq}{\Delta^2}$, где $t^2=4$; P - процент больных МВ со стафилококковой инфекцией – согласно Регистрам больных МВ РФ и других стран составляет 57-68%, в нашем исследовании значение P было принято 61%; $q=100-61=39\%$; Δ (предельно допустимая ошибка репрезентативности выборки) приняли 5%. Таким образом, $n=380$.

Данные о 300 изолятах *S. aureus* пациентов с острой инфекцией были представлены лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Проведен анализ данных, собранных в результате анкетирования родителей больных детей, вошедших в исследование и взрослых больных, как группы сравнения. Данные включали информацию о возрасте, поле, месте жительства, тяжести течения заболевания, лечебном учреждении, в которое госпитализировали больного (оказывали амбулаторную помощь), и проводимой антибиотикотерапии.

Группа детей и подростков для изучения ХСИ при МВ наблюдались в ЛПУ, оказывающих помощь больным МВ, в Москве и Московской области, Нижегородской области, Алтайском крае, Краснодарском крае, Камчатском крае, Липецке, Мурманске, Санкт-Петербурге, Ставропольском крае, Тамбове, Чувашской республике, Ямало-Ненецком АО, Хабаровске, Красноярском крае, Башкортостане, Самаре, Ставропольском крае). Взрослые больные наблюдались в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ».

Дизайн исследования ХСИ и свойств *S. aureus*: ретроспективное сплошное многоцентровое исследование.

Исследование одобрено Комитетом по Этике ФГБНУ «МГНЦ» 20 декабря 2012 года (председатель Этического комитета – проф. Л.Ф. Курило), пациенты с МВ и/или их законные представители подписали добровольное информированное согласие.

Методы исследования

Анамнестически оценивались следующие клинические данные: возраст установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ (муковисцидоззависимый сахарный диабет (МЗСД), цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса).

Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)²) [162]. При оценке нутритивного статуса детей (ИМТ) использовалась система перцентилей. За нормальные величины были приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентилей. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела, функцией легких и продолжительностью жизни. При ИМТ >50 перцентилей зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ₁ [3,5,6], он ассоциируется с лучшими линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхолегочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни [6]. Именно по этой причине целевым

значением для детей и подростков с МВ являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль [3,5,6,160]. Такая интерпретация параметров нутритивного статуса отличается от общей популяции и рекомендована к использованию экспертами ESPGHAN не только для раннего назначения энтерального питания, но и агрессивных методов нутритивной поддержки пациентам с муковисцидозом. Для оценки показателей роста и массы детей раннего возраста (до 2 лет) использовали массо-ростовой индекс (МРИ) (фактическая масса/идеальная масса по росту и полу x 100%), при МРИ менее 90% диагностируется хроническая недостаточность питания [6,160].

Состояние функции легких анализировалось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Исследования проводились в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии [163].

Генетические исследования гена *CFTR* проводили согласно алгоритму Консенсуса по МВ [3]. Стратегия молекулярной диагностики МВ включала несколько этапов [164]. Генетическое обследование больных региона проводили в Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации, функционирующей на базе НИИ Краевая клиническая больницы №1 им. С.В. Очаповского, под руководством д-ра мед. наук Матулевич Е.А. или в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Определяли аллельную частоту всех обнаруженных мутаций, а также идентифицировали «тяжесть» генотипа: для «тяжелого» обязательно наличие двух мутаций I–III класса, для «мягкого» - хотя бы одной мутации IV–V класса.

Учитывался объем терапии следующими лекарственными препаратами: дорназа альфа, антибактериальная терапия в зависимости от пути введения препарата, бронхолитическая терапия, панкреатические ферменты и препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Микробиологические методы исследования

Идентификацию выделенных микроорганизмов из дыхательного тракта пациентов Краснодарского края проводили с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств. Идентификацию возбудителей проводили с помощью аппарата Vitec 2-compact (США) и биохимических пластин ПБДЭ (пластины биохимические дифференцирующие

энтеробактерии) производства ООО «Научно-производственное объединение – «Диагностические системы»» г. Нижний Новгород (Россия). Для определения чувствительности и резистентности к антибиотикам у микроорганизмов применяли диско-диффузионный метод (по Keurby-Bauer). Использовали диски с антибиотиками производства НИЦФ (научно-исследовательский центр фармакотерапии) г. Санкт-Петербург, (Россия), BIORAD (Франция), OXOID (Англия), HiMedia (Индия).

Использовали эпидемиологические, бактериологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования для изучения ХСИ. Эпидемиологические методы включали описательно-оценочные с применением методов описательной статистики и аналитический метод исследования “случай-контроль” при сравнении антибиотикорезистентности изолятов, выделенных от больных МВ и амбулаторных больных с острой инфекцией.

Исследование биологического материала проводили согласно алгоритму микробиологической диагностики [165]. Идентификацию *S. aureus* осуществляли стандартными методами, а при атипичных фенотипах - методом ПЦР гена, кодирующего фибриноген-связывающий протеин [166].

Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04. Образование биопленок (БП) изучали с помощью определения способности штаммов к адгезии на поверхности 96-луночной полистироловой планшеты. Исследование на гипермутабельность проводили с использованием метода серийных разведений согласно Prunier et al. [167].

Выявление генов *mecA*, *mecC* и гена, кодирующего лейкоцидин Пантона-Валентайна (*lukF-PV*), проводили в мультиплексной ПЦР по протоколу, рекомендованному референс-лабораторией по антибиотикорезистентности Европейского Союза [168].

Генетическое разнообразие изолятов *S. aureus* изучали методом типирования гена, кодирующего синтез коагулазы у *S. aureus* (*coa*), с использованием праймеров 5'-CGAGACCAAGATTCAACAAG-3' и 5'-AAAGAAAACCACTCACATCA-3' («Евроген») и эндонуклеазы рестрикции FastDigestHaeIII (Fermentas) [169] и с помощью мультилокусного секвенирования (MLST) согласно схеме, приведенной в базе pubmlst (<https://pubmlst.org/saureus>) [170]. Идентификацию типов SCCmec осуществляли методом ПЦР согласно Zhang et al. [171]. Полногеномное

секвенирование штаммов *S. aureus* проводили на платформе Ion PGM Torrent с наборами Ion Sequencing Kit и чипами 316v1 (Life Technologies Thermo Fisher, США) по протоколу производителя.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных регистров использовали пакет прикладных программ SPSS (SPSSInc., Chicago, IL). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку результатов микробиологических данных проводили в программе «MicrosoftOfficeExcel 2010». Для определения 95% доверительных интервалов использовали метод Уилсона [172]. Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью критерия χ^2 . При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Индекс разнообразия Симпсона рассчитывали по формуле Хантер-Гастона [173]. На основе этого индекса можно судить о доминировании конкретного генотипа или генотипов в популяции и установить их эпидемиологическую значимость. Чем меньше индекс, тем популяция менее разнообразная.

Продолжительность жизни больных МВ оценивалась с помощью построения кривой выживаемости Каплана-Мейера в обозначенный период наблюдения, которая задает вероятность больного дожить до определенного возраста. В зависимости от места наблюдения больные были разделены на 4 группы (n=729): Московская область (n=192), г. Москва (n=370), Краснодарский край (n=99), Красноярский край (n=68). В качестве интегрального показателя, характеризующего асимметричное распределение продолжительности жизни, использовали медиану. Достоверность различий между группами определялась с помощью LogRank (Mantel-Cox).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика пациентов с муковисцидозом по данным регистров 2011-2018 годов Краснодарского края

В 2011 году из 63646 новорожденных неонатальный скрининг был проведен 63527 пациентам, по скринингу заподозрен и подтвержден диагноз МВ 7 новорожденным (11,0 на 100 000 новорожденных). В 2015 году из 73326 новорожденных неонатальный скрининг был проведен 73015 пациентам, по скринингу заподозрен у 6 и подтвержден диагноз МВ у 8 новорожденных (13,7 на 100 000 новорожденных). А в 2018 году из 63831 новорожденных неонатальный скрининг был проведен 63411 пациентам, по скринингу заподозрен и подтвержден диагноз МВ 7 новорожденным (15,8 на 100 000 новорожденных).

В Регистр пациентов Краснодарского края в 2011 г. были включены данные 70 больных: 54 ребенка и 16 взрослых, в 2015 году- 92 больных, из них взрослых 24 человека (Таблица 13), в 2018 году – 94 пациента (77 – дети, 17 – взрослые). В 2018 году в изучаемый период преобладали лица мужского пола. Самыми многочисленными группами являются группы детей с года до 3-х лет и группа взрослых от 18 лет. В 2011 и 2015 гг. возраст взрослых был до 30 лет, в 2018 – появилось 6 пациентов в возрасте от 30 до 36 лет.

В таблице 14 представлен анализ динамики клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов с МВ в течение 5 лет (2011-2015 гг.). Количество пациентов за 7 лет увеличилось на 24 человека, из них группа детей на 23 ребенка, при этом количество пациентов, выявленных по неонатальному скринингу возросло на 22 человека ($p=0,003$) в 2015г. и на 28 в 2018 г. Общее число пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, в 2018 году составило 47 (61,04%). В результате чего, количество детей, выявленных по неонатальному скринингу, увеличилось почти в 2,47 раза (Таблица 14). Пациенты старше 18 лет были включены в исследование в качестве группы сравнения и согласно требованиям Европейского регистра.

Таблица 13 - Характеристика больных муковисцидозом по возрасту и полу, n, (%)

Группы	2011			2015			2018		
	М	Ж	Итого	М	Ж	Итого	М	Ж	Итого
Всего, лет	39 (56)	31 (44)	70 (100)	47 (51)	45 (49)	92 (100)	45 (48)	49 (52)	94 (100)
0 – 3	8 (11)	8 (11)	16 (23)	10 (11)	13 (14)	23 (25)	10 (10,7)	6 (6,4)	16 (17,0)
4 – 6	8 (11)	5 (7)	13 (19)	5 (5)	7 (8)	12 (13)	10 (10,7)	10 (10,6)	20 (21,3)
7-10	8 (11)	4 (6)	12 (17)	12 (13)	8 (9)	20 (22)	9 (9,6)	8 (8,5)	17 (18,1)
11 – 14	0	1 (1)	1 (1)	7 (8)	5 (5)	12 (13)	10 (10,7)	10 (10,6)	20 (21,3)
15 – 17	7 (10)	5 (7)	12 (17)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1,1)	3 (3,2)	4 (4,3)
Всего дети	32	22	54	34	34	68	40	37	77
Старше 18 лет	8 (11)	8 (11)	16 (23)	13 (14)	11 (12)	24 (26)	5 (5,3)	12 (12,7)	17 (18,1)

Средний возраст установления диагноза снизился с 2011 по 2018 год в 2 раза со статистически значимой разницей. Средний возраст детей в регистре практически не изменился. Значения потового теста не отличались по годам. В течение первых 5 лет наблюдения (2011-2015) умерло 7 человек, из которых трое – дети. Средний возраст смерти составил $17,71 \pm 10,30$ лет. За следующие 5 лет наблюдения (2014-2018) умерло 7 человек, из которых 3 – дети. Средний возраст смерти составил $17,15 \pm 9,82$ лет (Таблица 14). За 8 лет (2011-2018) умерло 14 человек, из которых 6 – дети. Средний возраст смерти составил $17,43 \pm 9,68$ лет.

Таблица 14 - Основные демографические и диагностические показатели за 2011–2018 гг.

Показатель	2011 (1)	2015 (2)	2018 (3)	p
Статус больных				
живы, n	54	68	77	
умерли, n	1	1	-	
Возраст, годы				
М ± SD	7,80±5,30	6,78±4,22	8,11±4,43	p ₁₋₂ =0,516 p ₂₋₃ =0,065 p ₁₋₃ =0,558
Me(IQR)	6,55 (7,29)	6,75 (7,68)	7,54 (8,09)	
Возраст установления диагноза, годы				
М ± SD	2,07±3,27	1,10±2,04	1,00±1,96	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,426
Me(IQR)	0,50 (2,67)	0,34 (0,84)	0,27 (0,68)	
Мекониевый илеус				

всего, %	5 (9,26)	12 (17,65)	13 (16,88)	$p_{1-2}=0,200$ $p_{2-3}=0,904$ $p_{1-3}=0,229$
Диагноз по неонатальному скринингу (положительный)				
всего, %	19 (35,19)	41 (60,29)	47 (61,04)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,323$
Потовый тест 1				
М ± SD	107,35±17,06	110,59±13,63	107,29±16,26	$p_{1-2}=0,257$ $p_{2-3}=0,387$ $p_{1-3}=0,767$
Me(IQR)	110,00 (20,00)	110,00 (15,00)	110,00 (19,00)	
Потовый тест 2				
Среднее ± SD	114,14±17,05	114,15±13,86	111,15±15,62	$p_{1-2}=0,930$ $p_{2-3}=0,366$ $p_{1-3}=0,491$
Me(IQR)	112,50 (20,50)	114,00 (10,00)	112,00 (15,25)	

Распределение генетических вариантов гена *CFTR* в регистрах края практически не различалась. Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в регионе представлена в таблице 15. Генетический вариант F508del среди пациентов Краснодарского края снизился с 48,15% в 2011 году до 38,24% в 2015, затем несколько повысился до 42,86% и был выше, чем в РФ. Количество пациентов с генотипом F508del / неF508del увеличилось с 2011 к 2018 году, но без статистически значимой разницы и было ниже, чем в РФ. Частота детей с генотипом неF508del / неF508del не менялась с годами и соответствовала показателю по РФ. Доля пациентов с мягким генотипом увеличилась за 7 лет, но была ниже показателя РФ в 2018 году.

Таблица 15 - Характеристика генотипов гена *CFTR* детей с муковисцидозом, проживающих в Краснодарском крае за 2011 – 2018 гг., n, (%)

Генотип	2011 год (1)	2015 год (2)	Регистр РФ 2015* %	2018 (3)	Регистр РФ 2018 ** %	p
F508del / F508del, %	26 (48,15)	26 (38,24)	29,1	33 (42,86)	31,6	$p_{1-2}=0,207$ $p_{1-3}=0,463$ $p_{2-3}=0,481$
F508del / неF508del, %	10 (18,52)	20 (29,41)	47,2	25 (32,47)	45,6	
неF508del / неF508del, %	10 (18,52)	16 (23,53)	23,7	14 (18,18)	22,8	
Тяжелый	33 (94,29)	34 (97,14)	83,6	47 (92,16)	82,4	$p_{1-2}=0,558$ $p_{1-3}=0,4705$ $p_{2-3}=0,335$
Мягкий	2 (5,71)	1 (2,86)	(16,4)	4 (7,84)	17,6	

Примечание: *- [8], ** - [10].

После первых 2-х вариантов, наиболее часто встречающихся в крае и в РФ (F508del и CFTRdele2,3) только 2143delT и N1303K входили в первые по частоте генетические варианты детей с МВ страны по данным 2011 и 2015 годов. Среди первых 10 генетических вариантов *CFTR* у детей Краснодарского края не зарегистрирован генетический вариант E92K, занимающий третью позицию в РФ [9,10,69]. Благодаря расширению возможности молекулярно – генетического обследования, в том числе в ФГБНУ «МГНЦ», у детей с МВ в 2018 году были выявлены еще 5 генетических вариантов (W1282X, 1367del5, 1677delTA, 4015delT, L138ins), причем два варианта входили в число первых десяти частых мутаций (W1282X, 1677delTA) (Таблица 16).

Таблица 16 - Аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR* в Краснодарском крае по данным регистров 2011 - 2018 гг.

№	Алле ль	2011 год		2015 год		Регистр РФ 2015*	2018 год		Регистр 2018***
		Числ о	Процент	Число	Процен т		Числ о	Процент	
1.	F508del	62	67,39	72	58,06	52,69% (1)**	90	62,94	54,38% (1)****
2.	CFTRdele2,3	3	3,26	5	4,03	5,83% (2)	8	5,59	6,17% (2)
3.	2184insA	4	4,35	4	3,23	1,70% (6)	4	2,80	1,74% (7)
4.	2143delT	-	-	1	0,81	1,91% (5)	2	1,40	2,14% (4)
5.	G542X	1	1,09	1	0,81	1,26% (9)	3	2,10	1,50% (9)
6.	N1303K	-	-	1	0,81	1,33% (8)	1	0,70	1,52% (8)
7.	R334W	1	1,09	1	0,81	0,80% (13)	1	0,70	0,67% (13)
8.	3821delT	1	1,09	-	-	0,45% (14)	-	-	
9.	R117H	1	1,09	-	-	0,06%	-	-	
10.	W1282X	1	1,09	-	-	1,99% (4)	3	2,10	1,88% (6)
11.	1367del5	-	-	-	-	-	1	0,70	0,27% (21)
12.	1677delTA	-	-	-	-	-	1	0,70	2,06% (5)
13.	4015delT	-	-	-	-	-	1	0,70	0,02 (104)
14.	L138ins	-	-	-	-	-	3	2,10	1,21% (11)
15.	Unkn	18	19,57	39	31,45	18,1%	25	17,48	12,02%

	own								
	Общ ий итог	92	100	124	100,0	-	143	100,0	-

Примечание: * [8], ** - место в регистре РФ 2015 г (среди детей), *** - [10], **** - место в регистре РФ 2018 г (среди детей).

В Краснодарском крае отмечалось увеличение числа лиц с не идентифицированными мутациями к 2015 году, что свидетельствовало о необходимости повышения охвата ДНК – диагностикой с использованием широкого набора частых мутаций и секвенирования. К 2018 году этот процент снизился почти в 2 раза, но оставался выше, чем в стране.

Показатели физического развития детей с 2011 по 2015 год достоверно не изменились, однако в дальнейшем наблюдается положительная динамика и достоверное увеличение перцентилей роста ($p=0,015$) и массы ($p=0,019$) к 2018 году. Однако необходимо отметить важную особенность, что все эти годы масса тела и ИМТ детей и подростков были ниже 50 перцентильного ряда и свидетельствовали о нутритивном дефиците, что требует, как назначения дополнительного энтерального питания, так и пересмотра всей программы нутритивной поддержки, а, возможно, у части пациентов, рассмотрения возможности привлечения методов «агрессивного нутритивного питания». К 2018 году показатели увеличились по сравнению с 2011 годом и практически не отличались от показателей по РФ (Таблица 17).

Таблица 17 - Показатели нутритивного статуса у детей, проживающих в Краснодарском крае за 2011 - 2018 гг., n, (%)

Показатель, Me (IQR), %	2011 (1)	2015 (2)	Регистр РФ, 2015*	2018 (3)	Регистр РФ, 2018**	P
Вес	19,00 (20,00)	17,90 (13,85)	20,00 (15,00)	16,00 (4,90)	18,00 (8,90)	$p_{1-2}=0,088$ $p_{1-3}=0,847$
Рост	116,00 (46,00)	118,00 (44,00)	117,00 (41,00)	106,5 (22,75)	110,00 (28,50)	$p_{1-2}=0,189$ $p_{1-3}=0,843$
ВМІ	14,98 (4,31)	14,87 (2,38)	15,43 (2,7)	14,75 (2,45)	15,20 (2,10)	$P_{1-2}=0,322$ $P_{1-3}=0,885$
Вес, перцентиль	7,40 (42,50)	-	29,7 (50,4)	32,99 (49,82)	36,69 (49,75)	$p_{1-3}=0,019$
Рост, перцентиль	21,50 (40,05)	-	31,4 (55,6)	43,52 (57,94)	41,88 (55,84)	$p_{1-3}=0,015$
ВМІ, перцентиль	13,90 (33,20)	-	29,1 (48,8)	25,78 (44,31)	37,74 (51,11).	$p_{1-3}=0,444$

Примечание: *- [8], ** - [10].

Частота пациентов с ростом ниже 3 перцентилья в 2011 году была в три раза выше по сравнению с 2018 годом, напротив, к 2018 году нормальный рост (50-75 перцентиль) имело втрое больше детей с МВ, помимо этого появились пациенты с высоким ростом (75-90 перцентиль) (Таблица 18). Частота пациентов, имеющих массу тела ниже 3 перцентилья и 3-10 перцентилья, к 2018 году сократилась в 2 раза, в то же время частота пациентов, имеющих массу тела в интервале 25-50 перцентилья возрасла в три раза (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика показателей физического развития у детей, проживающих в Краснодарском крае за 2011 - 2018 гг., n, (%)

Показатель, перцентиль	2011, n	2018, n	2011, %	2018, %	p
Рост	N=43	N=69	N=43	N=69	-
Менее 3 перцентилья	9	5	20,9%	7,2%	<0,05
3-10 перцентиль	7	9	16,3%	13,0%	-
10-25 перцентиль	11	17	25,6%	24,6%	-
25-50 перцентиль	9	12	20,9%	17,4%	--
50-75 перцентиль	3	15	7,0%	21,7%	<0,05
75-90 перцентиль	0	5	0,0%	7,2%	-
Выше 90 перцентилья	4	6	9,3%	8,7%	-
Масса тела	N=29	N=42	N=29	N=42	-
Менее 3 перцентилья	9	6	31,0%	14,3%	<0,05
3-10 перцентиль	7	5	24,1%	11,9%	<0,05
10-25 перцентиль	4	7	13,8%	16,7%	-
25-50 перцентиль	3	13	10,3%	31,0%	<0,05
50-75 перцентиль	6	8	20,7%	19,0%	-
75-90 перцентиль	0	3	0,0%	7,1%	-
Выше 90 перцентилья	0	0	0,0%	0,0%	-

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта у детей представлена в таблице 19. Представляет интерес более низкая распространённость *Staphylococcus aureus*, чем в стране. Число пациентов с *MRSA* соответствовало показателю в стране до 2015 года, в 2018 году патоген не идентифицирован. За пятилетний период 2011-2015 гг. отмечена негативная тенденция к увеличению количества лиц с хронической синегнойной инфекцией ($p=0,004$), что превышало средний показатель по РФ. В дальнейшем этот показатель стабилизировался. Отмечалось достоверно снижение числа пациентов с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa* с 2015 по 2018 года.

В 2015 году в регионе зарегистрировано 3 больных с инфекцией, вызванной *Burkholderia cepacia complex*, что может быть связано с улучшением

микробиологической диагностики, так и с особенностью госпитализации пациентов, что диктует необходимость применения профилактических мер. Не выявляли *Achromobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia* до 2018, что может объясняться особенностями работы бактериологической лаборатории края и обследованием детей после 2015 года в центральных референсных лабораториях.

Отмечается большее число пациентов с высеvom НФГОб по сравнению с РФ и тенденция к нарастанию числа таких больных в Краснодарском крае (в 2011 году 25,93%, в 2015 году 38,24%, 2015 г РФ - 7,3%). К 2018 году число пациентов с НФГОб снизилось, что связано с улучшением работы лаборатории и повышением доли пациентов, обследованных в сертифицированных по МВ российских лабораториях (Таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительная характеристика возбудителей инфекции респираторного тракта у детей Краснодарском крае за 2011-2018 гг., n, (%)

Возбудитель	2011 (1)	2015 (2)	РФ, 2015 (дети)* %	2018 (3)	РФ, 2018 (дети)** %	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (37,04)	23 (33,82)	58,4	30 (38,9)	60,9	p ₁₋₂ =0,722 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
<i>MRSA</i>	2 (3,7)	1 (1,46)	5,2	-	3,5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – хроническое инфицирование	8 (14,81)	26 (38,24)	25	28 (36,6)	26,3	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,739
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - интермиттирующ ий высеv	11 (20,37)	17 (25,0)	17	9 (11,69)	17,2	p ₁₋₂ =0,540 p ₁₋₃ =0,160 p ₂₋₃ =0,003
<i>Burkholderia ceracia complex</i>	-	3 (4,41)	4,6	1 (1,30)	3,7	p ₁₋₃ =0,406 p ₂₋₃ =0,246
<i>Achromobacter spp.</i>	-	-	2,6	6 (7,79)	4,7	
<i>Nontub. mycobacte Ria</i>	1 (1,85)	-	0,8	-	0,4	p ₁₋₂ =0,274
<i>Stenotrophomon as maltophilia</i>	2 (3,70)	2(2,94)	3,3	1 (1,30)	4,3	p ₁₋₂ =0,812 p ₁₋₃ =0,365 p ₂₋₃ =0,494
НФГОб	14 (25,93)	26 (38,24)	7,3	2 (2,60)	8,9	p ₁₋₂ =0,127 p ₁₋₃ <0,000 p ₂₋₃ <0,000

Примечание: *- [8], ** - [10].

Функция легких детей с МВ в РФ в среднем составляла в 2011 году по ОФВ₁- 81,8±28,7% долж. и за 5 лет наблюдения статистически не изменилась [8,69]. В Краснодарском крае отмечалась тенденция к снижению ОФВ₁ и ФЖЕЛ, но без достоверно значимой разницы с 2011 годом (Таблица 20). Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей РФ в 2015 году составили 82,3 ± 24,2 и 88,4 ± 23,7% долж. соответственно (медианы: 84,0 (30,5) и 89,5 (29,7) соответственно) и были выше аналогичных в Краснодарском крае. К 2018 году показатели спирометрии детей Краснодарского края достоверно увеличились (Таблица 20), что соотносится с данными по снижению инфицирования детей *Pseudomonas aeruginosa* в крае (Таблица 19).

Таблица 20 - Показатели спирометрии (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) детей больных муковисцидозом, проживающих в Краснодарском крае за 2011 -2018 гг.

Показатель	2011	2015	2018	p
Группа	1	2	3	
ОФВ₁				
Среднее ± SD, % долж.	82,6±20,6 (81,8±28,7 в РФ)*	75,4±16,8 (82,3 ±24,2 в РФ)**	89,8±15,8 (84,9 ±22,3 в РФ)***	p ₁₋₂ =0,776 p ₁₋₃ =0,163 p ₂₋₃ =0,007
Медиана (IQR), % долж.	83,0 (32,0)	71,6 (14,5)	89,0 (21,0)	
ФЖЕЛ				
Среднее ± SD, % долж.	83,5±20,9 (89,1±32,4 в РФ)*	79,3±13,3 (88,4 ±23,7 в РФ)**	88,4±15,5 (87,9 ±20,0 в РФ)***	p ₁₋₂ =0,279 p ₁₋₃ =0,298 p ₂₋₃ =0,024
Медиана (IQR), % долж.	86,5 (32,0)	76,67 (11,9)	90,0 (11,9)	

Примечание: *- [69], **- [8], *** - [10].

В регистрах 2011 и 2015 годов осложнений МВ не зарегистрировано и данные не приводятся. Поражение печени встречалось у 61,11% детей в 2011 и у 58,8% в 2015 году. С изменением подхода к диагностике поражения печени количество детей снизилось до 31,17%. Однако цирроз печени с портальной гипертензией не зарегистрирован у детей с МВ, в то время как в РФ он встречался в 3%. К 2018 году у одного ребенка с циррозом сформировалась портальная гипертензия (Таблица 21).

Таблица 21 - Проявления и осложнения заболевания среди детей, проживающих в Краснодарском крае за 2011 -2018 гг., n, (%)

Осложнения, %	2011 (1)	2015 (2)	2018 (3)	p
Заболевание печени	33 (61,11)	40 (58,82)	24 (31,17)	p ₁₋₂ =0,632 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
Цирроз печени с портальной гипертензией	-	-	1 (1,30)	
Цирроз без портальной гипертензии	3 (5,56)	-	2 (2,60)	
Нет поражения печени	15 (27,78)	24 (35,29)	49 (63,64)	

Анализ терапии МВ за 5 лет продемонстрировал изменение по ряду позиций со статистически значимой разницей. В 2011 году гипертонический раствор не применялся в РФ, что нашло отражение в регистре Краснодарского края. В 2015 году 13,24% детей использовали гипертонический раствор ($p=0,005$), но, тем не менее, этот показатель гораздо ниже в Краснодарском крае, чем в целом в РФ (54,4%). К 2018 году количество пациентов, получавших гипертонический раствор натрия хлорида, увеличилось более чем в 2 раза. Увеличилось количество детей, использующих ингаляционные антибактериальные препараты, что связано с увеличением количества лиц с хронической синегнойной инфекцией. При этом количество детей, использующих пероральные антибактериальные препараты, сократилось с достоверной разницей ($p=0,023$). Отмечается высокая частота применения внутривенной терапии (около 78%) в 2011-2015гг. в отличие от показателя РФ. К 2018 году этот показатель снизился до 48,05% в связи со снижением количества пациентов с интермиттирующим высевам *Pseudomonas aeruginosa*. Одновременно снизилось количество лиц, использующих азитромицин с противовоспалительной целью. При этом возросла доля лиц, использующих бронходилататоры и ингаляционные стероиды, что значительно выше, чем показатели по РФ. Среди больных МВ только у одного была диагностирована бронхиальная астма. Достоверно увеличилось количество лиц, использующих жирорастворимые витамины, что соответствует европейским стандартам терапии МВ (Таблица 22).

Таблица 22 - Терапия при муковисцидозе среди детей, проживающих в Краснодарском крае за 2011-2018 гг., n, (%)

Терапия (n,%)	2011 (1)	2015 (2)	Регистр РФ 2015* %	2018 (3)	Регистр РФ 2018**%	p
Гипертонический раствор натрия хлорида	0	9 (13,24)	54,4	23 (29,87)	72,66	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,021$
Антибиотики ингаляционные	16 (29,63)	41 (60,29)	40,7	42 (54,55)	43,61	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,349$
Антибиотики внутривенные	42 (77,78)	53 (77,94)	59,1	37 (48,05)	31,98	$p_{1-2}=0,914$ $p_{1-3}<0,000$ $p_{2-3}<0,001$
Антибиотики пероральные	38 (70,37)	35 (51,47)	72,5	31 (40,26)	52,58	$p_{1-2}=0,023$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,123$
Бронходилататоры	50 (92,59)	58 (85,29)	56,9	67 (87,01)	44,23	$p_{1-2}=0,065$ $p_{1-3}=0,030$ $p_{2-3}=0,686$
Стероиды ингаляционные	1 (1,85)	20 (29,41)	15,8	16 (20,78)	11,65	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,189$
Стероиды системные	1 (1,85)	4 (5,88)	5,1	3 (3,90)	2,85	$p_{1-2}=0,275$ $p_{1-3}=0,531$ $p_{2-3}=0,549$
Дорназа альфа	50 (92,59)	68 (100)	96,5	76 (98,70)	97,88	$p_{1-2}=0,255$ $p_{1-3}=0,768$ $p_{2-3}=0,347$
Азитромицин в субингибирующей дозе	27 (50,0)	26 (38,24)	31,6	16 (20,78)	30,04	$p_{1-2}=0,168$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,015$
Урсодезоксихолевая кислота	50 (92,59)	65 (95,59)	94,8	76 (98,70)	94,77	$p_{1-2}=0,266$ $p_{1-3}=0,222$
Панкреатические ферменты	51 (94,44%)	65 (95,59%)	96,2%	76 (98,70%)	94,86%	-
Жирорастворимые витамины	43 (79,63)	62 (91,18)	88,6	74 (96,10)	93,77	$p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,247$
Кинезитерапия	51 (94,44)	63 (92,65)	87,7	74 (96,10)	87,18	$p_{1-2}=0,213$ $p_{1-3}=0,409$ $p_{2-3}=0,479$
Кислород терапия	9 (16,67)	-	2,3	2 (2,60)	1,49	$p_{1-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,189$

Примечание: *- [8], ** - [10].

