

УДК: 616.2-008.87-003.218-008.817-056.7-053.2(477.54)

**В.А. Клименко<sup>1</sup>, Е.А. Яновская<sup>1</sup>, Е.В. Пасичник<sup>2</sup>**

## Микробиоценоз респираторного тракта детей с муковисцидозом в Харьковском регионе

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
<sup>2</sup>КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Харьков, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):24-26; doi 10.15574/SP.2016.78.24

**Цель:** изучение клинко-параклинических особенностей детей с муковисцидозом (МВ), в том числе микробиоценоза респираторного тракта, в Харьковском регионе; определение корреляции микробиологического статуса больных МВ с тяжестью течения заболевания.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 30 детей с МВ. Им проведены клинические, параклинические (бактериологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов, рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография легких) исследования.

**Результаты.** Выявлено, что тяжесть состояния больных МВ ассоциирована с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и *V. ceracia*. В Харьковском регионе из патогномичных респираторных возбудителей МВ ни у одного больного не выявлено *M. tuberculosis* и *non-tuberculous mycobacteria*, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не определяется статус инфицирования *P. aeruginosa*, что свидетельствует о неудовлетворительной лабораторной диагностике.

**Выводы.** Для улучшения качества медицинской помощи детям с МВ и аргументированного назначения антибактериальной терапии необходимо совершенствование лабораторной диагностики по выявлению респираторных патогенов и их чувствительности.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, микрофлора.

### Введение

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным летальным наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием. Предположительная распространенность МВ в Украине составляет один случай на 2300 новорожденных. Средняя продолжительность жизни в мире больных МВ — 38 лет; в Украине — не известна, но возраст старшего члена Харьковской ассоциации МВ составляет 35 лет [1–3].

Муковисцидоз развивается при мутации гена, кодирующего муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR) и расположенного в 7-й хромосоме человека. В респираторной системе дефект CFTR приводит к высокой вязкости бронхиального секрета, снижению мукоцилиарного клиренса и развитию хронической бронхолегочной инфекции с первых месяцев жизни ребенка. Поражение респираторного тракта при МВ и является основной причиной смерти [4–6,8].

Ведущей микробной флорой респираторного тракта при МВ является в начальном периоде *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), в последующем — *Haemophilus influenza* (*H. influenza*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), *Nontuberculous mycobacteria*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Alcaligenes xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*), *Aspergillus sp.* и др. Клиническая картина, прогноз МВ в значительной степени определяются составом микрофлоры респираторного тракта. Так, в экспериментах на мышах было показано, что смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и *B. cepacia*, вызывает усиление вирулентных свойств возбудителей, и в течение суток наблюдается гибель всех животных. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P. aeruginosa* и *B. cepacia* свидетельствует о возможности взаимного использования компонентов регуляторной системы «Quorum sensing» близкородственными бактериями. Существуют данные, что более 80% клинических штаммов *B. cepacia* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде, что способ-

ствует устойчивости бактерий к эрадикации фагоцитами и элиминации при лечении антибиотиками. В каждой стране и каждом регионе данные микробной флоры и резистентности у детей с МВ разнятся, что связано с различиями в генотипе МВ в популяции, в алгоритмах антибактериальной терапии, в доступности препаратов, в экономическом состоянии, национальными особенностями [4,5,7,9,10].

### Задачи исследования:

1. Изучить клинко-параклинические особенности детей с МВ (в том числе микробиоценоз респираторного тракта) в Харьковском регионе.
2. Определить корреляции микробиологического статуса больных МВ с тяжестью течения заболевания.

### Материал и методы исследования

В пульмонологическом отделении КУОЗ «ОДКБ № 1» наблюдается 30 детей с МВ. В 2014 году прошли комплексное обследование в стационаре 23 ребенка с МВ — 12 мальчиков и 11 девочек. Проведены клинические, параклинические (бактериологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов, рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография легких) исследования. При статистическом анализе параклинических данных (бактериологические исследования, томография) для повышения информативности исследования анализировались результаты, полученные не только при обследовании в КУОЗ «ОДКБ №1», но и данные выписок в течение пяти лет из других клиник г. Харькова. Хроническая колонизация *P. aeruginosa* устанавливалась при двукратном определении возбудителя в бактериологических посевах мокроты в течение шести месяцев.

Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере с использованием прикладных программ Excell, Statgraphics-5. Исследование проведено в соответствии с основными этическими и морально-правовыми требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), руководств ICH GCP (2008), GLP (2002) и национальных регламентирующих документов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Пренатально диагноз МВ установлен у 2 (8,7±5,9)% детей, в первый год жизни — у 12 (52,1±10,4)%, в дошкольном периоде — у 10 (43±10,1)%, в раннем школьном возрасте — у 1 (4)% ребенка.

К основным клиническим проявлениям МВ относились симптомы поражения бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта и нарушения питания. При патологии бронхолегочной системы выявлено: хронический кашель с отделением вязкой мокроты, обструкция дыхательных путей, рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, инфильтрация, пневмосклероз); полипы носа, патология гайморовых пазух; симптомы «часовых стекол и барабанных палочек».

Выделена группа больных с тяжелым течением МВ — 8 детей (4 мальчика и 4 девочки). В группе больных с тяжелым течением МВ пренатально основное заболевание выявлено у 1 (12,5±6,7)% ребенка, в возрасте до 1 года — у 7 (87,5±6,9)% детей. Определены основные клинические проявления заболевания в группе больных с тяжелым течением: хроническая панкреатическая недостаточность — у 8 (100%) детей, диффузный пневмофиброз — у 8 (100%), распространенные бронхоэктазы — у 6 (75±15)%, хронический обструктивный бронхит — у 5 (62,5±10)%, хроническая дыхательная недостаточность II ст. — у 6 (75±15)%, легочная гипертензия I ст. отмечалась у 5 (62,5±10)% детей. Установлены осложнения основного заболевания: цирроз печени, макронодулярная форма, портальная гипертензия (1 больной); аллергический бронхопультмональный аспергиллез (1 ребенок); распространенная подкожная эмфизема (1 ребенок).

Из 23 детей, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении КУОЗ ОДКБ №1 в 2014 году, при бактериологическом исследовании мокроты выделены следующие респираторные патогены, специфичные для МВ: *P. aeruginosa* — у 13 (56,5±10,3)% детей, в (80,9±8,1)% случаев наблюдается обильный рост колоний и в (19,1±8,1)% — умеренный; *S. aureus* — у 10 (43,4±10,3)% больных, *B. cepacia* — у (13±7)% пациентов, *S. maltophilia* — у 1 (4%), *Acinetobacter* — 1 (4%), *A. xylosoxidans* — 2 (8%), *Candida* — у 16 (70±9,5)%.

Более чем в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывалась не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, у большинства — более чем тремя видами микроорганизмов. Наиболее часто встречаемой ассоциацией являлось сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* у (22±8,6)% больных, а также *P. aeruginosa* + *B. cepacia* у (13±7)% паци-

Таблица

**Микробиологический статус респираторного тракта пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести муковисцидоза**

| Возбудитель                             | Тяжесть течения        |                               |
|---|------------------------|-------------------------------|
|   | тяжелое (n=8) абс. (%) | среднетяжелое (n=15) абс. (%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>           | 8 (100)*               | 4 (27±11,4)                   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa resistant</i> | 4 (50±17,7)*           | 0                             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 4 (50±17,7)            | 7 (47±12,9)                   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>     | 1 (13±11,9)            | 0                             |
| <i>Acinetobacter</i>                    | 1 (13±11,9)            | 0                             |
| <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>         | 2 (25±15,3)            | 0                             |
| <i>Burkholderia cepacia complex</i>     | 3 (37±17,1)*           | 0                             |

Примечание: \* — различия в частоте встречаемости возбудителей в группах достоверны (p<0,05).

ентов. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *S. maltophilia* (у 4% пациентов).

