

Хроническая синегнойная инфекция у пациентов детского возраста с муковисцидозом.

Чиркун Е.Е., старший преподаватель 2-й кафедры детских болезней УО «БГМУ»
Бобровничай В.И., доцент 2-й кафедры детских болезней УО «БГМУ», к.м.н.

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), кодирующем синтез белка-активатора анионного канала, расположенного в апикальной части эпителиальных клеток дыхательных путей, кишечника, потовых желез, поджелудочной железы и некоторых других органов. Неблагоприятные исходы заболевания чаще всего связаны с тяжестью поражения бронхо-легочной системы [1].

Необходим постоянный мониторинг флоры, выделяемой у пациентов с МВ из дыхательных путей для своевременного радикального лечения. Наиболее часто выявляемыми патогенами являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (далее – *Ps. aeruginosa*) [2]. При выявлении *Staphylococcus aureus* при отсутствии клинических проявлений и массивного роста выбирается выжидательная тактика и ранняя антибактериальная терапия не показана. Однако при выявлении *Ps. aeruginosa* показано агрессивное антибактериальное лечение вне зависимости от наличия клинических проявлений для предотвращения образования альгинатной защитной биопленки и хронизации инфекции [3].

Распространенность *Ps. aeruginosa* среди детей с МВ в Республике Беларусь по данным литературы заметно снизилась за последние несколько лет, отчасти благодаря эффективным мерам по искоренению ранней инфекции. По данным Республиканского центра детской пульмонологии и муковисцидоза распространенность хронического инфицирования *Ps. aeruginosa* снизилась с 30,90% в 2016 году до 23% в 2023 году среди всех наблюдаемых пациентов (рис.1) [4]. Распространенность хронического инфицирования *Ps. aeruginosa* в Европейском регионе по данным Европейского общества муковисцидоза (ECFS) в 2022 году (рис.2) значительно варьируется [5].

среды образцов свободно отделяемой мокроты или глубокого мазка со слизистой ротоглотки (при отсутствии мокроты). Для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод. Все исследования проведены в 2024 году на базе вирусобактериологической лаборатории УЗ «ГДИКБ». Критерием определения хронического инфицирования бронхолегочной системы *Ps. aeruginosa* явилось обнаружение микроорганизма более, чем в 50% образцов мокроты или мазков из зева в течение предшествующих 12 месяцев.

Результаты. Распределение по возрасту в группе исследования составило: период раннего детства (1-2 года) – 3 (8,3%), дошкольный период (3-6 лет) – 5 (13,9%), младший школьный (7-11 (д); 7-12 (м) лет) – 10 (27,8%), старший школьный (12-18 (д); 13-18 (м) лет) – 18 (50,0%). Медиана возраста равна 11,5 лет ($\sigma = 5,03$).

Соотношение по полу составило м : д = 1:1,4.

Было исследовано 76 образцов материала, 44,7% (34 образца) из них – мокрота, 55,3% (42 образца) – глубокий мазок со слизистой ротоглотки.

Высев *Ps. aeruginosa* из образцов, представленных для исследования в 2024 году наблюдался у 13 пациентов (36,0%) из исследуемой группы.

По результатам анализа анамнестических данных было установлено, что у 8 (22,2%) пациентов уже выставлен микробиологический диагноз: хроническая синегнойная инфекция. У 5 (13,9%) пациентов результаты исследования образцов материала были расценены как острая синегнойная инфекция, начата соответствующая антибактериальная терапия, проведен контроль эффективности эрадикации и в 100% контрольных исследований получены отрицательные результаты.

Распределение по возрасту пациентов исследуемой группы с высевом синегнойной инфекции представлено в таблице 1.

Возрастной период	Острая синегнойная инфекция, абс	Хроническая синегнойная инфекция, абс
период раннего детства (1-2 года)		
дошкольный период (3-6 лет)		
младший школьный (7-11 (д); 7-12 (м) лет)	4	1
старший школьный (12-18 (д); 13-18 (м) лет)	1	7

Таблица 1 Возрастной состав пациентов исследуемой группы с высевом синегнойной инфекции.