Медиану выживаемости в Краснодарском крае оценивали с помощью кривой Каплана–Майера за 5 - летний период (2011-2015 лет). Общее число пациентов 92 в

2015 году, за 5 лет умерло 7 больных. Живые: средний возраст $11,19 \pm 8,44$ лет (0,37-33,5 лет). Умершие: средний возраст умерших: $17,71 \pm 10,30$ лет (3,78- 28,60 г).

Общее число пациентов в 2018 году – 94 человека, за 5 лет умерло 7 больных. Живые: средний возраст $13,30 \pm 9,21$ лет (0,79-36,54 лет). Умершие: средний возраст умерших: $17,15 \pm 9,82$ лет (3,78- 28,60 г). Проведён расчет ожидаемой продолжительности жизни для пациентов Краснодарского края, родившихся за 2014–2018 год. Средняя ожидаемая продолжительность жизни для родившихся за обозначенный период составила 33,4 года. Доверительный интервал – 31,3-35,6. Проведён расчет ожидаемой продолжительности жизни для пациентов, родившихся за 2014–2018 год в РФ. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за обозначенный период составила 33,8 лет. Доверительный интервал – 30,6–37,2 лет (Рисунок 5) [10].

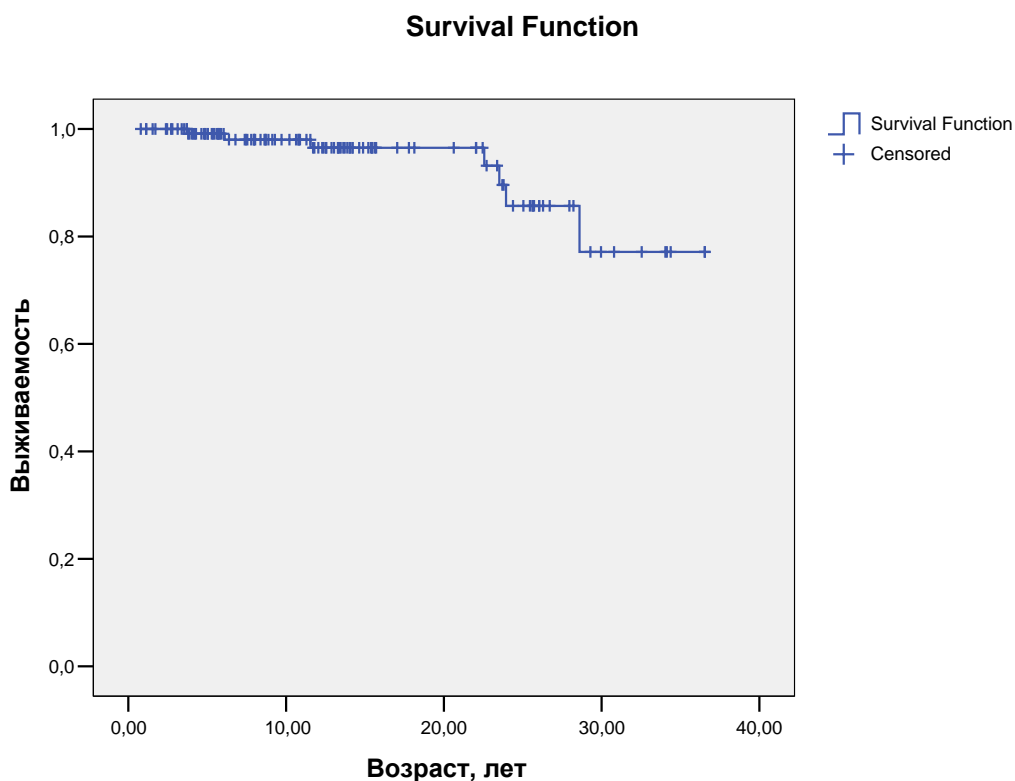


Рисунок 5 - Ожидаемая продолжительность жизни для пациентов, родившихся за 2014–2018 год в РФ [10]

Заключение. Таким образом, за пятилетний период в Краснодарском крае наблюдается увеличение числа пациентов за счет лиц, выявленных по неонатальному скринингу и снижение возраста постановки диагноза. Однако, не смотря на положительные результаты, связанные с внедрением неонатального скрининга, в регионе растет количество пациентов с хронической синегнойной инфекцией. Это

отразилось на изменении структуры терапии заболевания в сторону роста потребности в ингаляционной антибактериальной терапии, отмечается высокая частота внутривенной терапии. В Краснодарском крае отмечается большее число пациентов с высевом НФГОб по сравнению с РФ в 2011 и 2015 годах и тенденция к снижению их числа к 2018 году.

Таким образом, масса тела и ИМТ ниже 50 перцентилей детей и подростков Краснодарского края свидетельствуют о недостаточности питания, которая не изменяется с течением времени и отличается от показателей РФ. Это потребовало пристального внимания специалистов, обязательного участия диетолога в динамическом наблюдении пациентов, применения специализированного питания. Проведенные мероприятия по улучшению нутритивного статуса привели к повышению роста, массы тела и ИМТ пациентов к 2018 году.

Изменение количества детей, использующих в комплексной терапии гипертонический раствор хлорида натрия и жирорастворимые витамины, отражают рекомендации европейских и российских консенсусов. Средняя ожидаемая продолжительность жизни для пациентов Краснодарского края, родившихся за 2014–2018 год, не отличалась от показателя РФ.

3.2. Сравнительная характеристика пациентов с муковисцидозом Краснодарского края с пациентами других регионов

С целью изучения характеристики МВ в средней полосе страны, в Сибири и южном регионе для научного обоснования и усовершенствования единых подходов к диагностике и лечению больных МВ на территории Российской Федерации был проведен сравнительный анализ данных больных с МВ, которые наблюдались в четырех Центрах муковисцидоза: Краснодарский край, Москва и Московская область, Красноярский край.

В Краснодарском крае на 31.12.2015 г. с подтвержденным диагнозом МВ (установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и / или генетического исследования) на диспансерном учете наблюдались 68 пациентов (34 мужского и 34 женского пола), в Москве – 233 пациента (116 мужского и 117 женского пола), в Московской области - 131 пациент (60 мужского и 71 женского пола), в Красноярском крае - 59 пациентов (32 мужского и 27 женского пола).

В исследование были включены данные пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, взрослые пациенты выступали в качестве группы сравнения. Достоверных отличий по полу в сравниваемых группах не было (Таблица 23).

Таблица 23 - Демографические данные по регионам Российской Федерации

Регион	Население , п	Количество больных МВ(дети и взрослые), п	Взрослых		Частота 1/100ты с.	Доля в федерал ьном округе, %	Доля в общем регист ре,%
			N	%			
г. Москва	12330126	353	120	34,0	2,863	41,0	12,2
Московская область (регистр)	7318647	180	46	25,6	2,459	20,9	6,2
Краснодарски й край	5513804	93	24	25,8	1,687	44,1	3,2
Красноярский край	2866490	63	4	6,4	2,198	16,3	2,2

Большое количество взрослых пациентов в Центральном и Южном Федеральном округе в середине 90-х годов объясняется более чем 25-летним опытом работы специалистов Федерального детского центра МВ, созданием первого российского центра для взрослых пациентов, доступностью диагностики, современных лекарственных препаратов, стажировкой специалистов в европейских центрах, что позволило своевременно оптимизировать и совершенствовать наблюдение пациентов с МВ. В связи с этим наблюдалось увеличение количества впервые диагностированных пациентов по всем изучаемым регионам за период с 2011 по 2015 гг., так, в Москве и Московской области на 32,3%, в Краснодарском крае на 29,2%, в Красноярском крае на 65,8% (Таблица 24).

Таблица 24 - Динамика численности больных МВ и доли взрослых в регионах за период 2011-2015 гг., %

Регион	2011	2012	2013	2014	2015
Москва и Московская область*					
общее число, n	403	436	480	505	533
из них взрослых, n	122 (30)	142 (33)	157 (33)	158 (31)	166 (31)
Краснодарский край					
общее число, n	72	72	78	79	93
из них взрослых, n	16 (22)	18 (25)	19 (24)	26 (33)	24 (26)
Красноярский край					
общее число, n	38	45	46	52	63
из них взрослых, n	3 (8)	4 (9)	4 (9)	4 (8)	4 (6)

Примечание: * – в 2011 г. Москва и Московская область были объединены в один регион, в связи с этим за 2012–2015 гг. представлены суммарные данные этих регионов

Средний возраст пациентов в Москве (1) равен $7,56 \pm 4,81$, Me возраста – 6,71 лет, интерквартильный размах – 8,07 лет, в Московской области (2) – $7,16 \pm 4,73$, Me – 6,95 лет, интерквартильный размах – 7,11 лет, в Краснодарском крае (3) – $6,78 \pm 4,22$, Me возраста – 6,75 лет, интерквартильный размах – 7,66 лет, в Красноярском крае (4) – $5,078 \pm 4,05$, Me возраста – 4,07 лет, интерквартильный размах – 4,38 лет ($p_{1,2} = 0,451$; $p_{1,3} = 0,345$; $p_{1,4} = 0,000$, $p_{2,3} = 0,809$, $p_{2,4} = 0,005$, $p_{3,4} = 0,014$). Выявлено, что дети в Красноярском крае достоверно младше, чем в Москве, Московской области.

Показано, что возраст постановки диагноза МВ, в Москве (1-я группа) равен $1,53 \pm 2,82$ года, Me - 0,19 лет, интерквартильный размах - 0,97 лет, в Московской области (2-я группа) – $1,69 \pm 3,06$ лет, Me - 0,29 лет, интерквартильный размах - 1,36 года, в Краснодарском крае - $1,10 \pm 2,04$ года, Me - 0,34 лет, интерквартильный размах – 0,83 года, в то время как в Красноярском крае (4-я группа) был $0,81 \pm 2,12$ года, Me - 0,18 лет, интерквартильный размах – 0,23 года ($p_{1,2} = 0,022$; $p_{1,3} = 0,176$; $p_{1,4} = 0,062$, $p_{2,3} = 0,801$, $p_{2,4} = 0,001$, $p_{3,4} = 0,016$).

Выявлено, что в Красноярском крае и Москве МВ диагностируют достоверно раньше чем в Московской области и Краснодарском крае.

Результаты потового теста на этапе диагностики МВ не имели достоверных отличий между регионами и составили в Москве - $103,44 \pm 24,82$ ммоль/л, в Московской области - $101,28 \pm 6,4$ ммоль/л, в Краснодарском крае - $110,59 \pm 13,63$ ммоль/л, в Красноярском крае - $104,7 \pm 24,42$ ммоль/л.

В Краснодарском крае генотипирование проведено у 62 детей (% от общего количества – 91,2) из них, 2 генетических варианта гена *CFTR* не выявлена у 39 человек (31,5%). Мягкие мутации составили 0,8%, тяжелые – 98,3%. Количество пациентов с «мягкими мутациями» в регионе значительно ниже, чем в Москве и Московской области. Это связано с тем, что среди 31,5% пациентов мутации не были определены в связи с особенностью генетической панели (незначительное количество мутаций) для диагностики МВ, которая используется в Краснодарском крае. В Московской области не идентифицированы 13% мутаций, в городе Москве – 8 % за счет того, что используется панель, включающая 30 мутаций. В Красноярском крае также не идентифицировано 22% мутаций, как и в Краснодарском крае. Это связано с особенностями финансирования диагностики в регионах, а также с тем, что ДНК диагностика не входит в ОМС.

В Краснодарском крае и Красноярском крае количество детей с генотипом F508del/F508del было выше по сравнению с Московским регионом. В Московском регионе было зарегистрировано большое количество детей с генотипом, где мутация F508del находилась в гетерозиготном состоянии.

Частота мутаций *CFTR* в анализируемых центрах достоверно не отличалась, так генотип F508del/ F508del встречался среди пациентов с МВ в Москве в 27,9%, Московской области – 29,01%, Краснодарского края – 38,24%, Красноярского края 33,9%. Генотип F508del/ неF508del в Москве в 44,64 %, Московской области – 41,98 %, Краснодарского края – 29,41%, Красноярского края 49,15%, генотип неF508del/ неF508del в Москве у 23,18%, Московской области – 16,79%, Краснодарского края – 23,53%, Красноярского края 16,95%. В Краснодарском крае реже встречались генотипы F508del/ неF508del (Таблица 25).

Таблица 25 - Сравнительный анализ данных генотипирования в регионах РФ

Регион	г. Москва	Московская область	Краснодарский край	Красноярский край	Р _{1,2} Р _{1,3} Р _{1,4}	Р _{2,3} Р _{2,4}	Р _{3,4}
Генотип	1	2	3	4			
F508del/	65	38	26	20	0,286	0,478	0,663

F508del, %	(27,90%)	(29,01%)	(38,24%)	(33,90%)	0,139 0,265	0,802	
F508del/ неF508del, %	104 (44,64%)	55 (41,98%)	20 (29,41%)	29 (49,15%)			
неF508del/ неF508del, %	54 (23,18%)	22 (16,79%)	16 (23,53%)	10 (16,95%)			
«Тяжелый»	154 (66,09%)	74 (56,49%)	34 (50%)	62 (98,3%)	0,488 0,115 0,010	0,253	0,992
«Мягкий»	37 (15,88%)	14 (10,69%)	1 (0,80%)	1 (1,7%)			

Сравнение распространенности мутаций в регионах показало многообразие мутаций в московском регионе (г. Москва - 93 мутации и московская область - 41 мутация). У детей Краснодарского края зарегистрировано 7 мутаций, в Красноярском крае - 11. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном составе мутаций в панели для генетической диагностики на 1 этапе в регионе, где живет более 100 национальностей и ожидается большее разнообразие мутаций. Генетический вариант F508del встречался с одинаковой частотой, на 2 месте по частоте находится CFTRdele2,3. Обращает на себя внимание высокая частота обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзона («славянская» мутация - CFTRdele2,3/21kb), так в Москве частота составила 8,5%, в Московской области - 8,3%, Краснодарском крае 4%, Красноярском крае - 3,4%. Чаще всего в Краснодарском крае встречалась мутация F508del – 58,1%, на втором месте была CFTRdele2, 3 (4,0%), на третьем месте - 2184insA (3,2%). Генетические варианты CFTRdele 4-11, R117C, 4040delA встречались только среди жителей Красноярского края, а мутации I506T, 2790- 2A->G, 3601- 65C/A, 406- 1G->A, CFTRdele1- 11, P205S, S549N, W496X, Y84X – только среди жителей Московской области, что вероятно связано с национальными особенностями жителей разных регионов России и миграцией населения. По результатам генотипирования была показана высокая частота «мягких» мутаций среди пациентов Москвы и Московской области (15,9 и 10,79% соответственно), определяющих нормальную функцию поджелудочной железы, в то время как в Краснодарском и Красноярском крае частота мягких мутаций была равна 0,8% и 1,7% (p=0,010), соответственно.

Оценка нутритивного статуса детей с МВ показала, что в Краснодарском крае медиана веса составила 17,90 (13,85) и была достоверно ниже по сравнению с

показателями детей г. Москвы ($p=0,007$) и Московской области ($p=0,074$). Рост детей не отличался по медиане от роста детей центрального региона. Так показатели веса и ИМТ больных Краснодаром и Москвы отличались с $p=0,005$ и $p=0,000$, Красноярска и Московской области отличались по перцентилю роста и ИМТ с $p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно, дети Красноярска и Москвы - по показателю веса ($p=0,001$) и роста ($p=0,003$) (Таблица 26).

Таблица 26 - Показатели нутритивного статуса детей в регионах

Показатель	г. Москва (1)	Московская область (2)	Краснодарский край (3)	Красноярский край (4)	$p_{1,2}$ $p_{1,3}$ $p_{1,4}$	$p_{2,3}$ $p_{2,4}$	$p_{3,4}$
Масса, Ме(IQR), %	21,80 (16,50)	20,80 (17,20)	17,90 (13,85)	15,00 (9,50)	0,318 0,007 0,000	0,074 0,002	0,122
Рост, Ме(IQR), %	120,00 (42,00)	117,00 (45,30)	118,00 (44,00)	100,00 (33,00)	0,312 0,056 0,000	0,281 0,004	0,044
ИМТ, Ме(IQR), %	15,90 (2,40)	15,60 (2,70)	14,87 (2,38)	15,20 (2,70)	0,483 0,000 0,007	0,001 0,042	0,284
Масса тела, перцентиль, Ме(IQR), %	46,65 (51,50)	38,65 (53,50)	32,9 (7,3-49,4)	32,90 (42,10)	0,074 - 0,001	- 0,060	0,969
Рост, перцентиль, Ме(IQR), %	46,50 (58,10)	43,20 (53,00)	27,5 (7,0 -61,9)	27,50 (54,90)	0,647 - 0,003	- 0,009	0,103
ИМТ, перцентиль, Ме(IQR), %	38,60 (52,70)	33,90 (51,25)	31,3 (9.1-64,0)	31,30 (54,90)	0,337 - 0,206	- 0,594	0,064

Микробиологический статус пациентов в разных центрах также имел определенные отличия. Пациенты Москвы и Московской области достоверно чаще имеют ХИЛ, вызванную *Staphylococcus aureus* (г. Москва – 75,11%, Московская область – 72,52%, Краснодарский край – 33,83%, Красноярский край – 44,07% ($p_{1,2}=0,489$; $p_{1,3}=0,000$; $p_{1,4}=0,000$; $p_{2,3}=0,000$; $p_{2,4}=0,000$; $p_{3,4}=0,406$)); хронический высев *Pseudomonas aeruginosa* (г. Москва – 16,74%, Московская область – 15,27%, Краснодарский край – 38,24%, Красноярский край – 16,85% ($p_{1,2}=0,689$; $p_{1,3}=0,004$; $p_{1,4}=0,906$; $p_{2,3}=0,004$; $p_{2,4}=0,691$; $p_{3,4}=0,028$)); высев *Stenotrophomonas maltophilia* не имел достоверных отличий в сравниваемых регионах (г. Москва – 3%, Московская область – 3,05%, Краснодарский край – 2,94%, Красноярский край – 6,78% ($p_{1,2}=0,997$; $p_{1,3}=0,998$; $p_{1,4}=0,220$; $p_{2,3}=0,981$; $p_{2,4}=0,280$; $p_{3,4}=0,719$)), как и высев *Burkholderia*

serasia complex (г. Москва – 1,72%, Московская область – 1,53%, Краснодарский край – 4,41%, Красноярский край – 0 % ($p_{1,2} = 0,8434$; $p_{1,3} = 0,7611$; $p_{1,4} = 0,285$; $p_{2,3} = 0,752$; $p_{2,4} = 0,312$; $p_{3,4} = 0,659$)) так и высев *MRSA* (г. Москва – 3,43%, Московская область – 1,53%, Краснодарский край – 0 %, Красноярский край – 0 % ($p_{1,2} = 0,154$; $p_{1,3} = 1,000$; $p_{1,4} = 1,000$; $p_{2,3} = 1,000$; $p_{2,4} = 1,000$; $p_{3,4} = 1,000$)).

Сравнение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) выявило, что параметры ФВД были выше у пациентов в Красноярском крае, ФЖЕЛ в Краснодарском крае была самой низкой. На данные показатели возможно оказало влияние количество пациентов, которым была проведена спирография в регионах. В московском регионе их количество было значительно выше. Преобладание синегнойной инфекции в Краснодарском крае, вероятно, повлияло на показатели ФВД детей края (Таблица 27).

Таблица 27 Характеристика параметров функции внешнего дыхания у детей с МВ в регионах, $M \pm SD$

Показатели ФВД	г. Москва, n=83 (1)	Московская область, n=47 (2)	Краснодарский край (3) n (ОФВ ₁ %)= 25 n (ФЖЕЛ %)= 18 (3)	Красноярский край, n=17 (4)
ОФВ ₁ , %	77,92±20,75	79,34±18,53	79,72±16,88	97,71±38,52
ФЖЕЛ, %	88,57±17,90	89,25±15,06	79,27±13,26	108,47±39,30

Примечание: p – критерий Манна-Уитни. ОФВ 1: $p_{1,2} = 0,806$, $p_{1,3} = 0,833$, $p_{1,4} = 0,029$, $p_{2,3} = 0,995$, $p_{2,4} = 0,057$, $p_{3,4} = 0,153$; ФЖЕЛ: $p_{1,2} = 0,778$, $p_{1,3} = 0,026$, $p_{1,4} = 0,017$, $p_{2,3} = 0,009$, $p_{2,4} = 0,035$, $p_{3,4} = 0,020$

Сравнение частоты осложнений (сахарный диабет, цирроз печени, пневмоторакс, остеопороз, электролитные расстройства) не показало достоверных отличий между пациентами с МВ в изучаемых регионах. Полипозный пансинусит у детей Краснодарского края в отличие от Москвы (21,46% случаев), Московской области (17,56% случаев) и Красноярского края (11,86%) не был зарегистрирован, что связано с гиподиагностикой полипов носа и околоносовых пазух, недостаточной настороженностью врачей и особенностями климатических условий проживания. Среди пациентов Краснодарского края, в отличие от сравниваемых регионов, в 2015 году не было отмечено случаев электролитных расстройств (синдром Псевдо-Барттера). В то время как в г. Москве 3,0% пациентов имели данное осложнение, в Московской области эта цифра была высокой и составила 32,29%, а в Красноярском

крае синдром потери солей регистрировался в 10,17% случаев. Необходимо отметить, что данные осложнения чаще встречаются в странах с жарким климатом и в жаркое время года. Кроме того, гипозлектролитемия имеет высокий риск летального исхода при позднем обращении за медицинской помощью, влечет за собой госпитализацию в стационары, часто в отделения интенсивной терапии, где высок риск инфицирования НФГОБ, а также реализации отдаленных негативных последствий в форме нарушений пищевого поведения. Отсутствие подобных осложнений в Краснодарском крае свидетельствует о гиподиагностике данного состояния.

Анализ терапии МВ по данным регистра 2015 года выявил, что пациенты Краснодарского края реже (13,24%), чем в других центрах получали ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида, и, напротив, достоверно чаще получали внутривенную антибактериальную терапию (77,94%). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении приема азитромицина. Назначение бронходилататоров достоверно чаще зафиксировано среди жителей Красноярского и Краснодарского края. По сравнению с детьми всех изучаемых регионов, дети в Краснодарском крае чаще получали ингаляционные стероиды. Детям Краснодарского края системные кортикостероиды назначались чаще, чем пациентам Москвы и Московской области, но реже чем в Красноярском крае со статистически значимой разницей. Для детей Краснодарского и Красноярского краев были использованы панкреатические ферменты в 95,59% и 100% случаев соответственно, что предполагает степень уточнения панкреатической недостаточности и носительства «мягких» мутаций (Таблица 28).

Таблица 28 - Характеристика комплексной терапии, %

Регион	г. Москва (1)	Московская область (2)	Краснодарский край (3)	Красноярский край (4)	Р _{1,2} Р _{1,3} Р _{1,4}	Р _{2,3} Р _{2,4}	Р _{3,4}
Гипертонический раствор хлорида натрия	67,38	72,52	13,24	83,05	0,450 0,000 0,063	0,000 0,213	0,000
Антибиотики ингаляционные	34,33	40,46	60,29	33,90	0,322 0,000 0,727	0,012 0,311	0,004
Антибиотики внутривенные	18,03	16,03	77,94	42,37	0,588 0,000 0,000	0,000 0,000	0,000
Антибиотики пероральные	69,53	73,28	51,47	84,75	0,689 0,018 0,076	0,016 0,159	0,003
Бронходилататоры	45,92	54,96	85,29	83,05	0,148 0,000 0,000	0,000 0,000	0,643
Стероиды ингаляционные	8,58	4,58	29,41	3,40	0,140 0,008 0,152	0,003 0,680	0,009
Стероиды системные, %	1,29	0,76	5,88	15,25	0,633 0,562 0,000	0,549 0,000	0,377
Дорназа альфа	91,85	94,66	100	96,6	0,667 0,691 0,933	0,786 0,691	0,743
Азитромицин в субингибирующей дозе	12,87	5,34	38,24	38,98	0,019 0,000 0,000	0,000 0,000	0,854
Урсодезоксихолевая кислота	93,13	92,37	95,59	89,83	0,204 0,781 0,005	0,591 0,162	0,328
Панкреатические ферменты	81,11	85,50	95,59	100,0	0,426 0,066 0,001	0,179 0,006	0,998
Жирорастворимые витамины	91,42	94,66	91,18	94,91	0,405 0,805 0,730	0,674 0,332	0,927
Кинезитерапия	80,26	78,63	92,65	100,0	0,398 0,128 0,001	0,071 0,000	0,772

Кислородо терапия	-	0,76	-	8,47	0,1891 0,990 0,000	0,929 0,006	0,415
-------------------	---	------	---	------	--------------------------	----------------	-------

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Заключение

Сравнение особенностей течения заболевания, генетического, микробиологического статуса и объема терапии пациентов с МВ, проживающих в средней полосе Европейской части РФ, на юге России и в Сибири, показал как сходные тренды, так и отличия по определенным показателям и обозначил проблемы, и пути решения для составления единой программы наблюдения за пациентами МВ РФ, а также региональных программ с целью повышения выживаемости пациентов. Состояние здоровья детей Краснодарского края характеризуется высокой частотой синегнойной инфекции. Полипозный пансинусит, цирроз печени с портальной гипертензией, синдром Псевдо-Барттера у детей Краснодарского края не был зарегистрирован в отличие от Москвы, Московской области и Красноярского края, что может быть связано с недостаточной настороженностью врачей, а также с особенностями климатических условий проживания. В 2015 году не было отмечено случаев электролитных расстройств среди пациентов Краснодарского края, в отличие от сравниваемых регионов. Данные осложнения чаще встречаются в жаркое время года и в странах с жарким климатом. Отсутствие данного осложнения свидетельствует о гиподиагностике данного состояния.

3.3. Характеристика микрофлоры дыхательного тракта и чувствительности к антибактериальным препаратам пациентов с муковисцидозом Краснодарского края

Точная и своевременная диагностика возбудителей инфекций дыхательных путей имеет колоссальное значение для своевременного старта эрадикационной терапии антибактериальными препаратами, организации противоинфекционного контроля для профилактики осложнений со стороны легких как у отдельно взятого пациента, так и мероприятий противоэпидемического контроля в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с [4, 174-181].

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта у детей Краснодарского края согласно данным регистра представлена в таблице 19. За период 5 лет частота *Staphylococcus aureus* не изменилась, отмечена негативная тенденция к увеличению (в 2 раза) количества лиц с хронической синегнойной инфекцией ($p=0,004$). Кроме того, в 2015 году в регионе зарегистрировано 3 больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*. За период наблюдения с 2011 г. до 2015 г. видовой состав её не изменился, а количество НФГОБ, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, в динамике возросло. В дальнейшем к 2018 году отмечалось снижение числа лиц с интермиттирующей инфекцией на фоне профилактических мероприятий и организации амбулаторного приема (Таблица 19).

При этом частота *Staphylococcus aureus* у больных МВ Краснодарского края меньше, чем в целом по РФ. Количество синегнойной инфекции (хронической и интермиттирующей) превышает среднероссийские показатели. Количество пациентов, инфицированных *Burkholderia cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia*, не отличалось.

Микробиологический пейзаж дыхательного тракта больных МВ за 2010-2020 гг. по данным микробиологической лаборатории Детской краевой клинической больницы в количестве 2189 исследований (от 229 до 382 исследуемых штаммов в год), представлен в таблице 29. Встречаемость *Staphylococcus aureus* находилась в пределах 22-24%. Аналогичная ситуация отмечена в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (22-26%). Однако в 2013-2014 годах отмечалось увеличение выделения возбудителя до 28-37% соответственно. Частота высева *Burkholderia cepacia complex* колебалась от 0,95 до 4%. Значимая для больных грамтрицательная флора, в виде *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia*, встречалась в единичных случаях. Количество случаев высева *Enterococcus faecalis* колебалось от 8 до 18%, а *Escherichia coli* - от 0,6 до 6,3%, *Haemophilus influenzae* регистрировалась в 2010-2013 гг. с частотой не более 2%. Частота выделения *Klebsiella pneumoniae* не превышала 1-2%. Встречаемость *Candida albicans* составляла 9% в 2010 г., а в 2011-2015 гг. варьировала в пределах 17-22%, а количество *Candida non albicans* составляло 2-4%. В целом соотношение основных высеваемых микроорганизмов не менялось.