В группе тяжелых больных хроническая колонизация *P. aeruginosa* выявлена у 8 (100%) детей, из них у 4 (50±17,6)% детей совместно с *S. aureus*, *S. maltophilia* (1), *Acinetobacter* (1), *A. xylosoxidans* (2), *B. cepacia complex* — у 3 (37,5±17,1)%. Самый ранний возраст, в котором отмечена хроническая колонизация, — шесть месяцев.

Мы сравнили микробиологический статус пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести течения МВ (табл.). *P. aeruginosa* и *B. cepacia* достоверно чаще встречались в группе больных с тяжелым течением муковисцидоза. Определение данных инфекций в мокроте пациентов с МВ может быть прогностически неблагоприятным фактором тяжести течения заболевания. Мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* встречались в группе больных с тяжелым течением МВ в 50% случаев и достоверно чаще, чем в группе детей со среднетяжелым течением. *Candida* определялась у 16 (70%) детей.

Наши данные несколько отличаются от данных Московского центра МВ Н.И. Капранова, где *S. aureus* был выделен в 64,1% случаев, *P. aeruginosa* — у 64% больных, *B. cepacia* — у 48,9% больных. В Московском центре МВ *B. cepacia* высевалась достоверно чаще, что может быть связано с лучшей диагностикой данного патогена [4,5].

Сравнивая наши результаты с данными мировых центров МВ, следует отметить, что в Регистре США учитывается частота не только вышеупомянутых микроорганизмов, но и *H. influenza*, отдельно выделяются мультирезистентные штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В регистре Великобритании мониторируется высеивание из дыхательных путей грибов рода *Aspergillus fumigatus*. Во Французском регистре имеется информация о доле пациентов, выделяющих из дыхательных путей *M. tuberculosis*. В Израиле в 7,1% случаев высевают non-tuberculous micobacteria. По всей вероятности, возможности бактериологических лабораторий клиник Харьковского региона не позволяют достоверно идентифицировать данные патогены [4,5,9].

Кроме того, в Харьковском регионе не типированы мукоидные и немучкоидные штаммы синегнойной инфекции, не определяется такой патоген, как *Ralstonia picketi*, описанный при МВ, ни в одной лаборатории не определяются уровни антител к *P. aeruginosa*, что является необходимым для определения состояния инфицирования, периода/фазы болезни и подбора алгоритма антибактериальной терапии. Так, по данным Lee et al. (2003) выделяют четыре статуса пациента в зависимости от инфицирования *P. aeruginosa*:

1. Хроническая инфекция — при определении *P. aeruginosa* более чем в 50% посевах мокроты и наличии повышенного титра преципитирующих к ней антител.

2. Интермиттирующая инфекция — при определении *P. aeruginosa* в 50% исследований в течение года при нормальных титрах преципитирующих к ней антител.

3. Пациент без инфекции — когда у больного, инфицированного *P. aeruginosa*, за последние 12 месяцев не определяется возбудитель при бактериологическом исследовании мокроты.

4. Никогда не инфицированный — *P. aeruginosa* никогда не определялась в мокроте и отсутствие антител.

Наличие вышеперечисленных проблем с лабораторной диагностикой инфекции затрудняет работу врача-клинициста, является объективной предпосылкой для диагностических ошибок и неправильной тактики назна-

чения антибактериальной терапии при синегнойной инфекции у детей с МВ.

### Выводы

1. Тяжесть состояния больных МВ ассоциирована с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и *B. cepacia*.

2. В Харьковском регионе из патогномичных респираторных возбудителей МВ ни у одного больного не выявлено *M. tuberculosis* и non-tuberculous

micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не определяется статус инфицирования *P. aeruginosa*, что свидетельствует о неудовлетворительной лабораторной диагностике.