Медиана возраста острого инфицирования синегнойной палочкой в исследуемой группе составила 8 лет ($\sigma = 3,78$). Медиана возраста выставления диагноза хронической синегнойной инфекции в исследуемой группе составила 12 лет ($\sigma = 3,46$).

От пациентов с хронической синегнойной инфекцией было изолировано 22 штамма *Ps. aeruginosa*, от пациентов с острой синегнойной инфекцией было изолировано 12 штаммов *Ps. aeruginosa*. Устойчивость *Ps. aeruginosa* к антибактериальным препаратам представлена в таблице 2.

Наибольшая устойчивость синегнойной палочки к антибиотикам отмечается в группе пациентов с хронической инфекцией, при этом 68,2% выделенных штаммов устойчивы к имипенему и 31,8% устойчивы к меропенему. Из выделенных штаммов *Ps. aeruginosa* в группе пациентов с хронической инфекцией 4 штамма имели мукоидный тип.

Антибактериальный препарат, к которому определена устойчивость in vitro	Группа с хронической инфекцией, абс (%)	Группа с острой инфекцией, абс (%)
	n=22	n=12
тобрамицин	3 (13,6)	
цефепим	6 (27,3)	
амикацин	4 (18,2)	
имипенем	15 (68,2)	2 (16,7)
доксциклин	5 (22,7)	4 (18,2)
левофлоксацин	3 (13,6)	
ципрофлоксацин	4 (18,2)	
меропенем	7 (31,8)	

Таблица 2 Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов *Ps. aeruginosa*, выделенной у детей с муковисцидозом.

Выводы. Хроническая синегнойная инфекция встречается у детей с МВ преимущественно в старшем школьном возрастном периоде (12 ± 3,46 лет). Благодаря своевременной антибактериальной терапии при выявлении острой синегнойной инфекции у пациентов с МВ в большинстве случаев удается добиться эрадикации возбудителя и предотвратить образование мукоидных форм и хронизации инфекции. Наиболее часто первичное инфицирование *Ps. aeruginosa* происходит в младшем школьном возрасте, исходя из чего нужно особенно тщательно и регулярно осуществлять мониторинг флоры дыхательных путей у этой группы пациентов. Штаммы *Ps. aeruginosa*, полученные от пациентов с хронической синегнойной инфекцией обладают резистентностью ко многим антибактериальным препаратам, что усложняет подбор эффективной терапии. Особенно высокую резистентность они продемонстрировали к группе карбапенемов, что следует учитывать при обосновании эмпирической терапии, так как меропенем и имипенем являются препаратами выбора при лечении инфекции *Ps. aeruginosa* у пациентов с МВ.

Литература

- Eschenhagen P, Schwarz C. Patienten mit zystischer Fibrose werden erwachsen : Therapeutische Hoffnungen und Enttäuschungen [Patients with cystic fibrosis become adults : Treatment hopes and disappointments]. Internist (Berl). 2019 Jan;60(1):98-108. German. doi: 10.1007/s00108-018-0536-9. PMID: 30627755.
- Rumpf C, Lange J, Schwartbeck B, Kahl BC. Staphylococcus aureus and Cystic Fibrosis-A Close Relationship. What Can We Learn from Sequencing Studies? Pathogens. 2021 Sep 13;10(9):1177. doi: 10.3390/pathogens10091177. PMID: 34578208; PMCID: PMC8466686.
- Клинические протоколы (Постановление МЗ РБ №204 от 18.12.2023) «Диагностика и лечение муковисцидоза (детское и взрослое население)»
- Чиркун, Е. Е. Некоторые клинико-генетические характеристики пациентов с муковисцидозом в Республике Беларусь / Е. Е. Чиркун, В. И. Бобровничай // Воен. медицина. – 2024. – № 2(71). – С. 18–21. DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.2.18>.
- ECFS Annual Report 2022, Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J et al, 2024 <https://www.ecfs.eu/>