Таблица 29 - Микробиологический пейзаж дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом за 2010-2020 гг. (n, %)

Годы (кол-во посевов)	2010 (229)		2011 (195)		2012 (274)		2013 (283)		2014 (302)		2015 (279)		2018 (382)		2020 (244)	
	абс.	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%	аб с.	%
Микро- флора																
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	22	35	18	45	16	45	16	38	13	67	24	82	22	46	19
MRSA/ MRSE	0/1	0.4	2/4	1/2	8/10	3/4	1/6	0.3/2	3/5	1/1.6	1/2	0.3/0.7	0/8	0/2	0/4	0/2
<i>Escherichia coli</i>	6	2.6	3	1.5	10	4	18	6.3	5	1.6	2	0.6	12	3	7	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	22	34	17	61	22	80	28	113	37	72	26	91	24	63	26
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0.9	2	1	4	1.5	1	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	-	-	-	9	3	3	1	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus laurentii</i>	6	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	14	6	5	2.6	1	0.4	3	1	3	1	2	0.6	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	9	38	19	24	9	15	5.3	23	8	23	8	23	6	11	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	3	4	2	7	3	3	1	5	1.6	7	2.5	8	2	5	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.4	2	1	4	1.5	1	0.3	5	1.6	3	1	12	3	8	3
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	2	0.9	3	1.5	5	2	11	4	6	2	5	2	6	2	7	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	5	2	3	1.5	7	3	3	1	3	1	1	0.3	2	1	-	-

<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	-	-	-	-	10	4	1	0.3	6	2	2	0.6	8	2	15	6
<i>Enterococcus durans</i>	12	12	3	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	-	2	1	4	1.4	5	1.6	4	1.4	14	4	9	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	2	4	2	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	0.9	5	2.6	6	2	8	2	4	1	16	6	11	3	7	3
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	9	3	3	1	6	2	-	-
<i>Candida albicans</i>	21	9	34	17	58	21	61	22	58	19	55	20	60	16	46	19
<i>Candida non.albicans</i>	9	3.9	5	2.6	6	2	5	2	8	3	7	2.5	16	4	7	3
Прочие	14	7	8	4	3	1.1	8	2.8	-	-	7	2.5	13	4	9	4

3.3.1. Характеристика чувствительности микрофлоры дыхательного тракта пациентов с муковисцидозом Краснодарского края к антибактериальным препаратам

Принципиально важным в диагностике и терапии МВ является наличие региональных данных об антибиотикорезистентности ведущих патогенов дыхательного тракта, наряду с индивидуальным тестированием чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) каждого патогена, изолированного от пациента. Проведение популяционного мониторинга способствует определению тактики назначения АБП для адекватной эмпирической терапии и препятствует, таким образом, селекции устойчивых штаммов. Для достижения положительной динамики в терапии хронической респираторной инфекции при МВ у конкретного больного проведение микробиологического исследования с определением чувствительности дает возможность проведения адекватной этиотропной антибиотикотерапии [182-188].

Проведен анализ активности АБП и ее динамики в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* у больных МВ в 2010 – 2020 гг. Мукоидная форма *P. aeruginosa* верифицировалась с 2012 года. При сравнительном анализе активности антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* были выявлены следующие особенности.

В период 2010-2015 гг. чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину снизилась с 83% до 63%, затем к 2018 году зарегистрировано самое критичное снижение чувствительности к основному ингаляционному антибиотику до 56%, однако к 2020 году регистрируется положительная динамика и увеличение чувствительности к тобрамицину до 74% (Таблица 30). Необходимо отметить, что к тобрамицину катастрофически быстро снижается количество чувствительных штаммов *P. aeruginosa muc.* Так, в 2015 году это были 72% штаммов, в 2018 году уже 53% штаммов, а в 2020 году всего лишь 29% штаммов демонстрируют чувствительность (Таблица 30). Самая низкая активность амикацина отмечена в период 2012-2014 гг., когда лишь около половины штаммов *P. aeruginosa* отвечали на терапию амикацином, однако в 2015 году 74% *P. aeruginosa* и 69% *P. aeruginosa muc.* имели чувствительность к амикацину, в 2018 году эти показатели снизились до 59% и 63%, соответственно, а в 2020 году 72% немуюкоидных штаммов проявляли чувствительность к амикацину, и только 46% *P. aeruginosa muc.* В отношении гентамицина отмечена самая низкая чувствительность *P. aeruginosa*.

Карбапенемы имеют высокую активность в отношении *P. aeruginosa* (81-84%), но в отношении *P. aeruginosa muc.* она снижается с 100% (2012) до 83% (2015), сохраняя лидирующую позицию для меропенема, однако с дальнейшим снижением чувствительности до 74% и 79% в 2018 году и 79% и 58% в 2020 году, что абсолютно предсказуемо с учетом селекции штаммов, продуцирующих различные классы карбапенемаз. На настоящий момент меропенем остается наиболее активными АБП в отношении типичных и мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*. В отношении имипенема получены более скромные результаты в период 2011-2015 гг., однако в течение последних трех лет эти результаты сопоставимы с меропенемом. В связи с этим, использование препаратов данной группы хотя и продолжает быть определяющим при терапии первичного высева *P. aeruginosa* и хронической

синегнойной инфекции, но проблема мультирезистентности *P. aeruginosa* и продукции карбапенемаз только нарастает [10,189-191].

Цефепим традиционно имел более низкую эффективность, а вот цефтазидим был более активным вплоть до 2020 года, когда стал сопоставим с цефепимом, что делает актуальным использование антисинегнойных цефалоспоринов совместно с ингибиторами бета-лактамаз.

В качестве доказательства видно, что пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам показывают высокий профиль чувствительности все годы наблюдения.

Фторхинолоны (ФХ) являются базовыми и единственными пероральными антисинегнойными препаратами. Активность ципрофлоксацина для *P. aeruginosa* (73% и 79% в 2011-2015гг.) сопоставима с таковой для *P. aeruginosa muc.* (100% -79 % в 2012-2015гг.) чувствительных штаммов. Мукоидные штаммы *P. aeruginosa* вдвое снизили свою чувствительность к ципрофлоксацину с 79% и 93% в 2015-2018 гг. до 42% в 2020 году, что свидетельствует о перспективе потери такой важной опции в пероральной АБТ при *P. aeruginosa* – инфекции. ФХ по-прежнему широко используются для эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высеве, лечении синегнойной инфекции (интермиттирующей и хронической), а также для профилактики обострений на фоне ОРИ (Таблица 30) [192].

В 2020 году удельный вес штаммов мукоидной *P. aeruginosa* становится достоверно ниже по сравнению со всеми годами, начиная с 2012, т.е. с момента выявления мукоидных штаммов. Однако чувствительность к актуальным антибиотикам также продолжает прогрессивно снижаться в сравнении с 2012-2018 гг. (Таблица 30).

Таблица 30 - Чувствительность к антибактериальным препаратам *Pseudomonas aeruginosa* в 2010-2020гг., (n, %)

Годы	2010	2011	2012		2013		2014		2015		2018		2020	
			Нему коидн ая 53	Муко идная 8	Нему коидн ая 42	Муко идная 38	Нему коид ная 63	Муко идная 50	Нему коид ная 43	Муко идная 29	Нему коид ная 61	Муко идная 30	Нему коид ная 39	Муко идная 24
Количество штаммов	50	34												
Меропенем	78%	59%	81%	100%	81%	87%	79%	68%	84%	83%	74%	73%	79%	58%*
Цефепим	63%	41%	55%	57%	49%	47%	46%	38%	63%	76%	69%	73%	72%	42%*
Ципрофлоксацин	40%	52%	73%	100%	55%	74%	52%	54%	79%	79%	77%	93%	74%	42%*
Амикацин	67%	62%	55%	63%	45%	45%	48%	30%	74%	69%	59%	63%	72%	46%*
Цефоперазон	59%	65%	65%	50%	50%	48%	41%	48%	65%	79	-	-	-	-
Цефтазидим	58%	62%	59%	63%	51%	39%	33%	36%	67%	72%	80%	93%	72%	42%*
Имипенем	83%	53%	71%	71%	83%	71%	79%	78%	74%	86%	74%	77%	72%	63%
Нетилмицин	48%	53%	51%	57%	43%	37%	24%	26%	63%	72%	59%	53%	72%	46%*
Пиперациллин/ тазобактам	71%	83%	79%	75%	67%	87%	70%	80%	65%	83%	70%	93%	87%	67%
Цефоперазон/ Сульбактам	87%	88%	92%	80%	81%	84%	87%	80%	79%	83%	84%	93%	90%	67%
Тобрамицин	-	83%	-	-	-	-	-	70%	63%	72%	56%	53%	74%	29%*

Дорипенем	-	-	77%	75%	64%	68%	59%	76%	74%	65%	54%	37%	77%	67%
Гентамицин	-	-	48%	60%	46%	45%	49%	42%	60%	65%	-	-	-	-
Колистин	-	-	-	-	-	-	71%	66%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Примечание: * - $p < 0,05$ между мукоидными и немучкоидными штаммами *P. aeruginosa* в 2020 году.

Burkholderia cepacia complex не идентифицировалась до 2012 года. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Burkholderia cepacia complex* представлена в таблице 31. С 2018 г. по 2020 г. в 2 раза снизилась чувствительность к меропенему и имипенему, треть штаммов *Burkholderia cepacia complex* стала нечувствительной к тигециклину. Высокая чувствительность сохранялась к цефоперазону/сульбактаму, однако к 2020 году она снизилась до 43%. Что касается пиперациллина/тазобактама, то зарегистрировано двухкратное снижение количества чувствительных штаммов с 83% до 43%, что является крайне негативным фактом с учетом природной резистентности возбудителя и тяжести микробного воспаления, которое при сепатия-синдроме часто имеет летальный исход.

Таблица 31 - Чувствительность к антибактериальным препаратам *Burkholderia cepacia complex* в 2012-2020 гг. (n, %)

Годы	2012	2013	2014	2015	2018	2020
Количество штаммов	N=5	N=11	N=6	N=5	N=6	N=7
Меропенем	80%	91%	67%	60%	83%	43%
Имипенем	40%	91%	50%	40%	83%	43%
Пиперациллин/ тазобактам	100%	90%	100%	40%	83%	43%
Ципрофлоксацин	40%	18%	67%	20%	0%	0%
Гентамицин	0%	0%	0%	0%	-	-
Амикацин	0%	0%	0%	0%	0%	14%
Нетилмицин	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Цефепим	80%	73%	83%	40%	0%	29%
Цефоперазон	40%	54%	0%	0%	-	-
Цефтазидим	0%	82%	0%	100%	-	-
Цефоперазон/ сульбактам	60%	73%	100%	100%	100%	43%
Тигециклин	-	-		-	100%	71%

Штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* были высоко чувствительны к тигециклину, цефоперазону/сульбактаму и ципрофлоксацину. Однако количество

чувствительных к цефоперазону/сульбактаму штаммов снижается с 2012 по 2020 гг. от 100% до 63%, а к ципрофлоксацину от 100 % до 67%. На сегодняшний день чувствительность *Stenotrophomonas maltophilia* к тигециклину сохраняется у всех штаммов.

Выделенные штаммы *Achromobacter* продемонстрировали высокую чувствительность в отношении карбапенемов, цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама в период до 2014 года, в дальнейшем происходит снижение чувствительности к этим АБП, вплоть до полной потери в отношении пиперациллина/тазобактама и ципрофлоксацина к 2020 году (Таблица 32). Это может значительно ухудшать прогноз при лечении инфекции, вызванной данным возбудителем. На сегодняшний день чувствительность к тигециклину сохраняется у всех штаммов *Achromobacter xylosoxidans* (Таблица 32).

Таблица 32 - Чувствительность к антибактериальным препаратам *Achromobacter xylosoxidans* в 2012-2020 гг., (n, %)

	2012	2014	2018	2020
Количество штаммов	10	6	8	15
Пиперациллин/тазобактам	100%	83%	75%	0%
Цефоперазон/сульбактам	90%	67%	75%	67%
Имипенем	90%	100%	75%	73%
Меропенем	20%	100%	63%	47%
Гентамицин	0%	50%	-	-
Амикацин	10%	33%	13%	0%
Цефоперазон	0%	17%	-	-
Цефтазидим	20%	17%	-	-
Цефепим	30%	33%	38%	0%
Тикарциллин/клавуланат	43%	67%	-	-
Ципрофлоксацин	-	-	63%	0%
Тигециклин	-	-	100%	100%

В течение всего периода наблюдения карбапенемы имеют высокую активность в отношении *K. pneumoniae* (86%-100% в 2010-2020гг.). Активность ципрофлоксацина

снижается к 2018 году до 88%, а к 2020 году до 60%. Активность аминогликозидов в отношении *K. pneumoniae* сохраняется высокой. Показано снижение чувствительности *K. pneumoniae* к цефепиму и цефтриаксону до 60% (Таблица 33).

Таблица 33 - Чувствительность к антибактериальным препаратам *Klebsiella pneumoniae* в 2010-2020 гг., (n, %)

Годы	2010	2012	2014	2015	2018	2020
Количество штаммов	7	7	5	7	8	5
Меропенем	86%	100%	100%	100%	100%	100%
Имипенем	86%	100%	100%	100%	100%	100%
Цефепим	43%	86%	80%	57%	63%	60%
Цефтриаксон	43%	86%	80%	57%	63%	60%
Ципрофлоксацин	71%	100%	100%	100%	88%	60%
Амикацин	71%	100%	100%	86%	100%	100%
Гентамицин	-	86%	100%	71%	-	-
Нетилмицин	-	-	-	-	88%	100%
Цефоперазон/сульбактам	-	-	-	-	100%	100%

Чувствительность к антибактериальным препаратам *E.coli* представлена в таблице 34. Показано значительное снижение чувствительности к цефотаксиму и цефтриаксону до 43%, а также достаточно низкая чувствительность сохраняется в отношении ципрофлоксацина на протяжении всего периода наблюдения. Что касается карбапенемов, аминогликозидов, а также цефоперазона/сульбактама, то чувствительность *E.coli* к ним сохраняется на высоком уровне.

Таблица 34 - Чувствительность к антибактериальным препаратам *Escherichia coli* в 2010-2020гг., (n, %)

Годы	2010	2012	2013	2014	2018	2020
Количество штаммов	N=6	N=10	N=18	N=5	N=12	N=7
Меропенем	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Имипенем	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Гентамицин	17%	44%	55%	40%	-	-
Амикацин	83%	78%	62%	40%	100%	100%
Нетилмицин	-	-	55%	-	100%	100%
Цефоперазон/сульбактам	-	100%	94%	100%	100%	100%
Цефотаксим	17%	-	22%	20%	67%	43%
Цефтриаксон	17%	22%	22%	20%	67%	43%
Ципрофлоксацин	17%	-	-	60%	67%	57%

Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам основных возбудителей грамположительной флоры за 2011 – 2020 гг. представлен в таблице 35. Частота высева чувствительных к антибиотикам *Staphylococcus aureus* была высокой для всех тестируемых препаратов, роста резистентности не отмечено. *MRSA* встречался у 8 больных в 2012 году, в дальнейшем количество больных уменьшилось до 1 (2015 год), и не регистрировалось в дальнейшем. *Enterococcus faecalis* сохранил чувствительность ко всем препаратам.

Таблица 35 - Частота встречаемости чувствительных к антибактериальным препаратам основных грамположительных возбудителей в 2011-2020гг. (n, %)

Годы	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2018	2020
Количество штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	N=50	N=35	N=45	N=45	N=38	N=67	N=82	N=46
	-	<i>MRSA</i> 2	<i>MRSA</i> 8	<i>MRSA</i> - 1	<i>MRSA</i> 3	<i>MRSA</i> 1	-	-
Ванкомицин	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Оксациллин	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Гентамицин	78%	83%	96%	93%	89%	91%	90%	93%
Цефазолин	100%	89%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Цефуроксим	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Азитромицин	-	-	78%	73%	66%	75%	89%	93%
Амоксициллин/ клавуланат	-	-	82%	100%	95%	98%	100%	100%
<i>Enterococcus faecalis</i>								
Количество штаммов <i>Enterococcus faecalis</i>	N=21	N=38	N=24	N=15	N=23	N=23	N= 23	N=11
Меропенем	84%	92%	77%	87%	100%	100%	100%	100%
Ванкомицин	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ципрофлоксацин	84%	79%	78%	80%	70%	91%	87%	91%
Ампициллин	50%	52%	78%	93%	96%	100%	100%	100%
Имипенем	84%	95%	91%	93%	100%	100%	100%	100%
Гентамицин	84%	-	65%	73%	61%	78%	87%	91%
Амоксициллин/ клавуланат	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

3.3.2. Изучение влияния основных микробных патогенов

дыхательного тракта на показатели здоровья пациентов с муковисцидозом

Краснодарского края

Проведен анализ состояния здоровья детей с МВ Краснодарского края в зависимости от вида возбудителя дыхательного тракта для установления их негативной роли. Анализ показал, что инфицирование *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* не влияло на показатели внешнего дыхания. Показатели нутритивного статуса в виде перцентиля ИМТ имеют тенденцию к снижению ($p=0,218$) на фоне хронической *Pseudomonas aeruginosa* – инфекции (Таблица 36). В отношении осложнений заболевания различий также не получено и данные не приводятся.

Таблица 36 - Характеристика функции внешнего дыхания и нутритивного статуса при хронической синегнойной и стафилококковой инфекции у пациентов с муковисцидозом

Показатель	n	Хроническая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> инфекция			n	Хроническая <i>Staphylococcus aureus</i> инфекция			P
		M±m	Me	IQR		M±m	Me	IQR	
ОФВ ₁	21	87,43±14,64	89,00	18,50	5	89,20±20,75	80,00	31,00	0,625
ФЖЕЛ	21	88,43±15,00	90,00	21,50	5	86,40±15,84	78,00	25,00	0,557
Вес, перцентиль	12	27,56±23,51	25,70	47,85	6	37,25±20,41	29,50	57,15	0,600
Рост, перцентиль	27	35,57±28,40	29,45	51,60	6	46,01±39,86	32,26	81,31	0,560
ИМТ, перцентиль	26	28,03±30,37	14,45	42,38	6	47,20±37,68	54,77	79,65	0,218

В качестве иллюстрации приобретения множественной резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным препаратам приводим клиническое наблюдение №1. Пациентка 15 лет.

Под наблюдением находилась пациентка 15 лет.

Основной диагноз:

Муковисцидоз, смешанная форма, E84.8, тяжелое течение, Генотип: гомозигота F508del/ F508del.

Хронический обструктивный бронхит, период обострения.

Хронический полипозный риносинусит, период неполной ремиссии.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы тяжелая.

Микробиологический диагноз: хроническая смешанная инфекция (хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*, хронический высев *Staphylococcus aureus*).

Осложнения: Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь 1А. Хронический некалькулезный холецистит, дисхолия. Недостаточность витамина D.

Сопутствующие заболевания: Селективный дефицит иммуноглобулина А. Субклинический гипотиреоз. Пиелозктазия слева. Хондропатия височно-нижнечелюстного сустава. Хронический тонзиллит. Копчиковый эпителиальный свищ.

Анамнез заболевания:

Диагноз муковисцидоза установлен по неонатальному скринингу: ИРТ-135,4 нг/мл (норма < 70 нг/мл), ретест 81 нг/мл (норма < 40 нг/мл), в возрасте 1 месяца проведена потовая проба на аппарате Нанодакт, проводимость пота составила 109 ммоль/л (норма < 50 ммоль/л), при проведении ДНК диагностики в гене *CFTR* выявлена мутация F508del в гомозиготном состоянии и диагностирована тяжелая недостаточность поджелудочной железы (фекальная эластаза 15 мкг/грамм кала).

С возраста 1 месяца пациентка получала базисную терапию в виде дорназы альфа, заместительную терапию панкреатическими ферментами, жирорастворимые витамины (А, Е, D). Течение заболевания сопровождалось рядом осложнений, так, в возрасте 3-х месяцев была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с синдромом Псевдо-Барттера (уровень хлора 86 ммоль/л, натрия 115 ммоль/л, калия 4,0 ммоль/л), в период госпитализации в ОРИТ был зарегистрирован первый высев *Pseudomonas aeruginosa*. Эрадикационная терапия согласно современным протоколам эрадикации первичного высева не проводилась, пациентка получала один антибактериальный препарат – цефтриаксон, к которому, как известно, *Pseudomonas aeruginosa* имеет природную резистентность. Течение заболевания с рождения тяжелое, потребность во внутривенной антибактериальной терапии 2-3 раза в год. С 4-х месячного возраста наблюдались частые эпизоды обструктивных бронхитов, до 5 летнего возраста часто болела ОРИ (8-10 раз в год), эпизодов пневмоний не было

После купирования синдрома Псевдо-Барттера длительно (в течение 2,5 лет) находилась на исключительно зондовом питании вследствие нарушения пищевого поведения и полного отказа от самостоятельного приема пищи, в связи с чем постоянно получала дополнительное энтеральное питание с учетом консистенции пищи, поступающей через зонд. В дальнейшем после 3-х лет пациентку удалось перевести на обычный прием пищи через рот, однако до сих пор сохраняется сниженная толерантность к питанию, которая выражается в невозможности съесть разовый объем порции в соответствии с возрастом, постоянно беспокоит тошнота, абдоминальные боли. Дополнительное энтеральное питание и ферментозаместительная терапия в дозе по липазе 4000 ЕД/гр жира в пище позволяет достигать ИМТ согласно возрасту. Но, несмотря на высокую дозу панкреатина, периодически отмечалась стеаторея.

С 5 летнего возраста была назначена постоянная ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) тобрамицином для контроля хронической синегнойной инфекции, а с 8 летнего возраста начала получать курсы ингаляционного колестиметата натрия.

В течение 9-ти лет в качестве базисной ингаляционной антибактериальной терапии использовала тобрамицин. Пациентка имеет колонизацию дыхательных путей смешанной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa*, как правило, имеет обильный рост 10^5 и выше, и *Staphylococcus aureus* - также регистрируется обильный рост). Два раза в год регулярно проводились курсы в/в антибактериальной терапии (меронем и амикацин, фортум и ципрофлоксацин). В результате 9-летнего использования тобрамицина была утрачена чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к данному препарату, о чем свидетельствуют результаты бактериологического посева мокроты на микрофлору. Впервые резистентные к тобрамицину биотипы начали выделяться из мокроты в 2014 году (Таблица 37). Параллельно этому пациентка отмечала снижение эффективности проводимой ингаляционной терапии тобрамицином, которое выражалось в усилении кашля, увеличении количества мокроты, отсутствии прибавки массы тела, увеличении потребности во внутривенной АБТ до 3-4 раз в год (Таблица 37). Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие клинического эффекта Колистина, на фоне ингаляций которого (6 раз в год, в течение последних 3-х лет, в возрасте 11-14 лет сохраняется обильный рост *Pseudomonas*

aeruginosa, стабильно и не менее 10^{*5} КОЕ/мл. Результаты бактериологических посевов мокроты демонстрируют присутствие в 2012 году нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa*, два из которых устойчивы к тобрамицину. Тобрамицин в 2009-2016 годах получала постоянно, впервые резистентность к тобрамицину была зарегистрирована в 2014 году (№11661 от 19.05.2014), однако в последующих бактериологических посевах культивировались биотипы *Pseudomonas aeruginosa* чувствительные к тобрамицину (Таблицы 37-39). В последующем, с 2017 года резистентность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину стала постоянной (№14018 от 18.04.2017), а к концу 2017 года *P. aeruginosa* помимо резистентности к тобрамицину начала продуцировать карбапенемазы (№15285 от 27.11.2017). С этого времени получала терапию тобрамицином совместно с колистиметатом натрия.

Необходимо обратить внимание на нежелательные побочные явления (НПЯ), которые сопровождали АБТ у наблюдаемой нами пациентки. Так, при использовании ципрофлоксацина в 2013 году, в возрасте 6 лет была выраженная реакция фотосенсибилизации, а также болезненность в височно-нижнечелюстных суставах и лучезапястном суставе справа, в 2016 году при внутривенном введении ципрофлоксацина возник флебит, в связи с которым досрочно был завершён курс ципрофлоксацина. При проведении антибактериальной внутривенной терапии в марте 2020 года, в возрасте 14 лет меронемом и ципрофлоксацином на последний отмечалась выраженная фоточувствительность, которая сохранялась в течение последующих 6 месяцев.

В течение периода наблюдения по результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) с 2017 года (11 лет) диагностированы бронхоэктазы обеих лёгких в проекции S4-5 слева и S8-10 справа. По результатам СКТ придаточных пазух носа - полипозный риносинусит.

Функция лёгких с 2018 года (12 лет) снизилась с ОФВ₁ 111% от должного, ФЖЕЛ - 113% от должного до ОФВ₁ 100%, ФЖЕЛ -106% от должного в 2019 году и далее в 2020 году отмечено снижение до ОФВ₁ -99% и ФЖЕЛ -93% от должного. Тем не менее, показатели соответствовали норме.

Таблица 37 - Изменение антимикробной резистентности *Pseudomonas aeruginosa* в динамике наблюдения

Препарат	21.11.2014 №119 30	15.10.2015 №124 19	18.04.2017 №140 18	09.01.2018 №1547 3 (МПК)	21.01.2019 №1135 7 (МПК)	30.01.2020 №240 2 (МПК)	20.10.2020 №16	28.05.2021 №340 2
Возраст ребенка, годы	8	9	10	11	12	13	14	15
Степень колонизации <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , КОЕ/мл	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵			10 ²
Азтреонам*			S	S (8)	I (16)	S (3,5)		S
Амикацин	S	S	R	I (32)	S (8)	S	S	
Азитромицин						S		R
Гентамицин	S	R	R	R (8)	S (2)			S
Имипенем/циластатин	S	R	S	S		S		R
Левифлоксацин	S	S	S	S		S	R	R
Меропенем	S	I	S	S (2)	S (1)	S	R	
Полимиксин В	S	S	S	S (2)	S			
Полимиксин Е (колистин)	S	S	S	S (2)	S	S	S	
Тикарциллин/Клавулановая кислота		S	R					
Пиперациллин				S (8)	S	S		
Пиперациллин/Тазобактам				S (16/4)			S	
Тобрамицин**	S	S	R 128мг/л	R 128мг/л	S 4 мг/л	S	S	S
Цефепим	S						S	S
Цефоперазон	I							
Цефоперазон/сульбактам	S	S						
Цефтазидим	S	S	S	S (8)	S (8)	S	S	S
Цефтриаксон	R							R
Ципрофлоксацин	S		S	S (0,5)	S (0,25)	S		S

Примечание: *МПК азтреонама для *P.aeruginosa* чувствительный 1 мг/л, резистентный более 16 мг/л (по новым рекомендациям EUCAST Версия 8.0, 2018, <http://www.eucast.org>.) [193]. В связи с широким применением ингаляционных форм препаратов эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения [5].

**Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) в 2005 году пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* точки для чувствительных штаммов <64мг/л, для устойчивых штаммов >128мг/л, по сравнению со значением ≤4мг/л для чувствительных штаммов и >4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [194]. В динамике наблюдения у пациентки отмечается полимикробное разнообразие микробиоты дыхательного тракта (Таблица 38), в том числе, появляются грибы, наряду с этим увеличивается степень колонизации *Pseudomonas aeruginosa*. В 2017 году был зарегистрирован первый эпизод колонизации дыхательного тракта *Aspergillus spp.* (Таблицы 38,39), в связи с этим пациентка проходит регулярное 1 раз в 6 месяцев исследование иммунологических маркеров, позволяющих диагностировать АБЛА (аллергический бронхолегочный аспергиллез) и ХАЛ (хронический аспергиллез легких), а также сдает посев мокроты на грибковую инфекцию. На сегодняшний день данные за АБЛА и ХАЛ отсутствуют.

Наличие в мокроте *Klebsiella pneumoniae* (Таблица 38) – продуцента бета-лактамаз и обладающей резистентностью к аминогликозидам в 2016 году, по всей вероятности, способствовало горизонтальной передаче интегрона, содержащего генную кассету дополнительной устойчивости к бета-лактамам и аминогликозидам. Клиническим выражением явилось приобретение *Pseudomonas aeruginosa* фенотипа множественной лекарственной устойчивости, в том числе, к аминогликозиду – ингаляционному тобрамицину.

Таблица 38 - Полимикробные ассоциации в динамике наблюдения

Год/возраст пациентки	Микроорганизмы	Степень колонизации
2014/8 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴
	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁵
2015/9 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵
	<i>Staphylococcus aureus</i> с конститутивным MLSb фенотипом	10 ⁵
2016/10 лет	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	10 ⁶
	<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i> продуцент бета-лактамаз	10 ³
2017/11 лет	<i>Staphylococcus aureus</i> с конститутивным MLSb фенотипом	10 ⁷
	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁴

	<i>Candida albicans</i>	10 ⁴
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 ³
2018/12 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa muc</i>	10 ³
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
2019/13 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ³
	<i>Aerococcus viridans</i>	10 ⁷
	<i>Neisseria sp.</i>	10 ⁵
	<i>Candida sp.</i>	10 ²
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 ²
2020/14 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ²
	<i>Enterococcus spp</i>	10 ⁵
	<i>Candida spp.</i>	10 ¹

В бактериологических посевах за период 2019-2021 гг. чувствительность ряда биотипов *Pseudomonas aeruginosa* к меропенему, ципрофлоксацину сохранена. Однако на фоне перорального приема или внутривенного введения ципрофлоксацина развились НПЯ (оформлено извещение о НПЯ по месту жительства). Это делает применение ингаляционной АБТ еще более актуальной, так как для лечения обострений легких и интеркуррентных ОРВИ существует лишь один класс пероральных антисинегнойных препаратов - это фторхинолоны, использование которых у пациентки ограничено. Ограничены и возможности внутривенной АБТ из-за НПЯ и резистентности (Таблица 37)

В результате, наблюдаемая у пациентки клинко-микробиологическая картина послужила основанием для назначения ингаляционного азтреонама лизина (Кайстон, *Causton (Aztreonam lysine), Gilead Sciences Inc.*), который является моноциклическим бета-лактамым антибиотиком. Данный препарат не зарегистрирован в РФ и был назначен федеральным консилиумом по жизненным показаниям. На фоне использования препарата Кайстона в течение последних 1,5 лет функция легких у пациентки остается стабильной, снизилась потребность в курсах внутривенной АБТ до 2-х раз в год, клинически уменьшилось количество мокроты, на фоне терапии Кайстоном в массе прибавила 5 кг, в росте 5 см (Таблица 39).

Таблица 39 - Характеристика функции легких и нутритивного статуса пациентки на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии в 2018-2021 гг.

Год/ возраст пациентки	2018/12 лет	2019/13 лет	2020/14 лет	2021/15 лет
Показатель				
Ингаляционный антибиотик	Тобрамицин и колистин	Кайстон и колистин	Кайстон и колистин	Кайстон и колистин
Количество видов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 вида, из них 1 мукоидный	1 немуюкоидный <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 немуюкоидный	1 немуюкоидный
Степень колонизации	10 ⁵⁻⁸	1x10 ¹⁻³	10 ²	10 ²
Резистентность к тобрамицину	есть	есть	нет	нет
ФЖЕЛ, % от должного(л)	113 (3,22)	100 (3,41)	93 (3,29)	95 (3,30)
ОФВ ₁ , % от должного (л)	111 (2,91)	106 (3,13)	99 (2,80)	98 (2,92)
Рост, см	159	163	165	168
Вес, кг	52	55	59	62
ИМТ, масса (кг)/рост ² (м ²)	20,6	20,7	21,7	22,0
IgE общий	5,61 Ме/мл	6,62 Ме/мл	6,13 Ме/мл	-
IgE к <i>Aspergillus Fumigatus</i>	-	менее 0,1 kU/L (норма<0,35)	менее 0,1 kU/L (норма<0,35)	менее 0,2 kU/L (норма<0,35)
IgG к <i>Aspergillus Fumigatus</i>	-	более 200 мг/л (норма<50 мг/л)	более 250 мг/л (норма<50 мг/л)	более 220 мг/л (норма<50 мг/л)
Доза витамина D, МЕ	2000	4000	6000	8000
25(ОН)D, нг/мл	22	27	34	40

Согласно зарубежным и национальным консенсусам ведущими препаратами в Европе и Азии является ингаляционный тобрамицин, а в США – ингаляционный азтреонам [195-198].

Оба препарата имеют высокую степень доказательности эффективности и безопасности [199, 200].

Заключение

Таким образом, в период с 2010 по 2020гг. видовой состав микрофлоры дыхательного тракта у больных МВ Краснодарского края не изменился. Частота идентификации *Staphylococcus aureus* при микробиологическом мониторинге состояния дыхательного тракта пациентов с МВ была несколько ниже, чем *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность к АБП снижается для всех тестируемых препаратов в динамике наблюдения, отмечается рост резистентности мукоидных

штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к основным АБП. *Pseudomonas aeruginosa* остается ведущим патогеном инфекций нижних дыхательных путей у больных МВ. Установлены статистически значимые отличия активности антибиотиков *in vitro* в отношении плоских и мукоидных морфологических типов *Pseudomonas aeruginosa* с выраженным снижением чувствительности к основным АБП среди *Pseudomonas aeruginosa mucoid*. Выявлены наиболее активные антисинегнойные антибактериальные препараты для терапии *Pseudomonas aeruginosa* - инфекции среди пациентов с МВ Краснодарского края. Отмечено снижение чувствительности к карбапенемам и ФХ. Установлен рост резистентности *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter xylosoxidans* к основным антибактериальным препаратам. В целом имеет место рост резистентности основных неферментирующих грамотрицательных бактериальных атогенов микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте при МВ, что является негативной тенденцией.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННАЯ *Staphylococcus aureus*, У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Известно, что для пациентов с МВ характерна колонизация дыхательных путей *Staphylococcus aureus* в первые годы заболевания и формирование хронической инфекции полимикробной этиологии в дальнейшем [201-213]. Согласно Регистру больных МВ России 2017 года, включающему данные полученные из региональных лабораторий из 81 субъектов Российской Федерации, частота хронической инфекции легких (ХИЛ), вызванной *S. aureus* при МВ равна 57,0% [9]. При ХИЛ, вызванной *MRSA* у больных МВ, наблюдается снижение функции легких, а после обострения, вызванного *MRSA*, функцию легких не удается восстановить полностью [18,19,203,214]. В связи с этим, изучение эпидемиологических и микробиологических характеристик ХИЛ *S. aureus*-этиологии у больных МВ необходимо для разработки профилактических мер и тактики антибактериальной терапии с целью улучшения качества оказания медицинской помощи и увеличения продолжительности жизни [8-10,215,216]. В данном разделе представлены эпидемиологические и микробиологические особенности ХИЛ у больных МВ, вызванной *Staphylococcus aureus*.

4.1 Мониторинг хронической инфекции, вызванной *S. aureus*, в РФ

Исследование биологического материала от 239 больных МВ детей РФ показало, что как при тяжелом течении заболевания, так и при легком, когда нет структурных изменений, *S. aureus* являлся доминирующим возбудителем и выделялся у 159 больных (53,4%, ДИ: 47,7%; 58,9%), а при легком у 80 (78,4%, ДИ: 69,5%; 85,3%). При этом моноинфекцию наблюдали только в 5% случаев, а в остальных случаях *S. aureus* встречался в составе ассоциаций с различными энтеробактериями и неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.), из которых наиболее частой являлась ассоциация *S. aureus* с *P. aeruginosa* - в 35,3%.

Микробиологический мониторинг ХСИ был проведен у 75 больных МВ. Использовали культуральный метод и ПЦР. Исследование биологического материала проводили до антибиотикотерапии и после антибиотикотерапии через 45 дней и 6 месяцев.

Результаты микробиологического исследования показали, что после курса антибиотикотерапии *S. aureus* обнаруживался вновь среди 44% пациентов (33 человека) и не обнаруживался культуральным методом среди 42 пациентов. С целью эрадикации *S. aureus* у 42 пациентов с учетом его некультивируемого состояния после проведенного курса антибактериальной терапии выполнено повторное обследование в течение 6 месяцев после лечения. *S. aureus* выявлен у 23 (55%) пациентов вновь, то есть из 75 пациентов у 56 (74,7%) имела место ХСИ.

Для уточнения результатов культурального метода использовали генотипирование изолятов, выделенных в динамике. Отсутствие смены генотипа *S. aureus* выявлено среди 67% пациентов (ДИ:51%; 79%), что свидетельствует в пользу отсутствия эффекта от курсов эрадикации назначаемой АБТ и продолжении персистенции первоначального генотипа *S. aureus*. Среди 33% (ДИ: 21%; 49%) больных МВ генотип *S. aureus* изменяется, следовательно, итогом АБТ была элиминация первоначального штамма *S. aureus*, однако в ближайшие 6 месяцев снова происходила колонизация дыхательных путей *S. aureus*, имевших иной генотип. В итоге, истинную эрадикацию регистрировали среди 49% больных с МВ, которые в последующие полгода снова имели высеv *S. aureus*.

Совместно с лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России был проведен генетический мониторинг изолятов *S. aureus*, полученных от больных с МВ с интервалом от 14 дней до 9 лет, который выявил ряд эпидемиологических особенностей ХСИ. В исследование включено 59 больных МВ, прогенотипировано от 2 до 6 изолятов, полученных от одного пациента в течение периода наблюдения.

Показано, что ХСИ на фоне МВ может быть вызвана как циркулирующей штаммов с одним генотипом, так и штаммами *S. aureus* с различными генотипами, меняющимися друг друга или персистирующими одновременно. Период смены генотипа варьировал от 14 суток – это было минимальное время, необходимое для смены генотипа, до 4-х лет и 2-х месяцев – максимальное время циркуляции одного и того же генотипа в легочной ткани пациента с МВ.

Генотипирование, выделенных из одного образца мокроты изолятов *S. aureus*, показало, что они характеризуются генетической гетерогенностью. У 7 пациентов

нашей выборки были выделены одновременно более 1 генотипа *S. aureus*, которые также характеризовались различной чувствительностью к антибиотикам. Можно заключить, что для ХСИ при МВ характерна генетическая гетерогенность популяции *S. aureus*.

Помимо генотипических характеристик была проанализирована фенотипическая гетерогенность *S. aureus*, т.е. разнообразие фенотипа *S. aureus* у разных бактериальных клеток с одинаковым генотипом, выделенных одновременно, у 22 пациентов с МВ, вошедших в исследование. Причем, одновременно от одного и того же пациента с МВ было выделено до 3 разных по фенотипу штаммов *S. aureus*. Полученные колонии *S. aureus* отличались по пигментообразующей, гемолизирующей способности, выработке муцина, наличию SCV-фенотипа, лецитиназной активности, способности образовывать биопленки, а также резистентности к антибиотикам. У 4 пациентов выделены как *MRSA*, так и *MSSA*, имевшие общий генотип, 7 больных МВ имели одновременно *S. aureus* одного генотипа, но с множественной резистентностью к антибиотикам, а также чувствительные, оставшиеся 11 пациентов имели *S. aureus* с резистентностью к одному-двум антибактериальным препаратам разных групп.

Результаты работы позволили продемонстрировать, что связь между резистентностью *S. aureus* к антибактериальным препаратам с их персистенцией отсутствует. Выявлено, что из 43 обследованных пациентов 3 больных имели ХСИ, вызванную персистенцией мультирезистентного клона *MSSA* и трое пациентов - *MRSA*, в остальных случаях ХСИ вызвана присутствием клона, который оказался чувствительным ко всем тестируемым антибактериальным препаратам или имеющим резистентность к 1-2 антибиотикам.

В 35,3% ХСИ была ассоциирована с синегнойной инфекцией. Смешанная инфекция представляет собой большую проблему для терапии, так как требует комплексной терапии не менее чем двумя антибактериальными препаратами [3,5,216,217]. Экзопродукты бактерий *P. aeruginosa* ингибируют рост *S. aureus* и приводят к образованию SCV-фенотипа, который мы выявили у 7,3% изолятов, полученных у пациентов с МВ. В половине случаев SCV-фенотип мы наблюдали при коинфекциях с *P. aeruginosa*.

4.2. Антибиотикочувствительность выделенных изолятов *S. aureus*

Резистентность к антибиотикам исследована в 237 изолятах *S. aureus*, полученных у пациентов детского возраста с МВ, и среди 75 изолятов, полученных от больных старше 18 лет. Выявлено, что 83 (35%, ДИ: 29,2%; 41,3%) штамма *S. aureus*, выделенных от детей и 25 (33%, ДИ: 24%; 45%) штаммов, полученных от пациентов старше 18 лет, были мультирезистентными. Процент резистентности выделенных изолятов к разным антибиотикам приведен в таблице 40.

Таблица 40 - Частота антибиотикорезистентности изолятов *S. aureus*, выделенных от детей и взрослых с МВ, %

Антибиотики	Изоляты <i>S. aureus</i> от детей n = 237		Изоляты <i>S. aureus</i> от взрослых n = 75	
	Процент устойчивых	95% ДИ	Процент устойчивых	95% ДИ
Ампициллин	70,0	63,9-75,5	33,0	24,0 – 45,0
Амоксициллин-клавулановая кислота	13,1	9,4 – 18,0	5,0	2,0-13,0
Оксациллин	8,0	5,2 - 12,1	13,0	7,0-23,0
Цефалексин	3,0	1,4 – 6,0	3,0	1,0-9,0
Цефотаксим	4,2	2,3 - 7,6	3,0	1,0-9,0
Гентамицин	15,6	11,5 - 20,8	4,0	1,0-11,0
Доксициклин	6,3	3,9 - 10,2	3,0	1,0-9,0
Эритромицин	31,2	25,7 - 37,4	35,0	25,0-46,0
Азитромицин	33,7	40,2 - 52,8	32,0	23,0-43,0
Офлоксацин	2,1	0,9 - 4,9	8,0	4,0-16,0
Норфлоксацин	13,1	9,4 - 18	9,0	5,0-18,0
Линкомицин	16,5	12,3 - 21,7	9,0	5,0-18,0
Ко-тримоксазол	9,3	6,2 - 13,7	9,0	5,0-18,0
Левомецетин	21,1	16,4 - 26,7	23,0	15,0-33,0
Левифлоксацин	8,0	5,2 - 12,2	5,0	2,0-13,0
Рифампицин	2,1	0,9 - 4,9	4,0	1,0-11,0

Наименее резистентными *S. aureus*, выделенные от детей, были к рифампицину - 2,1%, офлоксацину - 2,1%, цефалексину – 3 %, к цефотаксиму - 4,2%, доксициклину - 6,3%, к оксациллину - 8,0%. бисептолу - 9,3%, левофлоксацину - 8,0%, амоксициллин-клавулановой кислоте 13,1%. При *MRSA* инфекции чувствительность к хинупристу, тейкопланину и ванкомицину составила 100%.

В процессе мониторинга с помощью генетических методов наблюдалась изменчивость микрофлоры в течении хронической стафилококковой инфекции, проявляющаяся в смене генотипа *S. aureus* и/или в транзитной колонизации *S. aureus*. Было выявлено, что генотипически одинаковые штаммы *S. aureus*, полученные от одного больного в разное время, демонстрируют изменяющуюся чувствительность к антибиотикам, причем было выявлено как нарастание резистентности к антибиотикам, так и утрата приобретенной резистентности.

Приобретение резистентности наблюдали по отношению к амоксициллину, цефалексину, цефотаксиму, эритромицину, азитромицину, тетрациклину, клиндамицину, гентамицину.

Нами было описано два случая приобретения *MSSA SCCmec* элемента в результате горизонтального переноса генов (ГПГ) при персистенции *S. aureus* в течение одного года и двух лет. Обращает на себя внимание, что фенотипически поздние штаммы по сравнению с ранними были резистентным к бета-лактамам. Кроме приобретения *S. aureus* резистентности наблюдалась и ее потеря к ряду антибиотиков, в частности, к амоксициллину, эритромицину, гентамицину, клиндамицину, норфлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу.

Полногеномное секвенирование двух изолятов *S. aureus* (34В и 129В), полученных с интервалом в 3 года от одного больного, подтвердило утрату резистентности к хлорамфениколу. Первый изолят *S. aureus* (34В) был носителем гена *cat(pC194)*, обеспечивающего резистентность к хлорамфениколу. Второй изолят *S. aureus* (129В), полученный через 3 года, не имел *cat(pC194)* и, следовательно, был чувствительным к хлорамфениколу. Контиг штамма 34В – носителя *cat(pC194)* был сопоставлен с последовательностями из базы данных NCBI с помощью программы BLAST. Показано, что анализируемый контиг на 99% идентичен с плазмидами, которые уже внесены в базу данных, в частности, с плазмидой *S. aureus* Vmb9393 plasmid pVmb9393 (CP005289.1). Таким образом, высоковероятно, что в процессе персистенции *S. aureus* теряет плазмиду вместе с геном резистентности к хлорамфениколу.

Мониторинг чувствительности к антибактериальным препаратам изолятов *S. aureus* показал, что происходит смена спектра резистентности среди фенотипов

персистирующего клона. В частности, *S. aureus*, относящийся к ST8, персистировал в легких пациента с МВ на протяжении 4 лет и 2-х месяцев, причем первый изолят был мультирезистентным *MRSA* и имел ген *mecA*. На третьем году мониторинга идентифицирован мультирезистентный *MSSA* с тем же генотипом, но другим спектром резистентности без носительства гена *mecA*. Для данного изолята было показано сохранение резистентности к фторхинолонам и макролидам, и ее отсутствие к бета-лактамам антибиотикам. Через два года вновь идентифицирован *MRSA*, с резистентностью к бета-лактамам и макролидам. Анализируемая ситуация демонстрирует многолетнюю персистенцию двух разных фенотипических вариантов *S. aureus*.

Для описания фенотипических характеристик *S. aureus*, вызывающих ХСИ на фоне МВ, проанализирована антибиотикорезистентность среди 312 изолятов, и 300 изолятов, полученных у пациентов с острыми инфекционными заболеваниями различной локализации, наблюдавшимися амбулаторно (инфекции ЛОР-органов, раневая инфекция, инфекция кожи, мастит и др.). Показано, что 108 изолятов (34,6%, ДИ: 29,5%; 40,1%) *S. aureus* от пациентов с МВ оказались мультирезистентными. Среди 54 изолятов *S. aureus* при острой инфекции выявлено 18,0% (ДИ:14,1%; 22,7%) мультирезистентных ($p < 0,05$).

Изоляты *S. aureus*, выделенные от пациентов с МВ, являются мультирезистентными, что служит маркером хронической инфекции, 8,0% изолятов *S. aureus* являются *MRSA*. обращает на себя внимание, что частота *MRSA* среди изолятов, полученных от больных с острой инфекцией (неМВ) выше, чем при МВ (15,3%, $p < 0,05$) (Рисунок 6).

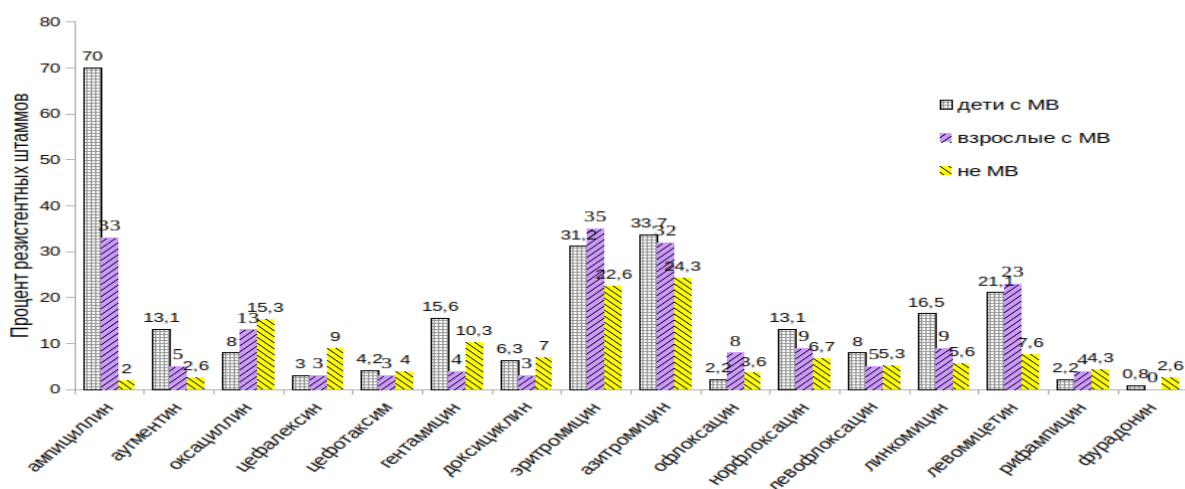


Рисунок 6 - Антибиотикорезистентность изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных от детей и взрослых с МВ* и пациентов неМВ*

Примечание * - данные Hunter.

Все штаммы *MRSA* оказались чувствительными к тейкопланину, ванкомицину (Рисунок 6).

При исследовании 65 штаммов *MRSA* лишь два не имели ген *tesA*. При этом, один из них был чувствителен к амоксициллин/клавуланату, минимальная подавляющая концентрация оксациллина для этого штамма была равна 4 мкг/мл. Ген *tesC* не обнаружен ни у одного штамма.

4.3. SCV-фенотип *Staphylococcus aureus*

Особенностью *S. aureus* является вариант фенотипа в виде мелких колоний-SCV-фенотип (small colony variant (SCV)). Штаммы SCV характеризуются мультирезистентностью, что определяет тактику антибиотикотерапии. *S. aureus* имел SCV-фенотип в 7,3% (ДИ: 5,5%; 9,9%) случаев и характеризовался медленным ростом на 5% кровяном агаре, мелким размером колоний без гемолиза и пигмента. Следует отметить, что в 50% случаях SCV-фенотип *S. aureus*, был выявлен одновременно с *P. aeruginosa*.

4.4 Способность формирования биопленок

Среди изученных 231 штамма *S. aureus* 155 (67,1%, ДИ: 69,8%; 72,8%) имели способность к формированию биопленок, 76 штаммов (32,9%) были лишены этой способности. Штаммы, образующие биопленку, на основании различий в оптической

плотности (ОП) разделены на 3 группы: I группа включила 4 штамма (1,73%) с ОП > 0,5; II группа образована 16 штаммами (6,94%) с умеренной способностью образовывать биопленки (ОП 0,25 - 0,5); III группу составили 135 штаммов (58,6%) с низкой способностью синтезировать биопленки.

4.5. Выявление генетического разнообразия *Staphylococcus aureus*

С целью изучения генетического разнообразия и поиска источников *S. aureus*, циркулирующих среди больных МВ, проведено генотипирование методом ПЦР-ПДРФ коагулазного гена (*coa*) и RAPD - PCR.

Типирование методом ПЦР-ПДРФ гена *coa*, кодирующего синтез коагулазы, основано на том, что вариабельный 3' - конец этого гена содержит 81 пн. тандемные повторы и различается по их числу и локализации сайтов рестрикции для эндонуклеаз рестрикции *HaeIII* у разных изолятов.

Амплификация вариабельного региона гена *coa* 240 изолятов *S. aureus*, выделенных от 139 больных МВ, позволила получить ампликоны 10 разных масс. При электрофорезе продуктов ПЦР у 12 изолятов наблюдали 2 полосы, у 8 изолятов - 3 полосы. Остальные пациенты имели 1 полосу с преобладанием размера 820 пн (Рисунок 7).

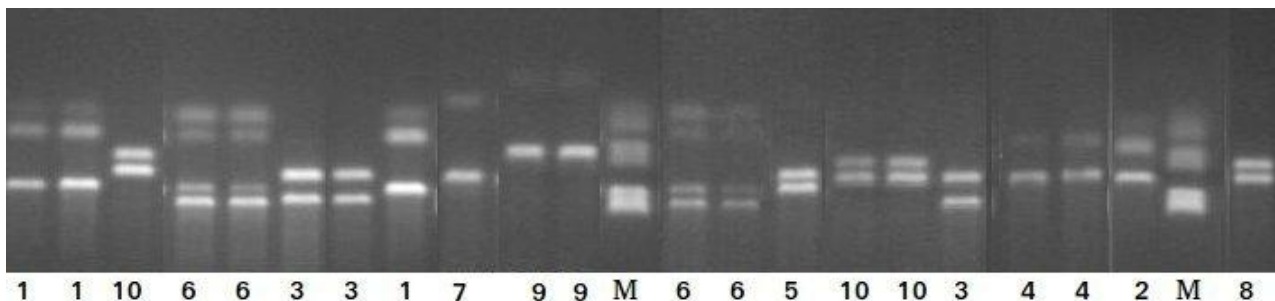


Рисунок 7 - Электрофоретическая картина рестрикции представителей *S. aureus* кластеров 1-10. Цифрами обозначены номера кластеров, М-маркер молекулярного веса.

В результате рестрикции 199 штаммов распределились по 20 кластерам с количеством штаммов от 2 (10-й кластер, 12-й, 13-й и с 15-го по 20-й кластеры) до 51 штамма. 41 штамм был отнесен к индивидуальным генотипам.

Из 65 генотипированных штаммов *MRSA* от 40 больных были выделены 50 штаммов, которые распределили по кластерам. Остальные 15 штаммов имели индивидуальные генотипы.

В 1-й кластер вошли 49 штаммов от 24 пациентов из Москвы, Хабаровского края, Красноярского края, Башкортостана, Самарской области, Ставропольского края.

2-й кластер составило 51 штамм от 24 больных МВ из разных регионов РФ (Москвы и Московской области, Нижегородской области, Алтайского края, Красноярского края, Краснодарского края, Камчатского края, Липецкой области, Мурманской области, Санкт-Петербурга, Ставропольского края, Тамбовской области, Чувашской республики, Ямало-Ненецкого АО). Этот кластер стал самым многочисленным. 25 штаммов от 15 пациентов были *MRSA* (Таблица 41). При этом индекс разнообразия Симпсона [171], который показывает вероятность того, что 2 случайных изолята из популяции могут быть отнесены к разным кластерам, для *S. aureus* был равен 0,9 для *MRSA* составил 0,84. Следовательно, 37,5% (ДИ: 24,2%; 53,0%) пациентов изучаемой выборки с *MRSA* были колонизированы генотипом 2-го кластера. Секвенирование полного генома 4 изолятов 2-го кластера выявило, что они относились к *ST8* к клональному комплексу 8 (*CC8*) (spa тип t008 и t024).

Таблица 41 - Распределение по кластерам *S. aureus*, выделенных от пациентов МВ

№ кластера	Количество штаммов <i>S. Aureus</i>	Количество больных с <i>S. aureus</i>	Количество штаммов с <i>MRSA</i>	Количество пациентов с <i>MRSA</i>
1	49	24	3	3
2	51	24	25	15
3	20	8	0	0
4	17	8	1	1
5	16	11	7	7
6	8	7	0	0
7	3	2	0	0
8	4	2	0	0
9	3	3	3	3
10	2	2	2	2
11	5	5	5	5
12	2	2	2	2
13	2	2	0	0
14	5	2	1	1
15	2	1	1	1
16-20	По 2	1	0	0

В 3-й кластер вошли 20 штаммов *MSSA* от 8 больных, в 4-й кластер вошли 17 *MSSA* от 8 пациентов и 1 *MRSA*. В 5-й кластер вошли 16 штаммов *S. aureus* от 11 больных, среди которых 7 штаммов *MRSA*. В 6-й, 7-й и 8-й кластеры вошли 8 штаммов (от 7 пациентов), 3 (от 2) и 4 (от 2) *MSSA* соответственно. В 9-й, 10-й и 11-й кластеры вошли штаммы *MRSA* от 3, 2 и 5 больных соответственно. В 12-й и 13-й кластер вошли по 2 штамма *MRSA* от 2 больных. В остальные кластеры вошли по 2 или 3 штамма *S. aureus* от 1 больного. Штаммы *MSSA* и *MRSA*, не вошедшие в кластеры, представляли индивидуальные генотипы.

Секвенирование полного генома двух изолятов из 5-го кластера показало, что они относились к *CC1 ST1* (spa-тип t127). Из этого кластера 6 штаммов были *MRSA*, один из которых не содержал *SCCmec* кассету (*staphylococcal cassette chromosome mec*), а 5 штаммов содержали *SCCmec* кассету IVa типа.

MLST двух пациентов из г. Москва выявил, что *S. aureus* 1-го кластера принадлежал к *ST45* (1 - *MRSA* и 1 - *MSSA*), 3 представителей Москвы и Красноярска были из 3-го кластера и относились к *ST5* (*MSSA*), 2 больных из Красноярского края и один из Ставропольского края из 4-го кластера относились к *ST97* (*MSSA*).

Среди представителей других кластеров зарегистрированы два представителя *S. aureus* *ST239* (*MRSA* с *SCCmec* кассетой III типа), 1 - *ST22* (*MRSA*), 1 - *ST5143* (*MRSA*), 1 - *ST1891* (*MRSA*), 1 - *ST12* (*MRSA*), 1 - *ST30* (*MSSA*), 1 - *ST792* (*MSSA*), 1 - *ST148* (*MSSA*).

Анализ 72 штаммов *MRSA* на наличие *SCCmec*-элементов показал, что у 9 штаммов был обнаружен III тип *SCCmec*-кассеты и у 31 штамма - IV тип (9 штаммов с *IVa*, 1 - *IVb*, 21 - *IVc*). В остальных штаммах тип кассеты с помощью ПЦР не удалось установить.

Известно, что лейкоцидин Пантон-Валентайна (PVL) не только фактор вирулентности *MRSA*, но и маркер внегоспитального происхождения штаммов *MRSA* [218], и присутствует во всех *CA-MRSA* (community-acquired *MRSA* - *MRSA*, имеющие негоспитальное происхождение) штаммах глобально распространенной генетической линии *ST8-SCCmecIV*, но отсутствует у большинства штаммов *MRSA* той же генетической линии, взятых в госпиталях. Проведенный анализ с помощью ПЦР наличие данного гена в изолятах *S. aureus*, выделенных от больных МВ, показал, что

штаммов, содержащих PVL, у них обнаружено не было.

Таким образом, ХСИ встречается в 53,4% при тяжелом течении МВ, у 78,4% при легком и обусловлена как циркулирующей в дыхательных путях больного конкретного генотипа, так и разными генотипами, персистирующими одновременно или сменяющимися друг друга. Бактерии *S. aureus*, у пациентов с муковисцидозом характеризуются фенотипической гетерогенностью и изменчивой чувствительностью по отношению к антибиотикам, они редко наблюдаются в монокультуре, в 35,3% ХСИ была ассоциирована с синегнойной инфекцией.

В дыхательном тракте пациентов с МВ обнаружены сиквенс-типы *S. aureus*, характерные для населения России. Впервые установлена популяционная структура и эпидемиология *MRSA*, циркулирующих среди больных МВ России, что имеет важное значение для контроля ее распространения. Причиной ХСИ при МВ могут быть *S. aureus*, как госпитального, так и внегоспитального происхождения. Установлено, что эпидемическим для российских пациентов является *MRSA* ST8 с SCCmec IV типом.

В качестве клинического примера, иллюстрирующего изменчивость штаммов *S. aureus* в процессе персистенции и сложности антимикробной терапии, приводим второе клиническое наблюдение за пациентом с хронической *MRSA* инфекцией.

Мальчик 7 лет. Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма (Е 84.8), среднетяжелое течение. Хронический обструктивный бронхит. Хронический полипозно-гнойный риносинусит.

Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелая.

Генетический диагноз: F508 del /F508 del

Микробиологический диагноз: носитель *MRSA* генотип ST22 (высевы: май, ноябрь 2018, 05.09.2019, 04.09.2020).

Анамнез заболевания:

Ребенок от 2 беременности, 2 родов, масса 3250 г, рост 52 см, диагноз МВ заподозрен по результатам положительного неонатального скрининга на муковисцидоз (ИРТ-72,9 нг/мл (норма<70 нг/мл), ретест ИРТ-170 нг/мл (норма<40 нг/мл)), подтвержден положительным потовым тестом (проводимость на аппарате Нанодакт- 96 ммоль/л, при норме<80 нг/мл), результатами молекулярно-генетического исследования (мутация F508del в гомозиготном состоянии). С рождения плохо набирал вес вследствие тяжелой внешнесекреторной

недостаточности поджелудочной железы (панкреатическая эластаза – 25,79 мкг/г кала, норма от 200 мкг/г), страдал частыми обструктивными бронхитами. В 1,5 года манифестировало МВ-ассоциированное поражение печени в виде фиброза. В 2018 году впервые зарегистрирован высев *MRSA*, санация которого согласно протоколам, не имела успеха, что клинически сопровождалось снижением функции внешнего дыхания и прогрессированием назального полипоза. После колонизации дыхательных путей *MRSA* наряду с отрицательной клинической динамикой увеличивается разнообразие полимикробных ассоциаций (Таблица 42).

Таблица 42 - Мониторинг микробной колонизации дыхательных путей до высева *MRSA*

Показатель	2015 год	2016 год	2017 год
Колонизация	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Степень колонизации	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁴
АБТ <i>MSSA</i>	Сумамед Амоксиклав Вильпрафен	Цефатоксим Амоксиклав	Цефатоксим

В декабре 2020 года в связи с отсутствием эффекта от многочисленных курсов пероральной терапии антимикробной терапии в отношении *MRSA*, снижением функции легких менее 80% по ОФВ₁, прогрессированием хронического полипозно-гнойного риносинусита с деформацией и костными изменениями лицевого черепа был назначен внутривенно ванкомицин 40мг/кг/сутки в течение 2-х недель в условиях стационара. После использования внутривенного ванкомицина произошла эрадикация *MRSA* и восстановление чувствительности к антимикробным препаратам (Таблица 43).