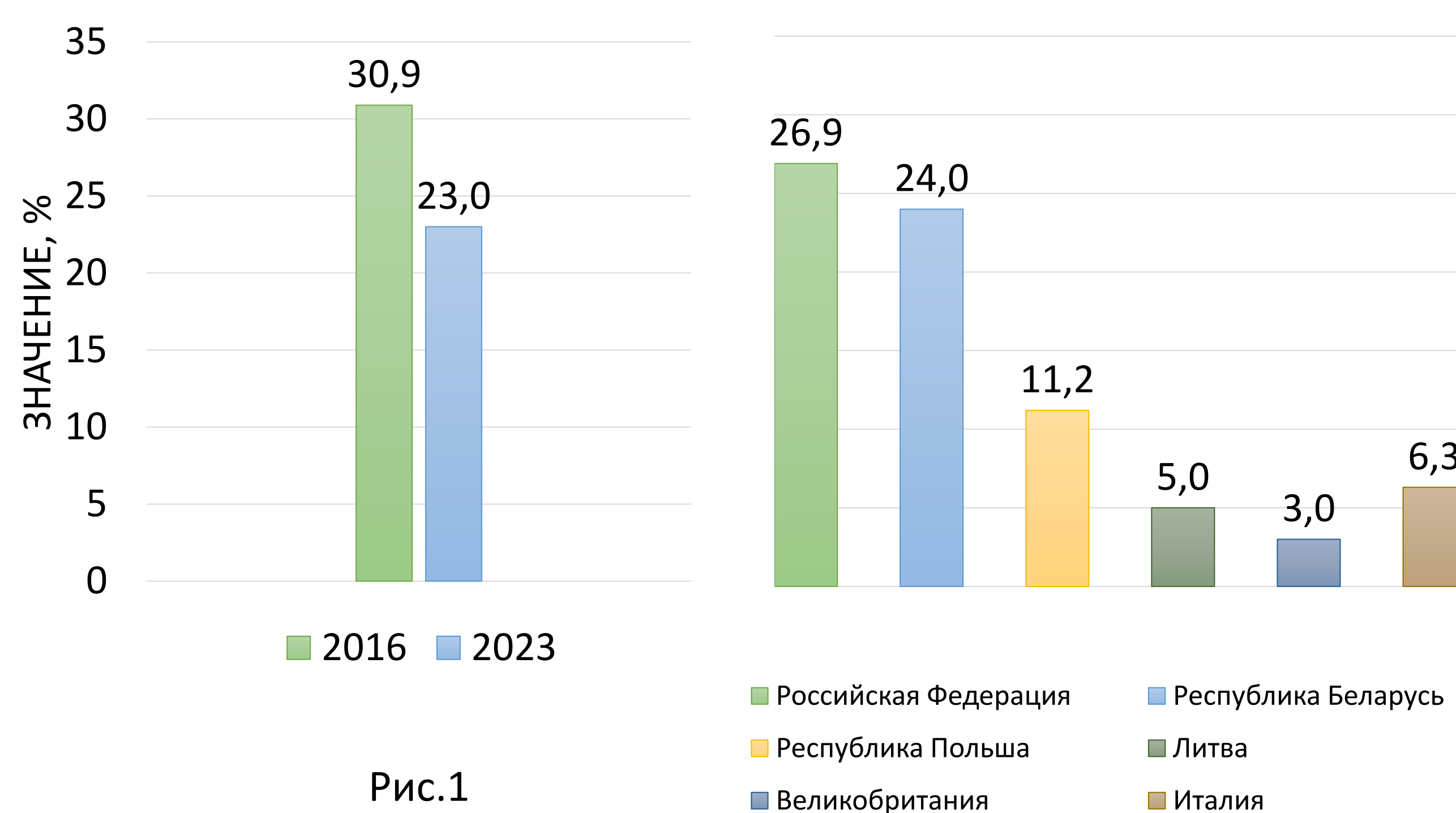


Рис.1 Распространенность хронического инфицирования *Ps. aeruginosa* среди детей с муковисцидозом в 2016 и 2023 гг.

Рис.2 Распространенность хронического инфицирования *Ps. aeruginosa* среди детей в Европейском регионе (данные 2022 года).

Материалы и методы исследования. В группу исследования включены 36 пациентов детского возраста с установленным диагнозом «муковисцидоз» в соответствии с диагностическими критериями ECFS в возрасте от 0 до 18 лет, проживающие в различных регионах Республики Беларусь.

Для обнаружения видовой принадлежности микроорганизмов, полученных из дыхательных путей пациентов, использовался культуральный метод исследования с посевом на неселективные и селективные питательные