Таблица 43 - Мониторинг микробной колонизации дыхательных путей после высева *MRSA*

Показатель	2018 год	2019 год	2020 год	2021
Колонизация	<i>MRSA</i>	<i>MRSA</i>	<i>MRSA ST22</i>	<i>MSSA</i>
Степень колонизации до АБТ	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵
Степень колонизации после АБТ	10 ⁴	10 ⁵	10 ²	
Резистентность	Оксациллин Цефотаксим Бисептол	Оксациллин Цефотаксим	Оксациллин Цефотаксим Бисептол	Нет

	Рифампицин		РифампицинАмпициллин Амоксициллин/клавуланат	
Системная АБТ после высева <i>MRSA</i>	Линезолид Бисептол Рифампицин Ванкомицин (инг)	Линезолид Фузидиновая кислота Рифампицин Ванкомицин (инг)	Ванкомицин (в/в)	
Местная АБТ после высева <i>MRSA</i>	-	Мупиरोцин хлоргексидин	-	
Микробные ассоциации	-	-	<i>S.parasanguinis</i> 10 ⁶ <i>Morganella morganii</i> 10 ³ <i>Chryseobacterium arthrosphaerae</i> 10 ³	<i>S.parasanguinis</i> 10 ⁶ <i>Morganella morganii</i> 10 ²
ФЖЕЛ*, л (% от должного)	-	-	1,06 л (82%)	1,21 (85%)
ОФВ ₁ * л, (% от должного)	-	-	0,85 л (77%)	0,9 (83%)

Примечание: * спирометрия в 2018 и 2019 году не проводилась в связи с возрастом пациента и невозможность делать форсированный выдох

Объективный статус (апрель 2021 г):

Рост - 114 см (50 перцентиль), вес- 21 кг (50 перцентиль). Кожа бледная, влажная, чистая, орально-орбитальный цианоз. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Зев не гиперемирован, миндалины 2 ст. Носовое дыхание затруднено, расширена переносица, имеются изменения конфигурации лица. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены ритмичные, шумы не выслушиваются, PS -94 в 1 мин, StO₂ – 99%. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, вздут. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз, оформлен, без стеатореи на заместительной ферментной терапии.

Пациенту назначено оперативное лечение – полипосинусотомия. Рекомендовано назначение ванкомицина и линезолида в качестве периоперационной профилактики и после операции с учетом высева *MRSA ST22* в анамнезе.

Выводы по клиническому случаю:

Пациент с хронической *MRSA* инфекцией (*ST22* не госпитальный сиквенс-тип), хроническим полипозно-гнойным риносинуситом неоднократно получал

эрадикационные курсы антимикробной терапии согласно клиническим рекомендациям без микробиологической эрадикации, что привело к снижению функции внешнего дыхания и необратимому прогрессированию полипозного гайморита и изменений со стороны лицевого черепа. Эффект был достигнут только при внутривенном введении ванкомицина. Наблюдение пациента в динамике и контроль над биотипами *Staphylococcus aureus* продолжается.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные показали, что *MSSA* должны рассматриваться, как фактор риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции. Больные МВ являются источником мультирезистентных эпидемически значимых штаммов *S. aureus*, что должно учитываться при госпитализации пациентов и организации специализированных отделений для амбулаторной и специализированной медицинской помощи.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

5.1. Динамика показателей регистра, как характеристика организации медицинской помощи

В 2010 г. впервые были опубликованы первые сводные данные по пациентам с МВ, проживающим в Московском регионе, а с 2011 г. ведется регистр больных МВ в формате, соответствующем Регистру Европейского общества по муковисцидозу (*European Cystic Fibrosis Society*), что позволило в первую очередь российскому регистру интегрироваться в Европейский, а также способствовало эффективному обмену информацией с зарубежными коллегами и использованию международных данных как в научной, так и в практической работе Российского и региональных центров МВ [8,69,70,219]. Данные региональных регистров важны для понимания ситуации по оказанию помощи пациентам в регионах РФ и разработки мер по улучшению оказания помощи [3,4,8-10].

Задачей создания Регистра является сбор информации (возраст, пол, рост, масса тела, мутации гена CFTR, показатели респираторной функции, осложнения, применяемая терапия). Регистр содержит информацию, которая позволяет врачам объективно оценивать состояние больных и объем доступной медицинской помощи в разных регионах Российской Федерации (РФ); совершенствовать организацию лечения пациентов, оценивать эффективность разных методов терапии муковисцидоза, разрабатывать клинические рекомендации; создавать протоколы исследования новых препаратов и немедикаментозных методов лечения [8-10].

Регистр предоставляет врачам возможность приблизиться к достижению следующих главных целей ведения больных: нормализации нутритивного статуса детей, подростков и взрослых; стабилизации респираторной функции; ранней диагностики, своевременному и адекватному лечению обострений респираторной инфекции; объединению усилий больных, их семей, а также всего медицинского персонала для ограничения перекрестного инфицирования пациентов высокопатогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*; ранней диагностики и лечению осложнений МВ, в т. ч. МЗСД и остеопороза (низкая костная масса); росту числа трансплантаций у больных МВ.

За время ведения регистра были достигнуты значительные результаты, так в 2020 году опубликована версия Регистра за 2018 г., которая аккумулировала информацию от 81 субъекта РФ из 85, впервые данные представлены по всем 9 федеральным округам, в том числе по Северокавказскому и Крымскому федеральным округам, отдельно регионы не были представлены [10]. В Регистр 2018 г. включены данные 3142 больных, при этом в 2011 году в регистре были представлены сведения о 1026 пациентах, а в 2010 году – лишь данные московского региона [8,69,70]. По данным регистра 2015 г., зарегистрировано 156 генетических вариантов гена *CFTR*, а в регистре 2018 года выявлено 210 патогенных вариантов и 99 из них неоднократно [8, 10].

Регистр пациентов Краснодарского края был создан также как и российский, в 2011 г. В регистр были включены данные 70 больных, в 2015 году- 92 больных, в 2018 - 94 человека (Таблица 13). С 2011 по 2015 года диагноз по неонатальному скринингу был поставлен 41 пациенту, что составило 60,29% от всех диагностированных в 2015 году, а в 2018 - 61,04%. В результате чего количество детей, выявленных по неонатальному скринингу, увеличилось почти в 2,47 раза с 2011 года. Средний возраст установления диагноза снизился с 2011 по 2018 год в 2 раза ($p=0,004$) (Таблица 14), эти данные свидетельствуют об эффективности неонатального скрининга в регионе [220]. Полученный анализ стал возможным благодаря созданию регистра.

Выявлена разница в доле взрослых пациентов в Краснодарском крае и регионах сравнения (Москва, Московская область и Красноярский край), что связано с различным уровнем диагностики и объемом получаемой терапии на этапах наблюдения больных МВ. В Краснодарском крае количество взрослых соответствует Московской области и эти регионы занимают 2 и 3 место в стране после Москвы (Таблица 23).

Проведён расчет ожидаемой продолжительности жизни для пациентов Краснодарского края, родившихся за 2014–2018 год. Средняя ожидаемая продолжительность жизни для родившихся за обозначенный период составила 33,4 года с доверительным интервалом – 31,3-35,6. В этот же период для РФ медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за обозначенный период составила 33,8 (30,6–37,2) лет [10].

Но существуют и проблемы, которые наглядно демонстрируют данные Регистра Краснодарского края за анализируемые годы. В первую очередь, они касаются молекулярно–генетической диагностики заболевания. МВ обусловлен мутациями гена *CFTR* (*ABCC7*). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1) [9]. На веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 360 патогенных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (04 февраля 2021 года). Генетические варианты *CFTR* препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора [221-224]. В зависимости от влияния на функцию белка *CFTR* все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов (Рисунок 8) [77,225].

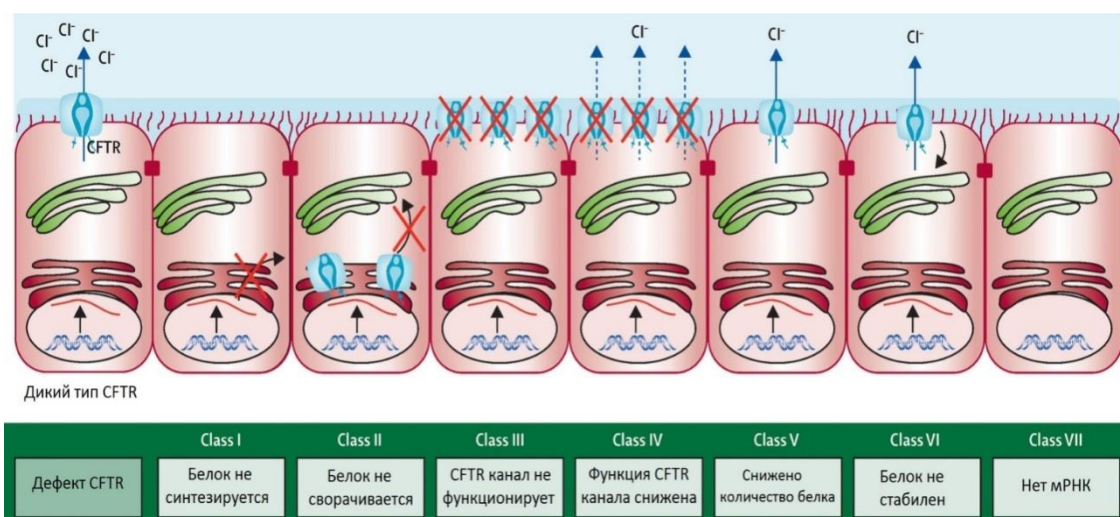


Рисунок 8 - Распределение генетических вариантов *CFTR* по классам [77,225]

Генетическое исследование гена *CFTR* в 2015 г. было проведено у 88,2% больным РФ. Детям данное исследование было проведено в 87,7%, взрослым – в 89,6% случаев. Самая высокая доля охвата генетическим исследованием в регионах РФ в этот год была зарегистрирована в г. Москве (97,2%) и г. Санкт-Петербурге (97,5%), более 90% пациентов было обследовано в Крыму (94,1%), Центральном (91,8%), Сибирском (91,2%), Северо-Западном (91%), Уральском (90,4%) федеральных округах. В Южном федеральном округе ДНК диагностика была проведена 89,6% пациентам. Отмечается высокий охват генетическим исследованием пациентов Краснодарского края (87,7%) (Таблица 44).

Таблица 44 - Доля охвата генетическим исследованием в регионах РФ [8]

Округ	Проведено исследование, %	Не проведено исследование, %
Центральный федеральный округ	91,8	8,2
Северо-Западный федеральный округ	91	9
Южный федеральный округ	89,6	10,4
Приволжский федеральный округ	81,8	18,2
Уральский федеральный округ	90,4	9,6
Сибирский федеральный округ	91,2	8,8
Дальневосточный федеральный округ	77,6	22,4
Северо-Кавказский федеральный округ	84,2	15,8
Крымский федеральный округ	94,1	5,9
Москва	97,2	2,8
Санкт-Петербург	97,5	2,5
Средние показатели в РФ	88,2	11,8
Краснодарский край	87,7	12,3

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей в 2015 г. составила 81,9% по РФ. У детей идентифицировано 80,0% аллелей, у взрослых – 87,5%. При высоком охвате генетическим исследованием пациентов Краснодарского края, 2 генетически варианта не выявлено у 20,0% пациентов, что свидетельствует о недостаточном количестве генетических вариантов гена *CFTR*, включенных в диагностическую панель края (Таблица 45). В 2015 г. в Центральном федеральном округе были генотипированы 91,8% больных, в 10,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован, мутация F508del определена у 78,1% пациентов (в г. Москве F508del диагностирована в 76,7% случаев). В Северо-Западном федеральном округе ДНК диагностика проведена у 91% больных, в 7,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. В Южном федеральном округе в 2015 г. были генотипированы 89,6% больных, в 19,1% случаев патологический аллель не был идентифицирован, F508del определена у 82% пациентов [8]. В Краснодарском крае показатель генотипирования пациентов и доля выявленных мутаций соответствует показателям по ЮФО, но ниже, чем в ЦФО (Таблица 45).

Таблица 45 - Доля выявленных генетических вариантов *CFTR* в регионах РФ [8]

Округ	% выявленных мутаций	% не выявленных мутаций
Центральный федеральный округ	89,5	10,5
Северо-Западный федеральный округ	92,1	7,9
Южный федеральный округ	81	19
Приволжский федеральный округ	71,9	28,1
Уральский федеральный округ	74,4	25,6
Сибирский федеральный округ	82	18
Дальневосточный федеральный округ	73,9	26,1
Северо-Кавказский федеральный округ	86,6	13,4
Крымский федеральный округ	72,9	27,1
Москва	94,9	5,1
Санкт-Петербург	94	6
Средние показатели в РФ	81,9	18,1
Краснодарский край	80,0	20,0

Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Краснодарском крае отличалась от показателей по РФ. Особенно наглядно это видно при сравнении с многообразием мутаций в московском регионе в 2015 г (г. Москва - 93 патогенных генетических варианта и Московская область - 41). В РФ количество генетических вариантов составило по данным регистра 2015 года 156 [8]. При этом у детей Краснодарского края в 2011 году зарегистрировано 10 мутаций, 2015 году зарегистрировано 7 мутаций. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной генетической диагностике в регионе, где живет более 100 национальностей и ожидается разнообразие мутаций.

Мягкие мутации в крае составили 7,84%, тяжелые – 92,16%. Количество пациентов с мягкими мутациями в регионе значительно ниже, чем в РФ (22,3 %), в Москве и Московской области (15,9 и 10,79% соответственно), что связано с тем, что 31% мутаций не были определены в связи с особенностью генетической панели (незначительное количество мутаций) для диагностики МВ, которая использовалась в Краснодарском крае. При этом в Московской области не идентифицированы 13%

мутаций, в городе Москва – 8 %, за счет того, что использовалась панель, включающая 32 мутации [2,5].

Анализ частоты мутаций *CFTR* в сравниваемых регионах (Москва, Московская область, Красноярский край) показал отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами трех регионов по генотипу F508del/ F508del, генотипу F508del/ неF508del и F508del/ неF508del.

Мутация F508del встречалась с одинаковой частотой в изучаемых регионах. Полученные результаты показали относительно высокую частоту обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзон (“славянская мутация - CFTRdele2,3/21kb) в РФ, она во всех регионах по частоте занимала 2 место. Аллельная частота генетического варианта CFTRdele2, 3 среди пациентов Москвы составила 8,5%, Московской области - 8,3%, Краснодарского края- 4%, Красноярского края- 3,4%.

Мутация 3849+10kbC>T и E92K не вошли в десятку частых генетических вариантов Краснодарского края в 2011 году. Мутация R117H, занимающая 8 место в Краснодарском крае не вошла в частые мутации РФ, аналогичная ситуация отмечена в отношении мутации - 3821delT.

В 2007 г. по данным Рукавичкина Д.В. частота мутаций в крае была следующей: F508del – 39,8%, CFTRdele2,3(21kb) – 5,1%, 3849+10kbC→T – 4,5%, 2183AA→G – 3,4%, 2184insA – 1,7%, N1303K – 1,7%, L138ins – 1,1%, 2143delT – 1,1% и W1282X – 1,1%; частота G85E, R117H, R117C, E92K, R347P, G542X и 4006-19del3 менее 1,0% [28]. Было впервые зарегистрировано шесть мутаций, которых ранее не диагностировали у больных МВ на территории РФ: G85E (3 экзон), R117H, R117C и E92K (4 экзон), 2183AA→G (13 экзон), 4006-19del3 (19 интрон), а также установлены различия в характере распределения полиморфных аллелей и генотипов внутригенных маркеров гена *CFTR* (IVS6aGATT, M470V, TUB18, TUB20) и внегенных маркеров (XV.2C, KM.19, J3.11, Met H) в выборках нормальных и мутантных хромосом. По данным регистра 2015 г. частота F508del была выше почти на 20% и составила 58,17%, CFTRdele2,3 – 4%, (Таблица 16), многие мутации не были выявлены, хотя были зарегистрированы при проведении исследования в 2007 году [28, 29].

Доступность генетического обследования и возможности трехэтапной диагностики [10] определили разнообразие мутаций гена *CFTR* в московском регионе

и РФ, где много лет ФГБНУ «МГНЦ» проводит генетическую диагностику при муковисцидозе, а последние годы – бесплатно. Благодаря расширению возможности молекулярно - генетического обследования детей края, в том числе в ФГБНУ «МГНЦ» после 2015 года, у детей с МВ края в 2018 году были выявлены еще 6 генетических вариантов (W1282X, 1367del5, 1677delTA, 4015delT, L138ins, E92K), причем два варианта входили в первых десять частых мутаций РФ (W1282X, 1677delTA). Доля пациентов с мягким генотипом увеличилась за 7 лет, но была ниже показателя РФ в 2018 году (Таблица 25). К 2018 году показатели возросли по сравнению с 2011 годом и практически не отличались от показателей по РФ.

Все годы создания регистра в Краснодарском крае в пациентов с МВ преобладает генетический вариант F508del, что выше чем в РФ (Таблица 16). Среди первых 10 мутаций по частоте на 2 месте находится вариант CFTRdele2,3, как и в регистре РФ (Таблица 16). У пациентов края преобладают генетические варианты 1 и 2 класса, значительно реже встречается E92K (в регистре РФ – 3 место (3,04% против 0,56%, в Краснодарском крае в 2018 г)) и «мягкий» вариант 3849+10kbC->T (в 2 раза реже). При этом, 8 мутаций F508del - 62,9%, CFTRdele2,3 - 5,6%, 2184insA - 2,8%, L138ins - 2,1%, G542X - 2,1%, W1282X - 2,1%, 2143delT - 1,4%, N1303K- 0,7% соответствуют частым по данным регистра РФ за 2018 год (Таблица 16).

Таким образом, сравнение распространенности мутаций в Краснодарском крае с данными РФ, Москвы, Московской области показало, что в настоящее время панель для определения генетических вариантов гена *CFTR* явно является недостаточной по составу мутаций и требует пересмотра, но результаты проведенной работы по повышению охвата пациентов края ДНК диагностикой имеют положительные результаты и нуждаются в продолжении.

Анализ регистров РФ показал, что низкие показатели нутритивного статуса пациентов с МВ, остаются проблемой для всей страны [8-10]. Так, ИМТ ниже 25 перцентилля наблюдается в 46,2 % случаев по данным регистра 2015, что требует пристального внимания врачей – специалистов в области МВ и оптимизации терапии [8].

Регистр Краснодарского края также показал, что пациенты имели низкий нутритивный статус, который не изменился за период 2011 -2015 года, показатели медианы ИМТ соответствовал 14,89 перцентиллю в отличие от показателя ИМТ по

стране - 29,10 перцентиль. Медиана веса детей с МВ в Краснодарском крае составила 17,90 (13,85) перцентилья и была достоверно ниже по сравнению с показателями детей г. Москвы ($p=0,007$) и Московской области ($p=0,074$). Рост детей не отличался от роста детей центрального региона.

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта у детей края за период 5 лет (2011-2015 гг.) выявил негативную тенденцию к увеличению количества лиц с хронической синегнойной инфекцией, что превышало средний показатель по РФ. Общее число пациентов с хронической и интермиттирующей инфекцией с 35,2% в 2011 году повысилось до 63,2% в 2015 году. В то время как в стране этот показатель снижается. Значительно ниже данный показатель в европейских странах [67]. В 2015 году в регионе зарегистрировано 3 больных с инфекцией, вызванной *Burkholderia cepacia complex*, что может быть связано с улучшением микробиологической диагностики, так и с особенностью госпитализации пациентов. Это диктует необходимость организации профилактических мер перекрестного инфицирования.

Микробиологическое исследование мокроты дыхательного тракта детей с МВ Краснодарского края показало, что доминирующей микрофлорой является *Pseudomonas aeruginosa* (63,24%) и *Staphylococcus aureus* (33,82%), что отличается от показателей микробиоты дыхательного тракта детей Московского региона, где число пациентов со стафилококовой инфекцией было в 2 раза выше, чем в Краснодарском крае (Таблица 19). В мокроте пациентов Краснодарского края высева *MRSA* не было зарегистрировано, как и в Красноярском крае, в отличие от Московского региона. Данное различие вероятно связано с особенностью работы местных бактериологических лабораторий Краснодарского края. Частота хронической синегнойной инфекции в Краснодарском крае была достоверно выше, чем в РФ, Московском регионе и Красноярском крае. Частота интермиттирующего высева *Pseudomonas aeruginosa* превышало аналогичные показатели в изучаемых регионах в 0,6 – 2,5 раза. В Краснодарском крае зарегистрирована высокая частота выделения бактерий *Burkholderia cepacia complex* относительно сравниваемых регионов. Частота выделения *Stenotrophomonas maltophilia* не отличалась в регионах наблюдения. В регионе не наблюдалось регистрации *Achromobacter spp.* и

Nontuberculous mycobacteria, что очевидно связано с трудностями идентификации в регионе данных патогенов.

Важно, что с рождения больные муковисцидозом (МВ) предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Прогноз заболевания в большой степени определяется течением хронической бронхолегочной инфекции и сопутствующим ей воспалительным процессом. Продолжительность жизни при МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [7,78,225]. При средней продолжительности жизни больных МВ 39 и более лет, у больных с хронической синегнойной инфекцией она составляет 28 лет. Средняя продолжительность жизни после инфицирования *Burkholderia cepacia complex* составляет $6,2 \pm 3,9$ года [218].

ФВД детей Краснодарского края в 2011 и 2015 году по показателю - ОФВ₁ в среднем составляла 80% от должного и соответствовала российским показателям. За 5 лет наблюдения ФВД статистически не изменилась (Таблица 20), но отмечалась тенденция к снижению. В регистрах 2011 и 2015 годов осложнений МВ у пациентов Краснодарского края не зарегистрировано, что отличает край от других регионов.

Поражение печени встречалось у 61,11% детей в 2011 и у 58,8% в 2015 году, что значительно выше показателей в стране. Однако цирроз печени с портальной гипертензией не зарегистрирован у детей с МВ Краснодарского края, в то время как в РФ он встречался в 3%. Это требует организации единого подхода к постановке диагнозов поражения печени при МВ.

В регистре отсутствовали данные об муковисцидозассоциированном диабете, полипозе околоносовых пазух, АБЛА. Это свидетельствует об отсутствии скрининга и настороженности врачей региона в отношении выявления осложнений заболевания.

В 2015 году не было отмечено случаев электролитных расстройств (синдром Псевдо-Барттера). Данные осложнения чаще встречаются в жаркое время года и в странах с жарким климатом. Отсутствие данного осложнения свидетельствуют от гиподиагностике или о том, что дети были госпитализированы и лечились с другими диагнозами.

Анализ терапии МВ за 5 лет изменился по ряду позиций со статистически значимой разницей. В 2011 году гипертонический раствор не применялся в РФ, что нашло отражение в регистре Краснодарского края. В 2015 году 13,24% использовали гипертонический раствор ($p=0,005$), в то время как в РФ этот показатель составил

54,4%. Роль гипертонического раствора, как муколитической терапии с учетом накопленного опыта сложно переоценить [2,5], однако в регионе он используется недостаточно. В отношении частоты приема Дорназы альфа, отличий Краснодарского края от показателя по РФ и регионов не зарегистрировано, так как все дети с МВ получают это муколитик [5,8,9,10].

С 2011 года по 2015 год увеличилось количество детей, использующих ингаляционные и внутривенные антибактериальные препараты, что связано с увеличением количества лиц с хронической синегнойной инфекцией ($p=0,001$). При этом, количество детей, использующих пероральные антибактериальные препараты сократилось с достоверной разницей, что свидетельствует о недостаточном их использовании вовремя ОРВИ и обострений хронического микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте, не требующих госпитализации. Отмечается высокая частота применения внутривенной терапии в отличие от показателя РФ, что вероятно позволяет сохранить функцию легких у детей. Аналогичная ситуация отмечалась в сравнительном исследовании популяций пациентов московского региона и Республики Беларусь, где одинаковая функция легких пациентов достигается благодаря частому использованию в Беларуси внутривенной антибактериальной терапии, а в РФ – ингаляционной терапии в амбулаторных условиях [228]. Ингаляционные антибактериальные препараты получали 60,29% детей, антибактериальные препараты внутривенно получали 77,94% больных Краснодарского края, что соответствовало количеству пациентов с синегнойной инфекцией и значительно в 0,5-4,8 раза превышало показатели других регионов (Красноярский край и Московский регион соответственно) (Таблица 28). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении приема азитромицина. Системные кортикостероиды детям Краснодарского края назначались чаще, чем пациентам Москвы и Московской области, но реже, чем в Красноярском крае. Одновременно в Краснодарском крае было выше число пациентов, получающих бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды.

Достоверно в крае увеличилось количество лиц, использующих жирорастворимые витамины ($p=0,045$), что соответствует европейским стандартам терапии МВ (Таблица 28). В отношении частоты приема урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимых витаминов отличий Краснодарского края от регионов

сравнения не зарегистрировано. При сравнении с регионами Москвы, области и Красноярского края отмечено, что детям Краснодарского и Красноярского краев чаще назначались панкреатические ферменты (Таблица 28). Так, дети Краснодарского края использовали панкреатические ферменты в 95,59% случаев, что требует уточнения панкреатической функции и носительства «мягких» мутаций. Анализ терапии показывает, что по-прежнему высока доля пациентов, получающих ферментную терапию, несмотря на то, что пациенты с «мягкими» мутациями, которые определяют сохранную функцию поджелудочной железы в РФ и мире составляют 10-15% [1-5,8-10]. К сожалению, приходится также констатировать недостаточный охват пациентов кинезитерапией.

В 2011 г. в приветственном слове к первому выпуску Национального регистра больных МВ президент Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация для больных муковисцидозом», д-р мед. наук, проф. Н.И. Капранов сказал: «Муковисцидоз – многофакторное и мультисистемное заболевание. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения и реабилитации больных муковисцидозом, уровень их выживаемости в развитых странах достиг стадии плато. Требуется серьезное переосмысление сложившейся ситуации в региональных центрах, поиск резервов для ранней диагностики заболевания, профилактики и своевременной терапии поражения легких, организации междисциплинарного подхода к решению проблемы...» [1-5,8-10]. Анализ регистра Краснодарского края 2011-2015 годов показал ряд негативных факторов: низкий охват ДНК диагностикой и высокий процент не установленных мутаций гена *CFTR*, отсутствие противоэпидемических мероприятий привело к повышению числа лиц, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, что сказалось на нутритивном статусе пациентов и функции легких, и потребовались значительные вложения в терапию пациентов (большие объемы внутривенной и ингаляционной антибактериальной терапии, системных кортикостероидов, бронхолитиков). В этот период не использовались диагностические возможности для поиска осложнений МВ и терапии.

В целом, пациентов Краснодарского края в 2015 году отличал высокий процент хронической и интермиттирующей синегнойной инфекции, что значительно утяжеляло их состояние и отражалось на показателях нутритивного статуса.

В московском регионе более 25 лет существует система амбулаторного наблюдения больных с четко организованной профилактикой перекрестного инфицирования больных, подобная европейской; динамический контроль за микрофлорой дыхательного тракта и ранняя эрадикационная ингаляционная антибактериальная терапия, что определяет низкую частоту хронической синегнойной инфекции в московском регионе, меньшую частоту внутривенной, глюкокортикоидной терапии и увеличение доли взрослых пациентов [8-10,13,36,39,46,219,226]. Полученные результаты ассоциируются с международным опытом [6,216,225]. Описаны прогностические факторы при МВ [5]. При этом ведущее место занимает ранняя диагностика и возможность наблюдения больных в специализированных центрах [5,216], где имеется подготовленная мультидисциплинарная команда, политика профилактики перекрестной инфекции, регистры, используются стандарты терапии, четко определены кратность амбулаторного наблюдения и показания к госпитализации. Это приводит к замедлению снижения показателей функции легких и нормальным показателям нутритивного статуса, психологической поддержке семей, повышению комплаентности к терапии [13,36,39,46,219,226].

В результате после 2015 года были сделаны выводы и в крае были внедрены меры профилактики перекрестной инфекции, открыт амбулаторный прием пациентов, внедрены рекомендации консенсуса по терапии [2]. Анализ состояния здоровья пациентов и объема терапии был проведен через 3 года в 2018 году.

Результаты данных регистра показали, что к 2018 году имела место положительная тенденция к сокращению пациентов, имеющих рост и массу тела ниже 3 перцентилья, и увеличение доли пациентов со средними (25-50 перцентиль) и высокими (50-75 перцентиль) показателями физического развития по сравнению с 2011 годом. Возможно, это связано, как с внедрением с 2015 года в клиническую практику Перечня специализированных продуктов питания для детей-инвалидов, так и снижением числа детей с синегнойной инфекцией в крае к 2018 году.

Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей Краснодарского края с 2015 года по 2018 год достоверно увеличились (Таблица 20). Повышение данных показателей к 2018 году совпадает с данными по снижению инфицирования детей *Pseudomonas aeruginosa* (Таблица 19). Если за пятилетний период (2011-2015) была отмечена

негативная тенденция к увеличению количества лиц с хронической синегнойной инфекцией, что превышало средний показатель по РФ, и отразилось на показателях ФВД, то в дальнейшем на фоне проводимых мероприятий этот показатель стабилизировался и отмечалось статистически значимое снижение числа пациентов с интермиттирующим высевом *Pseudomonas aeruginosa*. Если в 2011-2015 годах отмечалась высокая (около 78%) частота внутривенной антибактериальной терапии в отличие от показателя РФ, то к 2018 году частота применения внутривенной терапии снизилась до 48,05% в связи со снижением количества пациентов с интермиттирующим высевом *Pseudomonas aeruginosa* [8-10]. При этом количество детей, использующих пероральные антибактериальные препараты также сократилось ($p=0,023$). Одновременно снизилось количество лиц, использующих азитромицин с противовоспалительной целью, а также системные и ингаляционные кортикостероиды.

К 2018 году количество пациентов, получавших гипертонический раствор натрия хлорида, как базисного муколитического средства при МВ, увеличилось более чем в 2 раза.

Все эти положительные факты привели к тому, что средняя ожидаемая продолжительность жизни для пациентов Краснодарского края, родившихся за 2014–2018 год, не отличалась от показателя РФ.

Таким образом, формат Национального регистра позволяет получить точные эпидемиологические данные о заболевании, провести клинико-микробиологические и генетические корреляции для получения новых знаний о болезни и оценить новые возможности диагностики и терапии и профилактики. На примере регистра Краснодарского края показана его роль во внедрении и оценке эффективности новых подходов к диагностике заболевания и его осложнений, терапии, организационных и профилактических мер, что привело к улучшению состояния здоровья пациентов с муковисцидозом и их продолжительности жизни.

5.2. Хроническая инфекция дыхательных путей у детей с муковисцидозом Краснодарского края и антибиотикорезистентность

ХИЛ дыхательного тракта является ключевым признаком у больных МВ. Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных

возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae* [178]. Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [124,165].

Микробиологический пейзаж дыхательного тракта больных МВ за 2010-2020 гг. по данным микробиологической лаборатории Детской краевой клинической больницы был изучен на основе 2189 посевов (от 229 до 382 исследуемых штаммов в год). Встречаемость *S. aureus* находилась в пределах 22-24%, что значительно ниже, чем, в целом, по РФ. Анализ чувствительности *S. aureus* показал следующее: активность ко всем анализируемым АБП сохранена (Рисунок 9). Наибольшее число штаммов *MRSA* выявлено в 2012 году в количестве 8. В другие годы выявлялось по 1-2 штамма.

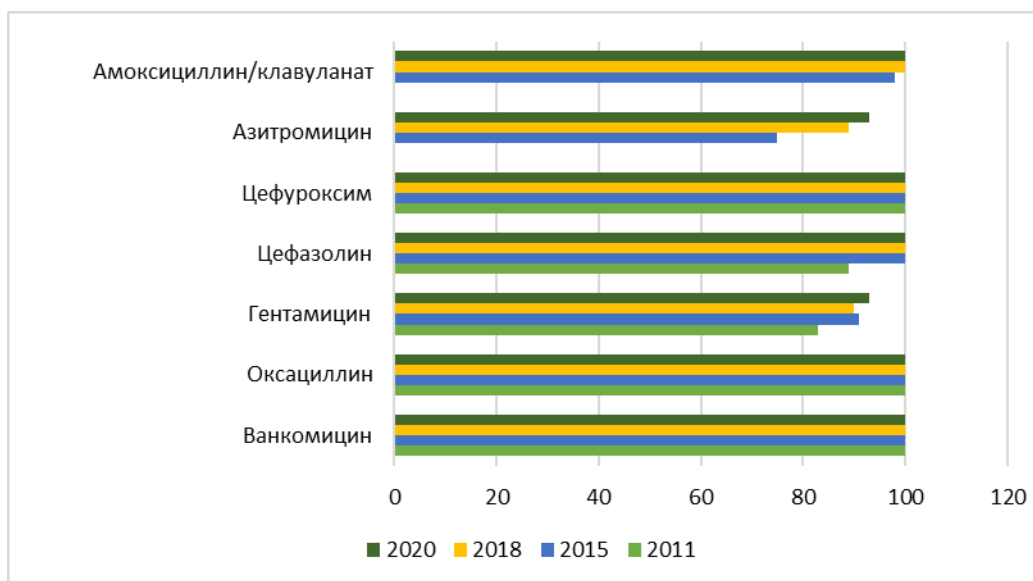


Рисунок 9 - Сравнительная чувствительность штаммов *S. aureus*, выделенных от детей и подростков с МВ Краснодарского края, за период 2011-2020 гг.

Высев *P. aeruginosa* регистрировался в регионе с нарастающей частотой с 14,8% в 2011 году до 36,6% в 2018, что превышает общероссийские значения.

Анализ чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к β -лактамным АБП демонстрирует умеренное снижение чувствительности к меропенему для немуконидных морфотипов, в то время как для мукоидных морфотипов *P. aeruginosa* к

2020 году произошла значительная потеря чувствительности базовому препарату внутривенной антибактериальной терапии – меропенему: с 83% в 2015 году, 73% в 2018 году до 58% в 2020 году. В настоящее время имипенем стал сопоставим по активности в отношении мукоидных штаммов *P. aeruginosa* с меропенемом (Рисунок 10). Таким образом, при назначении АБТ карбапенемами необходимо принимать во внимание нарастание частоты продукции карбапенемаз и прогрессирующее снижение активности этой группы препаратов.

В отношении незащищенных цефалоспоринов – цефтазида и цефепима тоже приходится констатировать снижение активности против мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*, причем для цефтазида потеря активности более выражена: с 72% в 2015 году, 93% в 2018 году и до 42% в 2020 году, а для цефепима: с 76% в 2015 году, 73% в 2018 году и до 42% в 2020 году. Чувствительность к цефепиму и цефтазиду сохраняли 2/3 пациентов с МВ в течение всего периода наблюдения (Рисунок 10), следовательно, данные препараты потенциально могут рассматриваться для базисной терапии в схемах эрадикации *P. aeruginosa*.

Ингибитор-защищенные β -лактамы с антисинегнойной активностью – пиперациллин-тазобактам и цефоперазон/сульбактам получают преимущество в результате нарастающей множественной устойчивости *P. aeruginosa*, поскольку на сегодняшний день 67% мукоидных штаммов *P. aeruginosa* сохраняют к этим АБП свою чувствительность. Для немучоидных морфотипов эти препараты также демонстрируют высокий профиль чувствительности: для пиперациллина/тазобақтама – 87%, а для цефоперазона/сульбактама 90%. Пиперациллин/тазобақтама применяется в РФ при МВ с 2009 года, при этом его активность по-прежнему соответствует таковой у карбапенемов, что свидетельствует о дальнейшей перспективности его применения при МВ.

Что касается дорипенема, то в 2020 году препарат показал благоприятный профиль чувствительности как в отношении немучоидных морфотипов *P. aeruginosa* (77%), так и мукоидных (67%) по сравнению с другими карбапенемами.

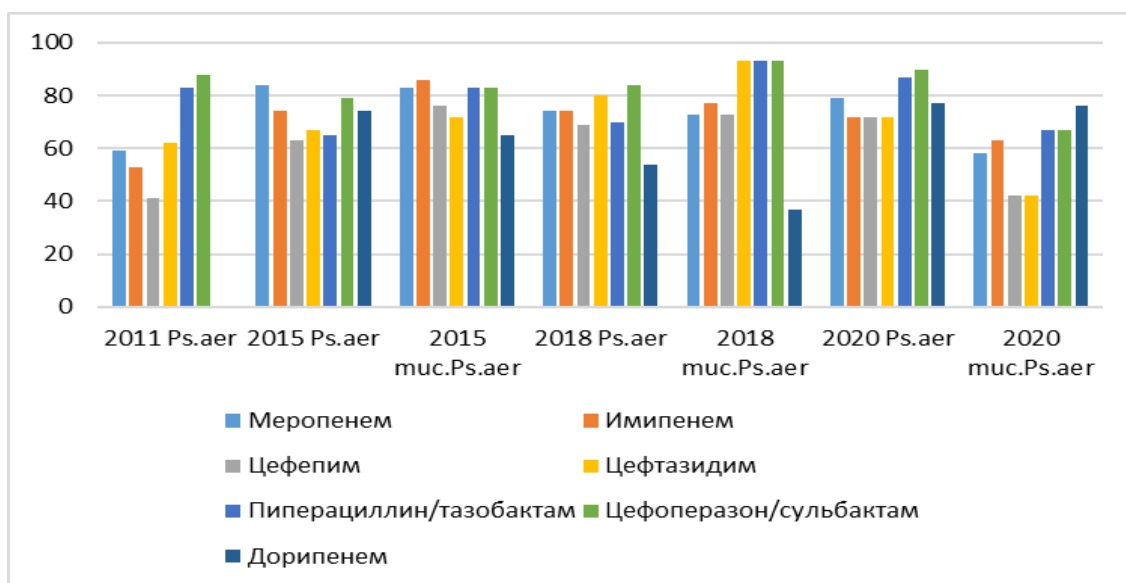


Рисунок 10 - Сравнительная чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, выделенной от детей и подростков с МВ Краснодарского края, к β -лактамым антибиотикам за период 2011-2020 гг., (%)

Примечание: «muc» - мукоидные морфотипы *P. aeruginosa*.

Следующие классы препаратов, которые, безусловно, являются основой схем АБТ как первичного высева (ингаляционный тобрамицин, цiproфлоксацин), так и при хронической синегнойной инфекции являются аминогликозиды и ФХ [1-6]. В целом, в динамике наблюдения в период 2011-2020 гг. обращает на себя внимание относительно стабильная активность как ингаляционного тобрамицина, так и системных аминогликозидов и цiproфлоксацина (Рисунок 11). По-прежнему 2/3 немуконидных штаммов *P. aeruginosa* сохраняют чувствительность к анализируемым препаратам, что позволяет рекомендовать амикацин и нетилмицин в схемах базовой внутривенной АБТ, а ингаляционный тобрамицин как основной препарат для эрадикации при первичном высева и для контроля за хронической синегнойной инфекцией с прямой доставкой в дыхательные пути. Цiproфлоксацин, как единственный пероральный антисинегнойный препарат в педиатрической практике для пациентов с МВ, не потерял своего значения [192].

Что касается мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*, то здесь наблюдается негативный тренд, который выражается в снижении чувствительности к тобрамицину до 29% и это самые низкие значения за период 2011-2020 гг. Отмечается снижение чувствительности к амикацину и нетилмицину до 46%, а к цiproфлоксацину до 42%. Поэтому включение аминогликозида в качестве второго антибиотика в схемах

внутривенной АБТ должно обязательно сочетаться с основным АБП, обладающим хорошей активностью в отношении мукоидных штаммов, т.е. на сегодняшний день, это ингибитор-защищенные β -лактамы. В отношении нарастающей устойчивости мукоидных морфотипов *P. aeruginosa* к ФХ, необходимо сказать, что в таких случаях подход к назначению АБТ должен быть более персонафицирован, и, возможно, при резистентности к пероральным антисинегнойным препаратам, необходимо рассмотреть дополнительные ингаляционные АБТ для включения их в схемы терапии, в том числе не зарегистрированные в РФ, что было продемонстрировано в первом клиническом случае.

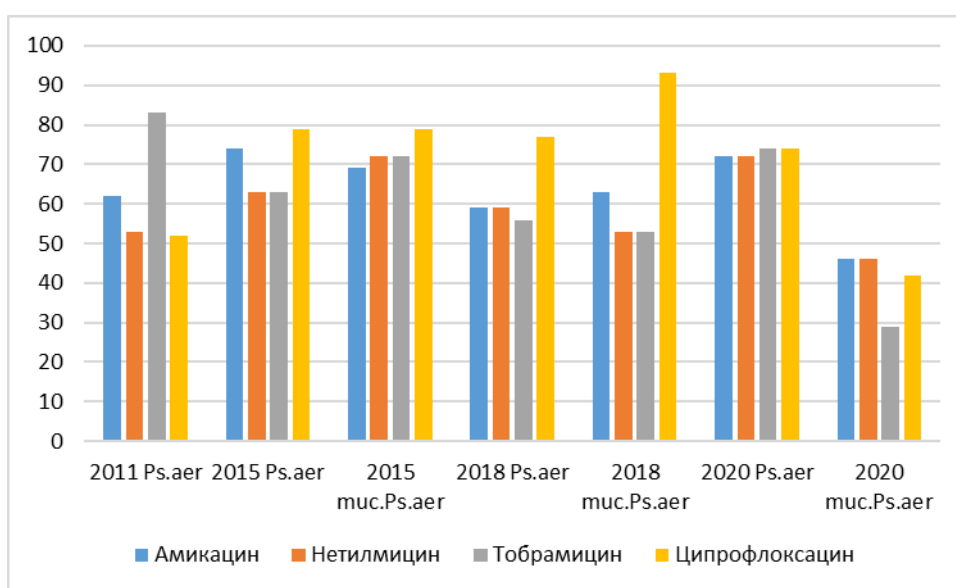


Рисунок 11 - Сравнительная чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, выделенной от детей и подростков с МВ Краснодарского края, к аминогликозидам и фторхинолонам за период 2011-2020 гг., (%)

Примечание: «muc» - мукоидные морфотипы *P. aeruginosa*.

В отличие от больных МВ детей, у здоровых при становлении нормальной микрофлоры в течение первых шести месяцев происходит элиминация *S. aureus* и одновременно колонизация другой микрофлорой - *Corynebacterium spp.*, *Dolosigranulum pigrum*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.* и *Haemophilus influenzae* [7-10]. У больных МВ детей, наоборот, может формироваться ХСИ, которая, как показали наши исследования, наблюдается уже у 37,5% детей в возрасте 5-7 лет. При этом *S. aureus* является доминирующим возбудителем ХИЛ до 15-18 лет, после чего начинает доминировать *P. aeruginosa*.

Постепенное повышение частоты колонизации *S. aureus* и *P. aeruginosa* с возрастом связано с увеличением подвижности ребенка и расширением контактов с людьми и окружающей средой, которые являются источником *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Известно, что 25-40% населения без МВ являются носителями *S. aureus*, а 2-10% - *P. aeruginosa* [229,230]. Доминирование *P. aeruginosa* после 18 лет, возможно, обусловлено тем, что антибиотикотерапия детей, направленная против *S. aureus*, приводит к эрадикации данного микроорганизма и заселению дыхательных путей широко распространенной в окружающей ребенка среде (почва, растения, овощи, фрукты, вода) *P. aeruginosa*, эрадикационная терапия которой менее эффективна. Кроме того, *P. aeruginosa* и *S. aureus* являются антагонистами и в опытах показано, что *P. aeruginosa* при микстинфекции способна подавлять *S. aureus*, что в итоге приводит к ее доминированию в старших возрастных группах [215].

В последние годы было констатировано, что среди возбудителей ХИЛ у больных МВ значимое место занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ), общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [188]. Среди НФГОБ наибольшее клиническое значение принадлежит *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*

Частота высева *Burkholderia cepacia complex* колебалась от 0,95 до 4%. Обращает на себя внимание снижение чувствительности к основному перечню тестируемых АБП: в 2 раза к карбапенемам (меропенем, имипенем), ингибитор-защищенным цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам) и к тигециклину со 100% до 71%, что с одной стороны еще более усложняет назначение эрадикационной терапии при инфицировании и персистенции *Burkholderia cepacia complex*, с другой стороны формирование мультирезистентности и, вероятное ожидание панрезистентности этого патогена у пациентов с МВ, делает очень высоким риск неблагоприятных исходов при сепатия-синдроме.

Achromobacter xylosoxidans демонстрирует полную утрату чувствительности к пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину в динамике наблюдения, сохраняя ее к тигециклину и у 2/3 штаммов к имипенему, что несомненно, с учетом естественных

культуральных свойств микроорганизма, является значимой проблемой при назначении АБТ.

Частота высева *Klebsiella pneumoniae* не превышала 1-2%. Тем не менее, на сегодняшний день *Klebsiella pneumoniae* сохраняет хорошую чувствительность к карбапенемам и аминогликозидам и не требует расширения стандартных антисинегнойных схем АБТ.

Количество *Ent. faecalis* колебалось в достаточно широких пределах от 8 до 18%, а *E. coli* - от 0,6 до 6,3%. Данные бактерии демонстрируют практически абсолютную чувствительность к основным АБП. *Haemophilus influenzae* идентифицировалась в 2010-2020 годах с частотой не более 2%.

Однако, несмотря на благоприятный профиль чувствительности на данном этапе необходимо понимать, что представители семейства Enterobacteriaceae - *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* являются крайне проблемными патогенами в отношении формирования механизмов устойчивости к АБТ и являются потенциальными «донорами» генов антибиотикорезистентности, поэтому помимо их негативного влияния и поддержания воспаления в респираторном тракте существуют еще отдаленные негативные последствия их персистенции [217]. Таким образом, для пациентов Краснодарского края характерна низкая частота стафилококковой инфекции, высокая частота синегнойной инфекции и рост высева мукоидных морфотипов и прогрессирование их множественной устойчивости к АБП. Высока доля неферментирующих грамотрицательных бактерий. Сохраняется хорошая чувствительность штаммов *S. aureus* к основным антибактериальным препаратам. Однако, в отношении мукоидных штаммов *P. aeruginosa* снижается активность карбапенемов и аминогликозидов, а также фторхинолонов и ингаляционного тобрамицина, что делает актуальным назначение в схемах ингибитор-защищенных β-лактамов и данное обстоятельство следует учитывать при назначении терапии [63,114, 231-234]. Наблюдается снижение чувствительности к АБП среди представителей неферментирующей грамотрицательной микрофлоры (*Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*), что в будущем будет снижать шансы на достижении полной эрадикации патогенов имеющимся набором АБП. Все это позволило разработать рекомендации по АБТ для клинического использования с учетом чувствительности к АБП.

5.3. Хроническая стафилококковая инфекция при муковисцидозе

Для пациентов с муковисцидозом (МВ) *Staphylococcus aureus* является наиболее часто выделяемым из дыхательных путей патогеном. Этот аэробный условно-патогенный микроорганизм (УПМ) колонизирует дыхательные пути уже на первом году жизни больных МВ и достигает своего пика к 7-15 годам [8-10, 177].

Проведенное исследование биологического материала от пациентов из различных регионов РФ показало, что *S. aureus* являлся доминирующим возбудителем и выделялся у 53,3% пациентов с МВ при тяжелом течении заболевания на фоне сформировавшихся структурных изменений в легких (бронхоэктазов и фиброза) и у 78,5% детей с отсутствием структурных изменений.

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта пациентов РФ по данным регистра 2018 г. выявлено, что наибольшая частота инфицирования *S.aureus* регистрируется в возрастных группах 4–8 лет и 8–12 лет, где она составила 63,3% и 69,3% соответственно. В Европе этот показатель составляет от 15% в Великобритании до 68 % в Латвии, а в США - 70% [65-67]. В регистре показана частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой и представлена в порядке убывания: *S.aureus* – 58,4%, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 33,0%, *B.cepacia complex* – 5,8%, *Achromobacter spp.* – 5,8%, *S.maltophilia* – 4,3%, *MRSA* – 4,1% [10]. Полученные данные совпадают с анализом регистров пациентов с МВ.

В процессе исследования было показано, что колонизация дыхательных путей *S. aureus* происходит уже на первой неделе жизни у больных МВ детей. Известно, что источником колонизации *S. aureus* новорожденных больных МВ, так же, как и здоровых детей, служат в первую очередь их матери. Ранее было показано, что из 1000 рожениц в акушерских стационарах 131 являлись носителем *S. aureus*. Кроме того, источником *S. aureus* может быть и медперсонал. По данным различных авторов распространенность носительства *MSSA* среди медицинского персонала составила 23,7%, *MRSA* - 4,6% [30,235]. При этом, у здоровых детей при становлении нормальной микрофлоры в течение первых 6 месяцев происходит смена *S. aureus* на другую микрофлору: *Corynebacterium spp.*, *Dolosigranulum pigrum*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.* и *Haemophilus influenzae* [235,236]. При МВ дыхательный тракт колонизируется грамотрицательной бактериальной флорой [1,5,237,238].

Данные исследований свидетельствуют, что 25–40% населения являются носителями *S. aureus*, а 2–10% – *P. aeruginosa* [239,240]. То есть, риск получить возможность инфицироваться стафилококком достаточно велик, учитывая генетическую предрасположенность больных МВ к инфицированию дыхательного тракта, связанную с нарушением мукоцилиарного клиренса дыхательного тракта и других особенностей патогенеза [1,5].

Согласно европейским и отечественным клиническим рекомендациям эрадикация *S. aureus* не рекомендована в связи с рядом исследований, показавшим, что это приводит к ранней колонизации дыхательного тракта *P. aeruginosa* [1-3,6]. АБТ в нашей стране применяется при ОРВИ и каждом обострении бронхолегочного процесса у пациентов с муковисцидозом и колонизацией или ХСИ [2,3]. Однако это положение продолжает обсуждаться.

Результаты исследования показали, что после курса антибиотикотерапии *S. aureus* вновь высевался у 33 больных (44%), у остальных 42 больных *S. aureus* не был обнаружен культуральным методом. Через 6 месяцев у пациентов, где *S. aureus* не был выявлен, у 55% он был вновь обнаружен, а ХСИ была сформирована у 74,7% пациентов.

Для установления истинной эрадикации применяли генотипирование изолятов, выделенных в динамике после АБТ. Было обнаружено, что у 66,7% случаев генотип не менялся, то есть терапия антибиотиками не приводила к эрадикации изначального генотипа. Важно понимать, что у 33,3% пациентов генотип *S. aureus* менялся, то есть АБТ приводила к эрадикации изначального патогена, но в течение 6 месяцев пациент с МВ вновь колонизировался *S. aureus* с другим генотипом. То есть, истинная эрадикация имела место примерно у половины пациентов (49%), часть из которых вновь в течение 6 месяцев колонизировалась *S. aureus*.

Можно сделать заключение, что АБТ приводит к клиническому улучшению, но не к эрадикации *S. aureus*, если эрадикация происходит, то достаточно быстро дыхательный тракт колонизируется другим типом *S. aureus* (33,3% пациентов) и в дальнейшем формируется ХСИ легких. Проведенное исследование показало, что тактика противопоказаний к эрадикационной антибактериальной терапии *S. aureus*, принятая в стране, является верной.

Полученные данные по распространенности ХСИ согласуются с показателями регистра пациентов с МВ в РФ, где показано, что у больных МВ детей ХСИ имеет место у 60,9% детей в возрасте до 18 лет [10]. При этом *S. aureus* был доминирующим возбудителем ХИЛ до 15–18 лет, после чего доминировала *P. aeruginosa*. Постепенное повышение частоты колонизации *S. aureus* и *P. aeruginosa* с возрастом связано с увеличением активности ребенка, посещение детских учреждений и расширением контактов с людьми и окружающей средой, которые являются источником *S. aureus* и *P. aeruginosa*, также с появлением структурных изменений в легких.

Генотипирование выделенных из одного образца мокроты изолятов *S. aureus*, показало, что они характеризуются как генетической гетерогенностью и различной чувствительностью к антибиотикам, так и фенотипической гетерогенностью в виде проявления разного фенотипа у разных бактериальных клеток одного генотипа, выделенных одновременно.

Результаты проведенного исследования показали, что моноинфекция наблюдали только в 5% случаев, а в остальных случаях *S. aureus* встречался в составе ассоциаций с различными энтеробактериями и неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.). Наиболее часто регистрировались ассоциация *S. aureus* с *P. aeruginosa* - в 35,3%.

Смешанная инфекция представляет собой более значимую проблему для терапии, чем моноинфекция, так как трудно поддается лечению, требует комплексной терапии антибактериальными препаратами разных классов и способствует снижению функции легких. Кроме того, имеются сведения, что вырабатываемые *S. aureus* субстанции, являются причиной усиления выработки синегнойной палочкой 4 факторов патогенности – LasB, рамнолипида, токсинов третьей сигнальной системы и феназинов, которые вызывают повреждение легочной ткани и усиленное воспаление [241,242].

Ранее было установлено, что образование атипичного SCV-фенотипа *S. aureus* чаще наблюдается при сочетании с *P. aeruginosa* [243]. SCV-фенотип был выявлен у 7,3% изолятов, выделенных от пациентов с МВ и в половине случаев - при коинфекциях с *P. aeruginosa*. Важным выводом является то, что при коинфекциях с

синегнойной палочкой *S. aureus* может быть не идентифицирован из-за формирования SCV, что должно учитываться специалистами при исследовании материала из дыхательных путей больных МВ.

Согласно данным литературы распространенность SCV *S. aureus* в различных биологических образцах, составляет около 1%, а среди пациентов с МВ повышается до 17%. Известно, что SCV *S. aureus* регистрируется в образцах от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды [244].

Изучение чувствительности к АБП показало, что особенностью изолятов *S. aureus* от пациентов с МВ, является мультирезистентность. Так, среди изолятов *S. aureus*, выделенных от больных МВ, мультирезистентные штаммы встречались в 2 раза чаще, чем среди изолятов от больных с острой инфекцией ($p < 0,05$). Мультирезистентные штаммы при ХСИ обусловлены наличием *SCCmec* кассеты, а также различных мутаций, возникших и накопленных в процессе персистенции *S. aureus* в дыхательных путях пациентов с МВ.

Важно дифференцировать штаммы *MRSA* с резистентностью к оксациллину (цефокситину) за счет наличия генов *mecA/mecC*, кодирующих, соответственно, измененные пенициллинсвязывающие белки ПСБ2а и ПСБ2, от штаммов с другими редко встречающимися механизмами резистентности. Эти штаммы обуславливают низкий или пограничный уровень устойчивости к оксациллину (МПК - 2-8 мг/л) вследствие инактивации β -лактамных антибиотиков, обусловленной гиперпродукцией β -лактамаз, как *BOR-SA* (*borderline S. aureus*) или модификацией нормальных ПСБ при мутациях *MOD-SA*.

Важно понимать, что все стафилококки, резистентные к оксациллину или цефокситину и имеющие гены *mecA/mecC*, должны быть отнесены к резистентным ко всем β -лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам). Это крайне важно для клинической практики, так как препараты этой группы не должны использоваться для лечения инфекций, вызванных *MRSA*. Исключением являются анти-*MRSA*-цефемы (цефтобипрол и цефтаролин) [245]. Кроме того, эти штаммы устойчивы практически ко всем другим классам антибиотиков, за исключением гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин).

При мониторинге ХСИ зарегистрирована изменчивость чувствительности к антибиотикам. Результаты молекулярно-генетического исследования некоторых

изолятов, выделенных в динамике жизни пациентов с МВ, показали, что микроэволюционные процессы, происходящие в бактериях при персистенции, связаны с приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы определенные клетки бактерий могут выживать и генерировать субпопуляции с различной резистентностью к антибиотикам или другими фенотипическими проявлениями с преобладанием той или иной субпопуляции в конкретных условиях.

В связи с этим фенотипическая гетерогенность, в частности, различная резистентность к антибиотикам, имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение, и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности штаммов при назначении АБТ и указывает на необходимость применения комбинированной АБТ при лечении ХИЛ при МВ.

В результате генотипирования изолятов *S. aureus* от пациентов с МВ на основании индекса разнообразия Симпсона, судили о доминировании конкретных генотипов в популяции среди российских больных МВ и установили их эпидемиологическую значимость. Известно, что чем меньше индекс, тем популяция менее разнообразная. Индекс Симпсона популяции *MRSA*, выделенных от больных МВ изучаемой выборки, составил 0,84, т.е. был меньше 1 [173]. Что позволило предположить об инфицировании группы больных из одного источника и о клональном распространении некоторых генотипов *MRSA* среди пациентов с МВ. Результаты показали, что более 1/3 обследованных нами пациентов с *MRSA*-инфекцией были инфицированы международными эпидемическими клонами ST8 и ST239. Частота выявления ST8 spa типа t008 по миру составляет 6,15%. Согласно исследованиям А.В. Романова и соавт. в России spa-тип t008 обладает SCCmec IVc (REMRSА-2) [246].

В России широко распространены как внутрибольничные, так и внебольничные клоны *S. aureus* ST8 (MSSA и MRSA). Другой spa-тип t024, относящийся к ST8, также широко распространен в России [247]. Частота выявления данного spa-типа по миру составляет 0,68%. По данным литературы, ST8 преимущественно являются СА-

MRSA, но существуют публикации, показывающие роль этих клонов в возникновении госпитальных инфекций [245-248].

Наиболее часто сиквенс-тип ST8 регистрировали в детских стационарах РФ, что позволило нам сделать предположение о его госпитальном происхождении (Рисунок 12) [245-247]. Данный сиквенс-тип был обнаружен у пациентов из различных географически удаленных регионов РФ без общего эпидемиологического анамнеза. Исследование показало широкую распространенность данного сиквенс-типа в стационарах и среди населения различных регионов РФ. Сиквенс-тип ST8 можно рассматривать, как эпидемический генотип для больных МВ нашей страны

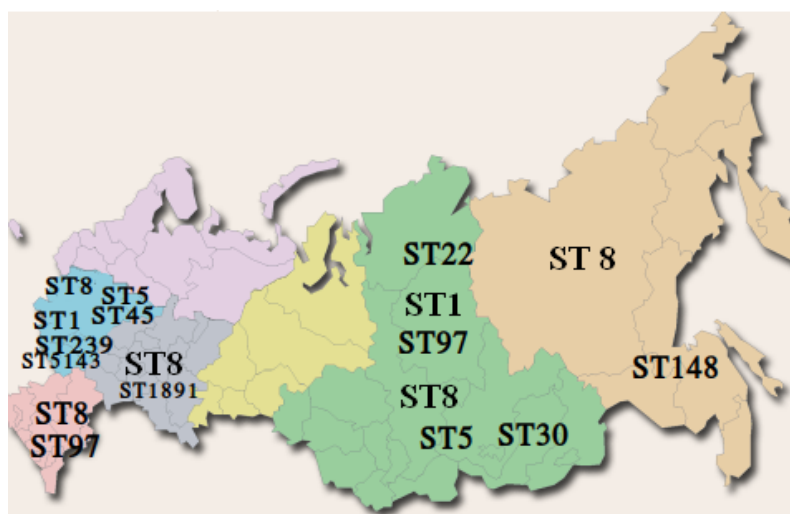


Рисунок 12 - Распространенность разных сиквенс-типов *ST8* и *ST1 S. aureus* среди больных МВ различных округов России

Сиквенс-тип – ST239, принадлежит к клональному комплексу CC8, как и ST8, и относится к одному из доминирующих эпидемических генотипов *MRSA* (REMRSА-1 или REMRSА-3), характерному для стационаров РФ [30]. Вероятно, инфицирование пациентов с МВ этим генотипом происходит во время госпитализации. К данному сиквенс-типу принадлежат эпидемические клоны *EMRSA* -1, -4, -7, -9, и -11, которые преобладают среди *HA-MRSA* в различных странах Азии, Европы и Америки [30,249].

Другим сиквенс-типом, к которому принадлежали *MRSA*, выделенные из дыхательных путей пациентов МВ РФ, является ST1 (sра-тип t127). В нашей стране ST1 включает в себя только sра-тип t127 [248]. Частота этого типа в мире составляет 1,8% от всех *S. aureus*, и он представлен только *MSSA*. Данный тип был обнаружен в Европе, Канаде, Израиле, Индонезии, Южной Африке, Кот-д'Ивуаре, Ливане, Тайване, Новой Зеландии, Великобритании, Объединенных Арабских Эмиратах и США. В

России при исследовании изолятов, выделенных от детей и подростков, во время многоцентровых микробиологических исследований в 36 стационарах 24 городов РФ в 1997– 2008 гг., среди 575 были обнаружены 5 изолятов *ST1* spa-типа *t127*, один из которых *MRSA* [245,246,248-250].

В международных базах *pubmlst* и *mlst.net* большинство штаммов *S. aureus* spa-типа *t127* имеют внегоспитальное происхождение. Это дает основание предполагать, что инфицирование *ST1* происходило во внегоспитальных условиях. Кроме того, IV тип *SCCmec* кассеты, преобладающий среди *CA-MRSA*, косвенно может указывать на его внегоспитальное происхождение.

Судить о происхождении штаммов *MRSA* по типу *SCCmec* кассет в настоящее время затруднительно в связи с накоплением новых противоречивых данных [251]. Аналогичная ситуация возникла и с кассетами *SCCmec* III типа, распространенность которых в мире высока, и они могут быть обнаружены не только в *HA-MRSA*, но и в *CA-MRSA* [251].

43% штаммов *MRSA* от российских больных МВ содержали *SCCmec* IV типа. Штаммы, содержащие кассеты этого типа представляют большую эпидемиологическую опасность при распространении *MRSA* и передаче детерминант антибиотикорезистентности вместе с мобильным элементом между стафилококками. Наличие *SCCmec*, в особенности IV типа, позволяет считать их эпидемическим маркером для *S. aureus*.

Госпитальное происхождение штаммов *MRSA* доказывает отсутствие штаммов, содержащих *PVL*. Полученные нами данные согласуются с последними исследованиями [250].

Недостатком нашего исследования является неполный охват всех российских пациентов МВ со стафилококковой инфекцией и ограниченная возможность генотипирования штаммов. Это не позволило нам получить полную картину распространенности разных генотипов *S. aureus* среди российских больных МВ.

Однако, результаты исследования, проведенного нами впервые в РФ, позволили сделать ряд важных выводов, имеющих клиническое и эпидемиологическое значение.

Заключение

Таким образом, ХСИ является распространенной среди пациентов с МВ независимо от тяжести поражения дыхательного тракта, может быть обусловлена как циркуляцией в дыхательных путях больного конкретного генотипа, так и разными генотипами, персистирующими одновременно или сменяющимися друг друга. При этом бактерии характеризуются фенотипической гетерогенностью и изменчивой чувствительностью по отношению к антибиотикам. Следовательно, тактика применения АБТ во время эпизодов ОРВИ и обострений хронического бронхита является правомерной.

Пациенты с МВ инфицированы сиквенс-типами, которые широко распространены среди населения России. Комплексный подход с определением эпидемических маркеров в выделенных изолятах позволил описать популяционную структуру и эпидемиологию *MRSA*, циркулирующих среди пациентов МВ России, что имеет значение для контроля его распространения.

Причиной ХСИ при МВ могут быть *S. aureus* как госпитального, так и не госпитального происхождения. Для России эпидемическим можно считать *MRSA ST8* с *SCCmec IV* типом. Полученные нами данные показали, что *MSSA* являются фактором риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции. Больные МВ являются источником мультирезистентных эпидемически значимых штаммов *S. aureus*, что важно учитывать при оказании медицинской помощи и организации профилактических мероприятий.

Выводы

1. Заболеваемость муковисцидозом в Краснодарском крае составила 11,0-15,8 на 100000 новорожденных в 2011-2018 гг., число пациентов, выявленных по неонатальному скринингу - 61% от всех наблюдающихся в 2018 году. Установлены наиболее часто встречающиеся варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* пациентов с муковисцидозом в крае: F508del - 62,9%, CFTRdele2,3 - 5,6%, 2184insA - 2,8%, L138ins-2,1%, G542X- 2,1%, W1282X - 2,1%, 2143delT - 1,4%. Зарегистрирована высокая частота генотипа F508del/F508del (42,9%) и низкое число «мягких» генотипов (7,8%).
2. Клиническая характеристика пациентов с муковисцидозом Краснодарского края согласно регистрам 2011, 2015 и 2018 года по функции внешнего дыхания

соответствовала общероссийским показателям, нутритивный статус до 2015 года был ниже, чем в РФ, выявлена низкая частота осложнений, что свидетельствовало о гиподиагностике последних.

3. Структура микрофлоры дыхательных путей пациентов с муковисцидозом Краснодарского края характеризовалась низкой частотой инфицирования *S. aureus*, ростом хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa* с 2011 по 2015 год. Наблюдается снижение чувствительности мукоидного фенотипа *P. aeruginosa* ко всем β -лактамным антибиотикам, включая карбапенемы (меропенем с 73% до 58%), цефалоспорины (цефтазидим с 93% до 42%, цефоперазон/сульбактам с 93% до 67%), уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам с 93% до 67%), а также к аминогликозидам (тобрамицин с 53% до 29%) и фторхинолонам (ципрофлоксацин с 93% до 42%).
4. Показана значимость данных регистров пациентов Краснодарского края для усовершенствования медицинской помощи. Благодаря анализу данных регистра, в крае были внедрены методы профилактики перекрестной инфекции, амбулаторный этап оказания помощи, увеличен объем муколитической терапии ($p < 0,05$), что привело к снижению числа лиц с интермиттирующей инфекцией *P. aeruginosa* с 25,0% до 11,69% ($p = 0,003$), повышению функции легких (прирост ОФВ₁ с 71,6% до 89,0%, $p = 0,007$; увеличение ФЖЕЛ с 76,67% до 90,0%, $p = 0,024$) на фоне снижения объема антибактериальной терапии ($p < 0,001$).
5. Установлено, что хроническая стафилококковая инфекция в РФ встречается в 53,4% при тяжелом течении муковисцидоза со структурными изменениями в легких и у 78,4% у пациентов без структурных изменений. В 5% случаев *S. aureus* наблюдаются в монокультуре, в 35,3% ассоциирована с синегнойной инфекцией.
6. Штаммы *S. aureus*, выделенные у пациентов с муковисцидозом в РФ характеризуются фенотипической гетерогенностью, в том числе, по отношению к антимикробным препаратам. Препаратами выбора в терапии стафилококковой инфекции являются ингибиторзащищенные пенициллины, фторхинолоны, цефалоспорины.
7. Хроническая стафилококковая инфекция при муковисцидозе вызвана *S. aureus*, как госпитального, так и внегоспитального происхождения. Эпидемическим для российских пациентов является штамм *MRSA ST8* с *SCCmec IV* типа. Наиболее

активными антимикробными препаратами в отношении *MRSA* являются ванкомицин, тейкопланин и хинупристин.

Практические рекомендации

1. Регистр пациентов с МВ является для регионов инструментом повышения качества и эффективности медицинской помощи, поэтому необходима дальнейшая работа по ведению регистра в Краснодарском крае.
2. С целью профилактики перекрестной инфекции и продолжить совершенствование амбулаторного этапа оказания медицинской помощи, что ведет к улучшению функции внешнего дыхания, сокращению числа пациентов с *P. aeruginosa* и снижению объема антибактериальной терапии.
3. На основе изучения характеристики микробиологического пейзажа дыхательного тракта детей с МВ за период 2010-2020 годы разработаны рекомендации по антибактериальной терапии патологии дыхательного тракта в Краснодарском крае.

P. aeruginosa:

При высеве мукоидных морфотипов *P. aeruginosa* необходимо рассмотреть возможность включения в состав системной АБТ ингибитор-защищенных β -лактамных антибиотиков, к которым сохраняется чувствительность в 2011-2020 годах.

- Карбапенемы имеют высокую активность в отношении *P. aeruginosa* (81-84%), но в отношении *P. aeruginosa muc.* она снижается с 100% (2012) до 83% (2015), 74% и 79% в 2018 году и 79% и 58% в 2020 году.

- На настоящий момент меропенем и имипенем остаются наиболее активными АБП в отношении типичных и мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*.

- Пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам показывают высокий профиль чувствительности все годы наблюдения.

- Чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину снизилась до 74% к 2020 году. Катастрофически быстро снижается количество чувствительных штаммов *P. aeruginosa muc.* к тобрамицину с 72% в 2015 году до 29% в 2020 году.

- Чувствительность *P. aeruginosa* к амикацину в 2020 году была 72% и только 46% для *P. aeruginosa muc.*, что ограничивает его применение.

- Фторхинолоны являются базовыми и единственными пероральными антисинегнойными препаратами. Активность ципрофлоксацина для *P. aeruginosa* - 73% и 79%. Мукоидные штаммы *P. aeruginosa* вдвое снизили свою чувствительность к ципрофлоксацину с 79% и 93% в 2015-2018 гг. до 42% в 2020 году, что свидетельствует о перспективе потери такой важной опции в пероральной АБТ при *P. aeruginosa* – инфекции, как ФХ и необходимости рассмотрения возможности для ряда пациентов альтернативных антибактериальных препаратов и методов их введения.

Burkholderia cepacia complex:

- С 2018 г. по 2020 г. в 2 раза снизилась чувствительность к меропенему и имепенему, треть штаммов *Burkholderia cepacia complex* нечувствительна к тигециклину. Высокая чувствительность сохранялась у цефоперазона/сульбактама, однако к 2020 году снизилась до 43%,

- К пиперациллину/тазобактаму зарегистрировано двухкратное снижение количества чувствительных штаммов с 83% до 43%, что является крайне негативным фактом с учетом природной резистентности возбудителя.

Stenotrophomonas maltophilia: чувствительность к ципрофлоксацину снижается с 2012 по 2014 гг. от 100% до 67%.

Achromobacter xylosoxidans:

- Отмечается высокая чувствительность в отношении карбапенемов, цефоперазона/сульбактама, тигециклину

- Зарегистрирована полная потеря чувствительность в отношении пиперациллина/тазобактама и ципрофлоксацина к 2020 году

4. Рекомендован мониторинг *S. aureus* инфекции в связи со сменой штаммов и изменением чувствительности к антибиотикам. *MSSA* должны рассматриваться, как фактор риска дальнейшего формирования хронической *MRSA* инфекции и мультирезистентных штаммов *S. aureus*.

5. Не рекомендуется назначение антибактериальных препаратов для терапии ХСИ и, напротив, антибиотикотерапия рекомендована для терапии обострений хронического бронхита и ОРИ. При назначении антибактериальной терапии руководствоваться наличием чувствительности *S. aureus* к амоксициллин-клавулановой кислоте, цефалексину, цефотаксиму, рифампицину, офлоксацину,

доксициклину, оксациллину, бисептолу, левофлоксацину; для *MRSA* - к тейкопланину, ванкомицину и хинупристину.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

БП – биопленка

ИМТ – индекс массы тела

МВ – муковисцидоз

МЗСД – муковисцидоззависимый сахарный диабет

МРИ – массо-ростовой индекс

НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

НПГОФ – непсевдомонадная грамотрицательная флора

НПЯ – нежелательное побочное явление

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

РФ – Российская Федерация

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФХ – фторхинолоны

ХИЛ – хроническая инфекция легких

ХСИ – хроническая стафилококковая инфекция

CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

MRSA – метициллин устойчивый золотистый стафилококк

MSSA – метициллин чувствительный золотистый стафилококк

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская (ред.). – М.: Мед-практика-М, 2014. – 672 с.
2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (коорд.) Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016, 205 с.
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (коорд.) Национальный консенсус (2-е издание). Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018, 356 с.
4. Приказ Минздрава России от 28.12.2012 1605н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2013 N 28410)
5. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2020. 181 с.
6. Castellani C., Duff AJA., Bell S.C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. // J Cyst Fibros. – 2018. - 17(2). P.153-178.
7. Гинтер Е. К., Капранов Н. И., Н. В. Петрова. Муковисцидоз. // Генетика бронхолегочных заболеваний. – М., 2010. – С. 51–78.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. /Под редакцией Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Воронковой А.Ю., и др. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016, 72 с.
9. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под редакцией Воронковой А.Ю., Амелиной Е.Л., Каширской Н.Ю., и др.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
10. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. Под редакцией Е.Л.Амелиной, Н.Ю.Каширской, Е.И.Кондратьевой, и др.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020, 68 с.
11. Ягудина Р. И., Проценко М. В., Мисикова Б. Б. Лекарственное обеспечение в России. – 2011. – № 2. – С. 72–81.
12. Красовский С.А., Черняк А.В., Кондратьева Е.И., и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. - 2014. - т. 93, № 4. - С. 44-55

13. Красовский С. А., Никонова В. С., Каширская Н. Ю., и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом Москвы и Московской области. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 17–23.
14. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2017. - №6. - С.5-14
15. Аветисян Л. Р., Чернуха М. Ю., Шагинян И. А., и др. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. - №2. – С. 70-79.
16. Красовский С. А., Афанасьева М. В., Амелина Е. Л., и др. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами в серасia complex как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. - №2. – С. 89-94.
17. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №4. – С. 340-351.
18. Taccetti G., Neri A.S., Festini F., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 309.
19. Dasenbrook E.C., Checkley W., Merlo C.A., et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. // *JAMA.* – 2010. - Vol. 303. P. 2386–2392.
20. Jennings M.T., Dasenbrook E.C., Lechtzin N. Et al. Risk factors for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – Vol. 16, № 6. – P. 681-686.
21. Dezube R., Jennings M.T., Rykiel M. et al. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. // *J. Cyst. Fibros.* – 2019. – Vol. 18, №3. – P. 357-363.

22. Lo D.K., Muhlebach M.S., Smyth A.R. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. 650-657.
23. Jennings M.T., Boyle M.P., Weaver D., et al. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis--the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. // *Trials.* - 2014. - Vol. 12, №15. – P. 223-226.
24. Chmiel J.F., Timothy R.A., Sanjay H.C., et. al. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. // *Ann Am. Thorac. Soc.* – 2014. – Vol. 11, №7. – P. 1120–1129.
25. McKinzie C.J., Chen L., Ehlert K. et. al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. // *Pediatr. Pulmonol.* - 2019. - Vol. 54, №3. – P. 27-45.
26. Ahmed M.I., Mukherjee S. Treatment for chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* pulmonary infection in people with cystic fibrosis. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol.7, №7. P.1581-1589.
27. Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». // *Пульмонология.* – 2020. – Vol. 30, №3. – P. 367-374.
28. Рукавичкин Д.В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края: Дис. ... канд. мед. наук: 03.00.15. Краснодар, 2007. 27 с.
29. Голубцов В.И., Рукавичкин Д.В., Морданов С.В., и др. Редкие мутации гена CFTR у больных муковисцидозом в Краснодарском крае. // *Медицинская генетика.* 2007. - Т. 6. - № 9. - С. 15-19.
30. Брусина Е.Б., Дмитренко О.А., Глазовская Л.С., и др. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. Москва. 2014. 68 с.

31. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A., et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, №2. P. 390-400.
32. Anthony J. F., Sachinkumar B. S., Mason M. L., et al. Sustained Coinfections with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. // *Am J. Respir. Crit. Care Med*. – 2021. – Vol. 203, №3. – P. 328–338.
33. Bartell J.A., Cameron D.R., Mojsoska B., et al. Bacterial persists in long-term infection: Emergence and fitness in a complex host environment. // *PLoS Pathog*. – 2020. – Vol. 16, №12. – P. 1009-1112.
34. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. // *Пермский медицинский журнал*. - 2020. - Т. 37, №1. С. 48-62.
35. Водовозова Э.В., Капранов Н.И., Леденева Л.Н. Муковисцидоз (региональные особенности) / - Ставрополь.- 2017.-167 стр.
36. 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 годы). // *Вопросы современной педиатрии*. – 2015. - №4. С. 503-508.
37. Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Капранов Н.И., Пономарева Т.А., Полякова И.В. и др. Организация помощи больным муковисцидозом в Северо-Кавказском федеральном округе. // *Российский педиатрический журнал*. - 2017. - №2.- С. 20-25.
38. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Аак О.В., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Степаненко Т.С., Орлов А.В., Клишко Н.Н. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных муковисцидозом в Северо-западном регионе. Клинические случаи и обзор литературы. // *Проблемы медицинской микологии*. - 2015. - Том 17, № 4. – С. 25-28.
39. Красовский С. А., Черняк А. В., Амелина Е. Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–86.

40. Полшведкина О.Б., Косинова Е.И., Никишина Е.И., Вялых Е.К., Кононенко Н.И. Анализ распространенности муковисцидоза в Курской области за период 2007–2015 гг. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017. № 5 (254). Выпуск 37. С 81-86.
41. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации. М.: 2011.124с.
42. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). Пульмонология 2016; 28 (4): 421-435.
43. Künzi L., Easter M., Hirsch M.J., et al. Cystic Fibrosis Lung Disease in the Aging Population. // Front Pharmacol. – 2021.- Vol.15, №12. – P. 6014-6038.
44. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 201, №10. – P. 1193-1208.
45. Cabrini G., Rimessi A., Borgatti M., et al. Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis. Front Immunol. – 2020. – Vol. 4, №11. – P. 1438.
46. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского». 2016. Т. 95, №4, 131-136.
47. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в пролонгированном 15-летнем наблюдении (2000 – 2015 гг.). // Медицинский совет. – 2016. - №15. – С. 44-49.
48. Malhotra S., Hayes D. Jr., Wozniak D.J. Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: the Host-Microbe Interface. // Clin. Microbiol. Rev. – 2019. – Vol. 32, №3. – P. 138-148.
49. Ibberson C.B., Whiteley M. The Staphylococcus aureus Transcriptome during Cystic Fibrosis Lung Infection. // mBio. – 2019. – Vol.10, №6. – P. 2774-2781.
50. Hirschhausen N., Block D., Bianconi I., et al. Extended Staphylococcus aureus persistence in cystic fibrosis is associated with bacterial adaptation. // Int. J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 303, №8. – P. 685-692.

51. Bernardy E.E., Petit R.A., Raghuram V., et al. Genotypic and Phenotypic Diversity of *Staphylococcus aureus* Isolates from Cystic Fibrosis Patient Lung Infections and Their Interactions with *Pseudomonas aeruginosa*. // *mBio*. – 2020. – Vol. 11, №3. – P. 1735-1742.
52. Алексеева Г.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Идентификация бактерий комплекса *Burkholderia ceracia complex* с помощью ПЦР. В кн.: Учебно-методическое пособие для врачей-бактериологов «Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее применение в бактериологии». А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, ред. М., 2006; раздел 2.7: С. 117-126.
53. Schwab U., Abdullah L.H., Perlmutter O.S., et al. Localization of *Burkholderia ceracia complex* bacteria in cystic fibrosis lungs and interactions with *Pseudomonas aeruginosa* in hypoxic mucus. // *Infect Immun*. – 2014. – Vol. 82, №11. – P. 4729-4745.
54. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia ceracia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. // *Молекулярная генетика*. – 2013. - №2. С. 22-30.
55. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., и др. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2016. - Т.95, №4. С. 187-197
56. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., и др. Персистенция *Burkholderia ceracia complex* у больных муковисцидозом. // *ЖМЭИ*. – 2012. - №4. – С. 93-98.
57. Whelan F.J., Heirali A.A., Rossi L. et al. Longitudinal sampling of the lung microbiota in individuals with cystic fibrosis. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, №3. – P. 2801-2811.
58. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia ceracia complex*, выделенных от больных муковисцидозом. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 24-31.
59. Edwards B.D., Greysen-Wong J., Somayaji R., et al. Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. // *J. Clin. Microbiol*. – 2017. – Vol. 55, №7. – P. 2074-2085.
60. Price E.P., Soler Arango V., Kidd T.J., et al. Duplex real-time PCR assay for the simultaneous detection of *Achromobacter xylosoxidans* and *Achromobacter* spp. // *Microb. Genom*. – 2020. – Vol. 6, №7. – P. 406-411.

61. Degiacomi G., Sammartino J.C., Chiarelli L.R., et al. *Mycobacterium abscessus*, an Emerging and Worrisome Pathogen among Cystic Fibrosis Patients. // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, №23. P. 5868.
62. Doyle R.M., Rubio M., Dixon G., et al. Cross-transmission is Not the Source of New *Mycobacterium abscessus* Infections in a Multicenter Cohort of Cystic Fibrosis Patients. // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 70, №9. – P. 1855-1864.
63. Muhlebach M.S., Heltshe S.L., Popowitch E.B., et al. Multicenter Observational Study on Factors and Outcomes Associated with Various Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Types in Children with Cystic Fibrosis. // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. Vol. 12, №6. – P. 864-871.
64. Oates G.R., Harris W.T., Rowe S.M., et al. Area Deprivation as a Risk Factor for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Pediatric Cystic Fibrosis. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2019. – Vol. 38, №11. – P. 285-289.
65. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2015 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2015.
66. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2019 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2020.
67. ECFSPR Annual Report 2018. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J., 2020. 175 p.
68. Burgel P-R., Bellis G., Olesen H.V., Viviani L., Zolin A., Blasi F. et al. On behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe 2015. Future trends in Cystic Fibrosis demography in 34 European countries. European Respiratory Journal. - 2015. – Vol.46, №1. – P. 133-141.
69. Муковисцидоз в России (20 лет Российскому центру муковисцидоза). По материалам X Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых» 1-2 июня 2011. Ярославль. 124 с.
70. Регистр больных муковисцидозом. 2011 год. Пульмонология. – 2014. – Приложение. 43 с.
71. Петрова Н. В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М. 2009. 48 с.

72. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., и др. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней // Медицинская генетика. - 2007. - Т. 6, №2. - С. 29-37.
73. Корытина Г.Ф., Викторова Т.В., Байкова Г.В., Хуснутдинова Э.К. Анализ спектра мутаций и полиморфных локусов гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в Башкортостане // Генетика. — 2002. — Т. 38, №9. — С. 1270—1275.
74. Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Васильева Т.А., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Новоселова О.Г., Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Гинтер Е.К., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup). // Педиатрия. – 2017. – Т.96, №6. С. 64–72.
75. Симакова Т.С., Брагин А.Г., Глушкова М.А., и др. Опыт применения таргетного секвенирования для молекулярной диагностики муковисцидоза. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017.- №5.- С. 51-55.
76. Степанова А.А., Красовский С.А., Поляков А.В. Информативность поиска 19 частых мутаций в гене CFTR у российских больных муковисцидозом и расчетная частота заболевания в Российской популяции. // Генетика. – 2015. – Т. 52, №2. – С. 231-241.
77. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. // Front. Pharmacol. – 2016. - №7. – P. 275.
78. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. // Acta Paediatr. – 2020. – Vol. 109, №5. – P. 893– 899.
79. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Ашерова И.К., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Молекулярные основы создания новых лекарственных средств при муковисцидозе. Медицинская генетика. 2013, 12(138):3-13.
80. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза. // Врач. – 2016. - №2. - С. 77-81.
81. Cooney A.L., McCray P.B., Sinn P.L. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. // Genes (Basel). – 2018. – Vol.9, №11. - P.:538.
82. Keown K., Brown R., Doherty D.F., et al. Airway Inflammation and Host Responses in the Era of CFTR Modulators. // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 6379-6387.

83. Красовский С. А., Амелина Е. Л., Черняк А. В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Тер. архив. 2012; 3: 54–58.
84. Camus L., Briaud P., Vandenesch F., et al. How Bacterial Adaptation to Cystic Fibrosis Environment Shapes Interactions Between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. // Front Microbiol. – 2021. – Vol. 3, №12. – P. 1778-1784.
85. Limoli D.H., Whitfield G.B., Kitao T., et al. *Pseudomonas aeruginosa* Alginate Overproduction Promotes Coexistence with *Staphylococcus aureus* in a Model of Cystic Fibrosis Respiratory Infection. // mBio. – 2017. – Vol. 8, №2. – P. 186-197.
86. Lange J., Heidenreich K., Higelin K., et al. *Staphylococcus aureus* Pathogenicity in Cystic Fibrosis Patients-Results from an Observational Prospective Multicenter Study Concerning Virulence Genes, Phylogeny, and Gene Plasticity. // Toxins (Basel). – 2020 – Vol. 12, №5. - P. 279-285.
87. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol. 28, №3. – P. 603-661.
88. Kahl B.C., Becker K., Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. // Clin Microbiol Rev. – 2016. - Vol 29, №2. – P. 401-427.
89. Pallett R., Leslie L.J., Lambert P.A., et al. Anaerobiosis influences virulence properties of *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis isolates and the interaction with *Staphylococcus aureus*. // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, №1. – P. 6748-6759.
90. Turner N.A., Sharma-Kuinkel B.K., Maskarinec S.A., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. // Nat. Rev. Microbiol. – 2019. – Vol. 17, №4. P. 203-218.
91. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – Vol. 31, №4. – P. 120-144.
92. Treffon J., Fotiadis S.A., van Alen S., et al. The Virulence Potential of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Cultured from the Airways of Cystic Fibrosis Patients. // Toxins (Basel). – 2020. – Vol. 12, №6. – P. 360-380.

93. Bai Z., Chen M., Lin Q., et al. Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* From Methicillin-Sensitive *Staphylococcus Aureus* and Molecular Characterization in Quanzhou, China. // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 21, №9. – P. 9681-9699.
94. Yuan W., Liu J., Zhan Y., et al. Molecular typing revealed the emergence of *pvl*-positive sequence type 22 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Urumqi, Northwestern China. // *Infect. Drug Resist.* – 2019. – Vol. 20, №12. – P. 1719-1728.
95. Chen Y.J., Liu K.L., Chen C.J., et al Comparative Molecular Characteristics of Community-Associated and Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates From Adult Patients in Northern Taiwan. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol.49, №4. – P. 1961-1973.
96. Chen Y.J., Chen P.A., Chen C.J., et al. Molecular characteristics and clinical features of pediatric methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in a medical center in northern Taiwan. // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 402-435.
97. Changchien C.H., Chen S.W., Chen Y.Y., et al. Antibiotic susceptibility and genomic variations in *Staphylococcus aureus* associated with Skin and Soft Tissue Infection (SSTI) disease groups. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 10, №6. – P. 276-285.
98. Wyllie D., Paul J., Crook D. Waves of trouble: MRSA strain dynamics and assessment of the impact of infection control. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, №12. – P.2685-2688.
99. Shariati A., Dadashi M., Moghadam M.T., et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 2689-2695.
100. Varela M.C., Roch M., Taglialegna A., et al. Carbapenems drive the collateral resistance to ceftaroline in cystic fibrosis patients with MRSA. // *Commun. Biol.* – 2020. – Vol.3, №1. – P. 599-630.
101. Friberg C., Haaber J.K., Vestergaard M., et al. Human antimicrobial peptide, LL-37, induces non-inheritable reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*.// *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, №1. P.1321-1328.
102. Conceição T., Aires-de-Sousa M., Füzi M., et al. Replacement of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Hungary over time: a 10-year surveillance study. // *Clin Microbiol Infect.* – 2007. – Vol. 13, №10. – P. 971-979.

103. Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Сокурова А.М., и др. Устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* зоонозного происхождения - новая угроза здоровью населения. // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, №4. С. 122-133.
104. Ellington M.J., Hope R., Livermore D.M., et al. Decline of EMRSA-16 amongst methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemias in the UK between 2001 and 2007. // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65, №3. – P. 446-448.
105. Hsu L.Y., Harris S.R., Chlebowicz M.A., et al. Evolutionary dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* within a healthcare system. // Genome Biol. – 2015. – Vol. 23, №16. – P. 81-88.
106. Tattevin P., Diep B.A., Jula M., et al. Long-term follow-up of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* molecular epidemiology after emergence of clone USA300 in San Francisco jail populations. // J Clin Microbiol. – 2008. – Vol. 46, №12. – P. 4056-4057.
107. Glaser P., Martins-Simões P., Villain A., et al. Demography and Intercontinental Spread of the USA300 Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Lineage. // mBio. – 2016. – Vol. 7, №1. – P. 2183-2215.
108. Rouard C., Garnier F., Leraut J., et al. Emergence and Within-Host Genetic Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Resistant to Linezolid in a Cystic Fibrosis Patient. // Antimicrob Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62, №12. – P. 720-718.
109. Yu D., Stach L.M., Newland J.G. Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children With Cystic Fibrosis. J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. – 2015. – Vol. 4, №4. – P. 163-165.
110. Melter O., Urbásková P., Jakubů V., et al. Emergence of EMRSA-15 clone in hospitals throughout the Czech Republic. // Euro Surveill. – 2006. – Vol. 11, №8. – P.803-815.
111. Narra H.P., Ochman H. Of what use is sex to bacteria? // Curr. Biol. – 2006. – Vol.16, №7. – P.705-710.
112. Bruen T.C., Philippe H., Bryant D. A simple and robust statistical test for detecting the presence of recombination. // Genetics. – 2006. – Vol. 172, №4. – P. 2665-2681.
113. Castillo-Ramírez S., Corander J., Marttinen P., et al. Phylogeographic variation in recombination rates within a global clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // Genome Biol. – 2012. – Vol. 13, №12. P. 1245-1256.

114. Robinson D.A., Enright M.C. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol.47, №12. – P. 3926-3934.
115. Enright M.C., Robinson D.A., Randle G., et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99, №11. – P. 7687-7692.
116. Basic-Hammer N., Vogel V., Basset P., et al. Impact of recombination on genetic variability within *Staphylococcus aureus* clonal complexes. // *Infect. Genet. Evol.* – 2010. – Vol. 10, №7. – P.1117-1123.
117. Хохлова О.Е. Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза. Дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.03. Красноярск, 2018. 415 с.
118. Wan T.W., Khokhlova O. E., Iwao Y et al. Complete circular genome sequence of successful ST8/SCCMECIV community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (OC8) in Russia: one-megabase genomic inversion, IS256's spread, and evolution of Russia ST8-IV // *PloS One.* - 2016. - Vol. 11, № 10. - P. 1-23.
119. Yamamoto T., Takano T., Higuchi W. et al. Comparative genomics and drug resistance of a geographic variant of ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged in Russia // *Plos One.* - 2012. - Vol. 7, № 1. - P. 1-13.
120. Tsuji B.T., Rybak M.J., Cheung C.M., et al. Community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 58, №7. – P. 41–47.
121. Nichol K.A., Adam H.J., Hussain Z., et al. Comparison of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada: results of the CANWARD 2007-2009 study. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011. Vol. 69, №6. – P.320–325.
122. Deurenberg R.H., Vink C., Kalenic S., et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2007. - №13. – P. 222–235.
123. Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E., Leptidis J., et al. MRSA in Africa: filling the global map of antimicrobial resistance. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 12, №5. – P 1089-1096.

124. Coombs G.W., Pearson J.C., O'Brien F.G., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones, Western Australia. // Emerg. Infect. Dis. - 2007. - №12. – P. 241–247.
125. Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48. – P. 707–710.
126. Fey P.D., Said-Salim B., Rupp M.E., et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2003. - Vol. 47, №6. P.196–203.
127. Udo E.E., Pearman J.W., Grubb W.B. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. // J. Hosp. Infect. – 1994. – Vol. 26. – P. 157–165.
128. Auerswald C., Carleton H., Pan E., et al. Homeless youth at increased risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization. // Annu. Meet. Infect. Dis. Soc. Am. – 2007. – Vol. 11. – P. 1145-1167.
129. Harbarth S., Francois P., Shrenzel J., et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. // Emerg. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 11. – P. 962–965.
130. Linde H., Wagenlehner F., Strommenger B., et al. Healthcare-associated outbreaks and community-acquired infections due to MRSA carrying the Panton-Valentine leucocidin gene in southeastern Germany. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 24, №7. – P. 419–422.
131. Orendi J.M., Coetzee N., Ellington M.J., et al. Community and nosocomial transmission of Panton-Valentine leucocidin-positive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for healthcare. // J. Hosp. Infect. – 2010. – Vol. 75, №5. – P. 258–264.
132. Patrozou E., Reid K., Jefferson J., et al. A cluster of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospital security guards. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2009. – Vol. 30, №1. – P. 386–388.
133. Alvarez C.A., Yomayusa N., Leal A.L., et al. Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. // Am. J. Infect. Control – 2010. – Vol. 38, №2. – P. 315–318.

134. Huang H., Flynn N.M., King J.H., et al. Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California. // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, №2. – P. 2423–2427.
135. Graber C.J., Wong M.K., Carleton H.A., et al. Intermediate vancomycin susceptibility in a community-associated MRSA clone. // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13, №5. – P. 491–493.
136. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what do we need to know? // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, №7. – P. 17-25.
137. DeLeo F.R., Otto M., Kreiswirth B.N., et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // Lancet. – 2007. – Vol. 375. – P. 1557–1568.
138. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. // Clin. Microbiol. Rev. - 2018. – Vol.31, №4. – P. 120-128.
139. de Boer E., Zwartkruis-Nahuis J.T., Wit B., et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. // Int. J. Food Microbiol. – 2009. – Vol. 134, №1. – P. 52–56.
140. van Loo I.H., Diederik B.M., Savelkoul P.H., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat products, the Netherlands. // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13, №2. – P. 1753–1755.
141. Pu S., Han F., Ge B. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats. // Appl Environ Microbiol. - 2009. – Vol. 75, №5. – P. 265–267.
142. Kluytmans J.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food products: cause for concern or cause for complacency? // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 11–15.
143. Lee Y.C., Chen P.Y., Wang J.T., et al. Prevalence of fosfomycin resistance and gene mutations in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2020. – Vol. 9, №1. – P. 135-139.
144. Benito D., Lozano C., Rezusta A., et al. Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital: is livestock-contact

- a risk factor in infections caused by MRSA CC398? // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 304, №2. – P. 1226–1232.
145. Deiters C., Gunnewig V., Friedrich A.W., et al. Are cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated? // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2015. – Vol. 305, №1. – P. 110–113.
146. Lekkerkerk W.S., van Wamel W.J., Snijders S.V., et al. What is the origin of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 isolates from humans without livestock contact? An epidemiological and genetic analysis. // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53, №6. – P.1836–1841.
147. Abdeen E.E., Mousa W.S., Abdelsalam S.Y., et al. Prevalence and Characterization of Coagulase Positive *Staphylococci* from Food Products and Human Specimens in Egypt. // *Antibiotics (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, №1. – P. 75.
148. Mousa W.S., Abdeen E., Hussein H., et al. Prevalence and multiplex PCR for enterotoxin genes of *Staphylococcus aureus* isolates from subclinical mastitis and Kareish cheese. // *J. Anc. Dis. Prev. Remedies*. – 2017. – Vol. 5. – P. 1145-1152.
149. Paterson G.K., Morgan F.J.E., Harrison E.M., et al. Prevalence and properties of mecc methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (mrsa) in bovine bulk tank milk in great britain. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69, №2. – P. 598–602.
150. Abdeen E.E., Mousa W.S., Abdel Salam S.Y., et al. Antibiogram and phylogenetic diversity of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* strains from milk products and public health implications. // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 27. – P. 1968–1974.
151. Dallal M.M.S., Khoramizadeh M.R., Amiri S.A et al. Coagulase gene polymorphism of *Staphylococcus aureus* isolates: A study on dairy food products and other foods in Tehran, Iran. // *Food Sci. Hum. Wellness*. – 2016. – Vol. 5, №2. – P. 186–190.
152. van Cleef B.A.G.L., Monnet D.L., Voss A., et al. Livestock-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus in humans, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. - №7. – P. 502–505.
153. Price L.B., Stegger M., Hasman H., et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. // *mBio*. – 2013. – Vol. 13, №6. – P. 1368-1389.

154. Bhargava K., Wang X., Donabedian S., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in retail meat, Detroit, Michigan, USA. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1135–1137.
155. Jans C., Merz A., Johler S., et al. East and west African milk products are reservoirs for human and livestock-associated *Staphylococcus aureus*. // *Food Microbiol.* – 2017. – Vol. 65, №1. – P. 64–73.
156. Goyal M., Javerliat F., Palmieri M., et al. Genomic Evolution of *Staphylococcus aureus* During Artificial and Natural Colonization of the Human Nose. // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 5, №10. – P. 1525-1536.
157. Antonello R.M., Principe L., Maraolo A.E., et al. Fosfomycin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from In Vitro and In Vivo Studies. // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, №8. – P. 500-514.
158. Mohammed K.A.S., Abdulkareem Z.H., Alzaalan A.R., et al. *Spa* typing of *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Specimens from Outpatients in Iraq. // *Pol. J. Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, №1. – P. 79-85.
159. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. // *JAMA* – 2013. – Vol. 310, №20. – P. 2191–2194.
160. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. // *J. Cyst.Fibros.* – 2014. – Vol. 13, №1. – P. 23–42.
161. Hoo Z.H., Edenborough F.P., Curley R., et al. Understanding *Pseudomonas* status among adults with cystic fibrosis: a real-world comparison of the Leeds criteria against clinicians' decision. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37, №4. – P. 735-743.
162. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – Vol. 1, № 2. – P. 51–75.
163. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. // *Eur.Respir. J.* – 1993. – Vol. 6, №16. – P. 5–40.
164. Петрова Н.В, Кондратьева Е.И, Красовский С.А. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел генетика муковисцидоза. // *Медицинская генетика.* – 2016. - №11. С. 68–74.

165. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2014. - №2. С. 35-39.
166. Mason W.J., Blevins J.S., Beenken K., et al. Multiplex PCR Protocol for the Diagnosis of Staphylococcal Infection. // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, №9. – P. 3332-3338.
167. Prunier A.L., Malbruny B., Laurans M., et al. High Rate of Macrolide Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains from Patients with Cystic Fibrosis Reveals High Proportions of Hypermutable Strains. // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 187. – P. 1709–1716.
168. Protocol for PCR amplification of *mecA*, *mecC* (*mecA_{LGA251}*), *spa* and PVL, recommended by the EURL-AR, 2stVersion, 2012. <https://www.eurl-ar.eu/protocols.aspx>.
169. Omar N.Y., Ali H.A., Harfoush R.A., et al. Molecular Typing of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates on the Basis of Protein A and Coagulase Gene Polymorphisms. // Int. J. Microbiol. – 2014. – Vol. 13, №4. – P. 1265-1273.
170. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. Welcome Open Res. – 2018. – Vol. 3. – P. 124.
171. Zhang K., McClure J.A., Elsayed S, et al. Novel Multiplex PCR Assay for Characterization and Concomitant Subtyping of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, №10. – P. 5026-5033.
172. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. // Экология человека. – 2008. - №5. С. 57-60.
173. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems and application of Simpson's index diversity. J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26, №11. – P. 2465-2466.
174. Амелина Е.Л. Муковисцидоз взрослых: (тактика амбулаторного ведения, выживаемость и качество жизни): Автореф. дисс. . канд. мед. наук. - М., 2000, -21 с.
175. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе

совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013. 48 с.

176. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Орлова А.А., Чернуха М.Ю., Лунин В.Г., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 11: 53-58.

177. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. // ЖМЭИ. – 2010. - №1. С. 15-20.

178. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., и др. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе. // Педиатр. – 2016. – Т. 7, №1. - С. 80-97.

179. Caverly L.J., Zhao J., LiPuma J.J. Cystic fibrosis lung microbiome: opportunities to reconsider management of airway infection. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. - Vol. 40. – P. 31-38.

180. Korgaonkar A., Trivedi U., Rumbaugh K.P., et al. Community surveillance enhances *Pseudomonas aeruginosa* virulence during polymicrobial infection. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, №3. – P. 1059-1064.

181. Quinn R.A., Whiteson K., Lim Y.W., et al. Ecological networking of cystic fibrosis lung infections. // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2016. – Vol. 2, №4. – P 1389-1395.

182. Bacci G., Mengoni A., Fiscarelli E., et al. A Different Microbiome Gene Repertoire in the Airways of Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, №8. – P. 1654.

183. Doring G., Flume P., Heijerman H. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. // *J Cyst Fibros.* – 2012. – Vol. 11, №4. –P. 461–479.

184. Giliigan P.H. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. // *Clin. Lab. Med.* - 2014. – Vol. 34. – P. 197–217.

185. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. // *Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 145, №1. - P: 19–34.

186. Huang Y.J., Lipuma J.J. The Microbiome in Cystic Fibrosis. // Clin. Chest Med. – 2016. – Vol. 37, №1. – P. 59-67.
187. Lopes S.P., Azevedo N.F., Pereira M.O. Microbiome in cystic fibrosis: Shaping polymicrobial interactions for advances in antibiotic therapy. // Crit. Rev. Microbiol. – 2015. – Vol. 41, №3. – P. 353-365.
188. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. // Клин.Микробиол. Антимикроб. Химотер. – 2005. – Т. 7, №3. – С. 271-285.
189. Filkins L.M., Graber J.A., Olson D.G., et al. Coculture of Staphylococcus aureus with Pseudomonas aeruginosa Drives S. aureus towards Fermentative Metabolism and Reduced Viability in a Cystic Fibrosis Model. // J Bacteriol. – 2015. – Vol. 197, №14. – P. 2252-2264.
190. Lam J.C., Somayaji R., Surette M.G., et al. Reduction in Pseudomonas aeruginosa sputum density during a cystic fibrosis pulmonary exacerbation does not predict clinical response. // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15, №1. – P. 145.
191. Rogers G.B., Shaw D., Marsh R.L., et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. // Thorax. – 2015. – Vol. 70, №1. – P. 74-81.
192. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «антимикробная терапия». // Педиатрия. – 2014. - Том 93, №4. – С. 107-123.
193. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2018 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
194. Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in Pseudomonas aeruginosa: components, mechanisms and clinical significance. Curr Top Med Chem 1:59–71.
195. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус (2-е издание). Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018, 356 с. Режим доступа:<https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019bezrentgenogramm.pdf>

196. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Barben J., Flume P.A., et al. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018;17:153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
197. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR), Annual Report 2018. European Cystic Fibrosis Society; Karup, Denmark: 2020. pp. 1–149. Режим доступа: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ataglance_2018_final.pdf
198. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Cystic Fibrosis Foundation; Bethesda, MD, USA: 2020. pp. 1–85. 2019, Annual Data Report. Режим доступа: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
199. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G., Messori B., Carnovale V., Cimino G., Cipolli M. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Mar 22;10(3):338. doi: 10.3390/antibiotics10030338.
200. Morton R., Doe S., Banya W., et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study/ *Jornal Cystic Fibrosis Vol 16 Suppl 1 (2017) S 55*.
201. Laguna T.A., Wagner B.D., Williams C.B., et al. Airway Microbiota in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Clinically Well Infants with Cystic Fibrosis. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, №12. – P. 1787-1795.
202. Frayman K.B., Armstrong D.S., Carzino R., et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. // *Thorax*. – 2017. – Vol.23, №1. – P. 2567-2578.
203. Dasenbrook E.C., Merlo C.A., Diener-West M., et al. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. // *Am J. Respir. Crit. Care Med*. – 2008. – Vol. 178, №8. – P. 814-821.
204. Parkins M.D., Sibley C.D., Surette M.G. The *Streptococcus milleri* group an unrecognized cause of disease in cystic fibrosis: a case series and literature review. // *Pediatr. Pulmonol*. – 2008. – Vol. 43. – P. 490–497.

205. Pernet E., Guillemot L., Burgel P.R., et al. *Pseudomonas aeruginosa* eradicates *Staphylococcus aureus* by manipulating the host immunity. // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 5105.
206. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* – 2011. – Vol. 30. – P. 973–980.
207. Magni A., Trancassmi M., Varesi P. *Achromobacter xylosoxidans* genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features [corrected] of cystic fibrosis patients. // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1035–1039.
208. Ridderberg W., Wang M., Nørskov-Lauritsen N. Multilocus sequence analysis of isolates of *Achromobacter* from patients with cystic fibrosis reveals infecting species other than *Achromobacter xylosoxidans*. // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50. – P. 2688–2694.
209. Stietz M.S., Lopez C., Osifo O., et al. Evaluation of the electron transfer flavoprotein as an antibacterial target in *Burkholderia cenocepacia*. *Can J. Microbiol.* – 2017. – Vol. 63, №10. – P. 857-863.
210. Qvist T., Pressler X., Thomsen V.O. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc* 2013; 45: 342–345.
211. Leung J.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34. P. 124–134.
212. Parize P., Billaud S., Bienvenu A.L. Impact of *Scedosporium apiospermum* complex seroprevalence in patients with cystic fibrosis. // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13. – P. 667–673.
213. Esther C.R., Esserman D.A., Gilligan R. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. // *J. Cyst. Fibros.* – 2010. №9. – P. 117–123.
214. Zobell J.T., Epps K.L., Young D.C., et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, №6. –P. 552-559.
215. Hector A., Kirn T., Ralhan A., et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15. – P. 340–349.

216. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2017. 300 p.
217. Pittman J.E., Wylie K.M., Akers K., et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis. Association of Antibiotics, Airway Microbiome, and Inflammation in Infants with Cystic Fibrosis. // *Ann Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, №10. – P. 1548-1555.
218. Mariem B.J., Ito T., Zhang M., et al. Molecular characterization of methicillin-resistant Panton-valentine leukocidin positive *staphylococcus aureus* clones disseminating in Tunisian hospitals and in the community. // *BMC Microbiol.* – 2013. – Vol. 13, №2. – P. 1458-1464.
219. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. // *Пульмонология.* – 2013. - № 2. С. 27-32.
220. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., и др. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. *Медицинская генетика.* - 2013. - №11. С. 24 – 29.
221. Jentsch, T.J., Maritzen T., Zdebik A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 2039-2046.
222. Kogan, I., M. Ramjeesingh, C. Li et al. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux // *The EMBO J.* – 2003. – V. 22, No. 9. – P. 1981-1989.
223. Иващенко, Т.Э., В.С. Баранов Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза // *Спб.: Интермедика.* – 2002. – 256 с.
224. Гуськова, А.А., Скоблов М.Ю., Баранова А.В. Жизнь и смерть белка CFTR // *Медицинская генетика.* – 2007. – Т. 6. - № 2 (56). – С. 3-9.
225. De Voeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. // *Acta Paediatr.* – 2020. –Vol. 109. – P. 893– 899.
226. Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л., и др. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами *Burkholderia ceracia complex* М.В. // *Практическая пульмонология.* – 2018. - № 1. - С 60-64.
227. Шерман В. Д., Одинаева Н. Д., Черняк А. В. И др. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия гианеб и 7%

- гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. // *Siberian Medical Review*. – 2019. - №2. – P. 102-106.
228. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И., и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 28, №3 С. 296-306.
229. Arıkan K., Karadag-Oncel E., Ayçan E., et al. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal samples of sixth year medical students during their pediatric services practices. // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2021. – Vol. 20, №1. – P. 25-37.
230. Estepa V., Rojo-Bezares B., Torres C., et al. Faecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in healthy humans: antimicrobial susceptibility and global genetic lineages. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014 Jul;89(1):15-9. doi: 10.1111/1574-6941.12301. PMID: 25121169.
231. Шабалова Л.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В., и др. Опыт применения колистиметата натрия (Колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. // *Педиатрия*. – 2016. – Т.95, №6. – С. 85–88.
232. Gibson R.L., Retsch-Bogart G.Z., Oermann C. Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation in patients with cystic fibrosis. // *Pediatr Pulmonol*. – 2006. – Vol. 41. – P. 656–665.
233. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. // *J. Cyst. Fibros*. – 2013. – Vol. 12. – P. 130–140.
234. Heirali A.A., Workentine M.L., Acosta N., et al. The effects of inhaled aztreonam on the cystic fibrosis lung microbiome. // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 51, №1. – P. 1345-1356.
235. Leshem E., Maayan-Metzger A., Rahav G. et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* from mothers to newborns. // *Pediatr Infect Dis J*. – 2012. – Vol. 31, №4. – P. 360-363.
236. Bosch A.A., Levin E., van Houten M.A., et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. // *EBioMedicine*. – 2016. - №9. – P. 336–345.

237. Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. // Пульмонология. – 2017. – Vol. 27, №1. – P. 81–86.
238. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L., et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. // *J. Cyst. Fibros.* – 2019. – Vol. 18, №1. – P. 78-85.
239. Sakr A., Brégeon F., Mège J.L., et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9, №1. – P. 2419-2435.
240. Hotterbeekx A., Kumar-Singh S., Goossens H., et al. In vivo and In vitro Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2017. - №7. – P. 106-114.
241. Hoffman L.R., Déziel E., D'Argenio D.A., et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, №52. – P. 19890–19895.
242. Sanders D.B., Bittner R.C., Rosenfeld M., et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, №5. – P. 627-632.
243. Kahl B.C., Becker K., Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of *Staphylococcal* Small Colony Variants in Persistent Infections. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 29, №2. – P. 401–427.
244. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. М., 2015: 162. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/>
245. Романов А.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. Молекулярная эпидемиология штаммов *Staphylococcus aureus* в детских стационарах России. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2012. – Т. 14, №3. С. 201–208.
246. Романов А.В., Чернов Е.А., Эйдельштейн М.В. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных золотистых стафилококков в стационарах различных регионов России. // *Молекулярная медицина.* – 2013. - №4. – С. 55–64.

247. Iwao Y., Ishii R., Tomita Y., et al. The emerging ST8 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone in the community in Japan: associated infections, genetic diversity, and comparative genomics. // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – Vol. 18, №2. – P. 228–240.
248. Jung J., Song E.H., Park S.Y., et al. Emergence of Panton-Valentine leucocidin-positive ST8- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA300 clone) in Korea causing healthcare-associated and hospital-acquired bacteraemia. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 35, №8. – P. 1323–1329.
249. Feil E.J., Nickerson E.K., Chantratita N., et al. Rapid Detection of the Pandemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clone ST 239, a Dominant Strain in Asian Hospitals. // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, №4. – P. 1520-1522.
250. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. // *Clin Microbiol Rev.* – 1997. – Vol. 10, №3. – P. 505-510.
251. Isobe H., Takano T., Nishiyama A., et al. Evolution and virulence of PantonValentine leukocidin-positive ST30 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the past 30 years in Japan. // *Biomed. Res.* – 2012. – Vol. 33, №2. – P. 97–109.

Приложение 1, Таблица 1. Молекулярная характеристика *HA-MRSA* в мире [138]

Страна/регион	Стандартное наименование	Общее наименование	PFGE	MLST	<i>spa</i> type	SCC <i>mec</i> type	<i>agr</i> type	PVL
США/Канада	ST5-MRSA II	USA100	USA100/CMRSA2	ST5	t002/t242/t311	II	2	–
	ST45-MRSA II	USA600	USA600/CMRSA1	ST45		II	1/4	–
	ST36-MRSA II	USA200	USA200/CMRSA4,8,9	ST36	t018	II	3	–
	ST8-MRSA II			ST8	t064/t068	II	1	
	ST241-MRSA II			ST241	t037/t138	II	1	–
	ST239-MRSA III		PFGE тип В	ST239	t037/t138	III	1	
Мексика/Южная Америка	ST5-MRSA I	Кордоба/Чилийский клон	PFGE тип С	ST5	t002/t003	I	2	–
	ST239-MRSA III	Бразильский клон	PFGE тип В	ST239	t037	III	1	–
	ST5-MRSA II	Нью Йорк/Японский клон	USA100/CMRSA2	ST5	t002/t003/t311	II	2	
Европа	ST36-MRSA II	EMRSA-16	USA200/CMRSA4,8,9	ST36	t018	II	3	
	ST5-MRSA I	EMRSA-3	PFGE тип С	ST5	t002/t003	I	2	–
	ST239-MRSA III	EMRSA-1,4,11, Венский/Бразильский/Венгерский клон	PFGE тип В	ST239	t037/t138	III	1	
	ST247-MRSA I/II	EMRSA-5,7 Иберийский клон	PFGE тип А	ST247	t051/t052	I/II	1	–
	ST241-MRSA III	Клон Великобритания-Финляндия		ST241	t037/t138	III	1	–
	ST8-MRSA II			ST8	t064/t068	II	1	
	ST105-			ST1		II	2	

	MRSA II			05				
	ST228-MRSA I			ST228		I	2	
	ST5-MRSA II	Нью Йорк/Японский клон	USA100/CMRSA2	ST5	t002/t003/t311	II	2	
	ST239-MRSA III variant	Португальский клон	PFGE тип B	ST239		III вариант	1	
	ST225-MRSA II			ST225		II		
Африка	ST239-MRSA III	Бразильский/Венгерский клон	PFGE тип B	ST239	t037	III/II I	1	
	ST241-MRSA III			ST241		III	1	
	ST250-MRSA I			ST250	t194/t292	I	1/4	
	ST5-MRSA I		PFGE тип C	ST5	t002/t003	I	2	–
	ST36-MRSA II		USA200/CMRSA4,8,9	ST36	t018	II	3	
	ST5-MRSA III		USA100/CMRSA2	ST5		III	2	
	ST247-MRSA I			ST247	t051/t052	I	1	–
	ST1819-MRSA I			ST1819		I	1	–
Средняя Азия	ST239-MRSA III		PFGE тип B	ST239	t037/t030	III	1	–
Азия	ST239-MRSA III		PFGE тип B	ST239	t030/t037	III/II IA	1	–
	ST241-MRSA III			ST241		III/II IA	1	–
	ST5-MRSA II	Нью Йорк/Японский клон	USA100	ST5	t002/t003/t242	II	2	
	ST254-MRSA I			ST254		I	1	
	ST30-MRSA I			ST30	t019/t318	I	3	
	ST2590-			ST2	t002	II	2	–

	MRSA II			590				
Австралия /Новая Зеландия	ST239-MRSA III		PFGE тип B	ST239	t030/t037	III	1	-

Приложение 1, Таблица 2. Молекулярная характеристика CA-MRSA в мире [138]

Страна/регион	Стандартное наименование	Общее наименование	PFGE	MLST	spa type	SCCmec type	agr type	PVL
США/Канада	ST8-MRSA IV	USA300	USA300/C MRSA10	ST8	t622/t008/t121/t451/t024/t064/t068	IV	1	+
	ST1-MRSA IV	USA400	USA400	ST1	t128/t127/t125/t1178/t273	IV	3	+
	ST5-MRSA IV	Педиатрический клон	USA800	ST5	t002/t311/t003	IV/IVa	2	
	ST22-MRSA IV	EMRSA-15	PFGE тип B	ST22	t022/t032/t223	IV	1/2	-/+
Мексика/Южная Америка	ST8-MRSA IV	USA 300 LA вариант	PFGE тип B	ST8	t622/t008/t451/t121/t024	IV	1	+
	ST5-MRSA IV	Педиатрический клон	USA800	ST5	t002/t311/t003	IV/IVa	2	
	ST30-MRSA IVc	Азиатско-Тихоокеанский клон	PFGE тип N	ST30	t019/t318	IVc	3	
	ST1-MRSA IV			ST1	t128/t127/t125/t1178/t273	IV	3	+
Европа	ST80-MRSA IV	Европейский клон	PFGE тип G2	ST80	t044/t359	IV	2/3	+
	ST22-MRSA IV	EMRSA-15	PFGE тип B	ST22	t022/t032/t223	IV	1/2	-/+
	ST1-MRSA IV	USA400	USA400	ST1	t128/t127/t125/t1178/t273	IV	3	+
	ST30-MRSA IV	Азиатско-Тихоокеанский клон	PFGE тип N	ST30	t019/t318	IV	3	

		нский клон						
	ST59- MRSA V		PFGE тип A	ST5 9	t437	V	1	
	ST5- MRSA IV	Педиатри ческий клон	USA800	ST5	t002/t311/t003	IV	2	+
	ST8- MRSA IV	USA300	USA300	ST8	t622/t008/t121/t451/t 024/t064/t068	IV	1	
	ST377- MRSA V			ST3 77	t355	V	1	+
	ST88- MRSA IV	Африкан ский клон	PFGE тип J	ST8 8	t168/t186/t729	IV	3	+
	ST93- MRSA IV	Квинслен дский клон	PFGE тип E	ST9 3	t202	IV	3	+
	ST772- MRSA V			ST7 72	t345	V	2	+
	ST45- MRSA IV/V		PFGE тип E	ST4 5	t004/t026/t040	IV/V	1	
Африка	ST88- MRSA IV	Африкан ский клон	PFGE тип J	ST8 8	t168/t186/t729	IV	3	+
	ST80- MRSA IV	Европейс кий клон	PFGE тип G2	ST8 0	t044/t359	IV	2/ 3	+
	ST30- MRSA IV	Азиатско - Тихоокеа нский клон	PFGE тип N	ST3 0	t019/t318	IV	3	+
	ST121- MRSA V			ST1 21	t314/t159	V	4	+
	ST152- MRSA V			ST1 52	t355	V	1	+
	ST15- MRSA IV			ST1 5	t084/t085	IV	2	+
	ST8- MRSA IV	USA300	USA300	ST8	t622/t008/t121/t024/t 451/t064/t068	IV	1	+
	ST72- MRSA			ST7 2	t537/t324/t664	V	1	+

	V							
	ST789-MRSA IV		PFGE тип 1B	ST789		IV		+
	ST2021-MRSA V			ST2021		V		+
	ST612-MRSA IV			ST612		IV	1	+
Средняя Азия	ST80-MRSA IV	Европейский клон	PFGE тип G2	ST80	t044/t359	IV	2/3	+
	ST22-MRSA IVa		PFGE тип B	ST22	t022/t032/t223	IVa/V	1/2	-
	ST30-MRSA IV	Азиатско - Тихоокеанский клон	PFGE тип N	ST30	t019/t318	IV	3	+
Азия	ST59-MRSA IV/V		HKU 200	ST59	t437	IV/V/V _T	1	+/-
	ST338-MRSA V _T			ST338		V _T	1	+
	ST910-MRSA IVa			ST910	t318	IVa		+
	ST1-MRSA IV		PFGE тип 1I	ST1		IV	3	+/-
	ST89-MRSA IV		PFGE тип 1B	ST89		IV	3	-
	ST8-MRSA IV	CA-MRSA/J	USA300	ST8	t622/t008/t121/t024/t451	IV/IVa	1	+/-
	ST91-MRSA IV		PFGE тип 3B	ST91	t416/t604	IV	3	-
	ST30-MRSA IV	Азиатско - Тихоокеанский клон	HKU 100	ST30	t019/t318	IV/IVa/IVc	3	+
	ST5-MRSA IV	Нью Йорк/Японский клон	PFGE тип I	ST5	t002/t003/t311	IV	2	-

	ST72-MRSA IVa		USA700	ST72	t324/t664/t537	IVa	1	-
	ST88-MRSA IV		PFGE тип J	ST88	t690	IV	3	
	ST80-MRSA IV		PFGE тип G2	ST80	t044/t359	IV	2/3	-
	ST834-MRSA IV			ST834		IV	1	-
	ST121-MRSA V			ST121	t314/t159	V	4	+
	ST22-MRSA IV		PFGE тип B	ST22	t022, t032/t223	IV	1/2	+
	ST772-MRSA V			ST772	t345	V	2	+
Австралия/Новая Зеландия	ST93-MRSA IV	Квинслендский клон	PFGE тип E	ST93	t202	IV	3	+
	ST30-MRSA IV	Азиатско-Тихоокеанский клон	PFGE тип N	ST30	t019/t318	IV	3	+
	ST8-MRSA IV	USA300	USA300	ST8	t622/t008	IV	1	+
	ST1-MRSA IV	WA-MRSA-1	PFGE тип II	ST1	t128/t127/t125/t1178/t273	IV	3	-
	ST5-MRSA IV		PFGE тип I	ST5	t002/t003	IV	2	-
	ST45-MRSA IV			ST45	t004/t026/t040	IV	1	
	ST78-MRSA IV			ST78	t186/t690/t786/t1598/t3205	IV	3	-
	ST22-MRSA IV		PFGE тип B	ST22	t022, t032/t223	IV	1/2	+

Приложение 1, Таблица 3. Молекулярная характеристика *LA-MRSA* в мире [138]

Страна/ регион	Стандартное наименование	PFGE	MLST	<i>spa</i> type	SCC <i>mec</i> type	<i>agr</i> type	P V L
США/Канада	ST398-MRSA V	NT ^a	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	V	1	-
	ST5-MRSA IV	PFG E type I	ST5	t002/t003/t311	IV	2	-
Европа	ST398-MRSA V	NT	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	III/IV/V/VII	1	
	ST9		ST9	t100/t411/t899/t4358		2	
	ST97-MRSA V		ST97	t1234	V/IV	1	
	ST1379-MRSA V		ST1379	t3992	V	1	
	ST1-MRSA IV	US A400	ST1	t128/t127/t125/t1178	IV	3	
	ST130-MRSA XI		ST130	t373	XI		
Африка	ST398-MRSA IV	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV			+
Азия	ST9-MRSA		ST9	t100/t411/t899/t4358	III/IV/V/NT	2	
	ST398-MRSA V	US A400	ST398	t571/t011/t034/t1197/t1250/t1451/t1456/t2510	IV	1	