3. Для улучшения качества медицинской помощи детям с МВ и аргументированного назначения антибактериальной терапии необходимо совершенствование лабораторной диагностики по выявлению респираторных патогенов и их чувствительности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм посиндромной комплексной терапии при муковисцидозе у детей: современный подход / Ю. В. Горинова, О. И. Симонова, А. Ю. Томилова, Е. А. Рославцева // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — № 5. — С. 30—38.
2. Ивкина С. С. Муковисцидоз у детей / С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 4 (46). — С. 6—10.
3. Ільченко С. І. Сучасні проблеми діагностики та особливості клінічного перебігу муковісцидозу у хворих дітей міста Дніпропетровська / С. І. Ільченко, С. Г. Іванусь // Молодий вчений. — 2014. — № 6 (09) — С. 148—152.
4. Капанова Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капанова, Н. Ю. Каширская. — Москва : Медпрактика—М, 2014. — 672 с.
5. Капанова Н. И. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению муковисцидоза / Н. И. Капанова, Н. Ю. Каширская // Фарматека. — 2014. — № 3. — С. 38—43.
6. Мановицкая Н. В. Способ определения тяжести клинико-функционального состояния пациентов с муковисцидозом / Н. В. Мановицкая, О. Н. Харевич, Г. Л. Бородин // Медицинский журнал. — 2014. — № 1 (47). — С. 87—89.
7. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, Н. И. Капанов, М. Ю. Чернуха [и др.] // ЖМЭИ. — 2010. — № 1. — С. 15—20.
8. Elkins M. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis / M. Elkins, R. Dentice // Cochr. Database Syst. Rev. — 2012. — № 2: CD008816.
9. Initial Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates / Tramber-Stranders G. A., van der Ent C. K., Molin S. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18 (6). — P. 567—74.
10. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis / Rabin H. R., Butler S. M., Wohl M. E. B. [et al.] // Pediatr. Pulmonol. — 2004. — Vol. 37. — С. 400—406.

### Мікробіоценоз респіраторного тракту дітей із муковісцидозом у Харківському регіоні

**В.А. Клименко<sup>1</sup>, К.О. Яновська<sup>1</sup>, О.В. Пасичник<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків, Україна

**Мета:** вивчення клініко-параклінічних особливостей дітей з муковісцидозом (МВ), у тому числі мікробіоценозу респіраторного тракту, в Харківському регіоні; визначення кореляції мікробіологічного статусу хворих МВ з важкістю перебігу захворювання.

**Пацієнти і методи.** Під наглядом було 30 дітей з МВ. Їм проведені клінічні, параклінічні (бактеріологічне дослідження мокротиння і промивних вод бронхів, рентгенограма органів грудної клітки, комп'ютерна томографія легенів) дослідження.

**Результати.** Виявлено, що важкість стану хворих МВ асоційована з хронічною інфекцією *P. aeruginosa* і *B. cepacia*. У Харківському регіоні з патогномічних респіраторних збудників МВ у жодного хворого не виявлено *M. tuberculosis* і non-tuberculous micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не визначається статус інфікування *P. aeruginosa*, що свідчить про незадовільну лабораторну діагностику.

**Висновки.** Для покращення якості медичної допомоги дітям з МВ та аргументованого призначення антибактеріальної терапії необхідне удосконалення лабораторної діагностики з виявлення респіраторних патогенів та їх чутливості.

**Ключові слова:** муковісцидоз, діти, мікрофлора.

### Respiratory tract microbiocenosis in children with cystic fibrosis in Kharkiv region

**V.A. Klymenko<sup>1</sup>, Y.A. Yanovskaya<sup>1</sup>, Y.V. Pasichnik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>CHI «Regional Children's Clinical Hospital №1», Kharkiv, Ukraine

The work is devoted to the study of the clinical and paraclinical peculiarities in children with CF (including respiratory tract microbiocenosis) in Kharkiv region. Also it is about the correlation of microbiological status of CF patients with the disease morbidity.

Under the supervision were 30 children with cystic fibrosis. They conducted clinical, paraclinical (bacteriological examination of sputum and epithelial lining fluid, chest X-ray, CT scan of lungs) were performed.

Clinical and paraclinic (bacteriological examination of sputum and epithelial lining fluid, chest X-ray, CT scan of lungs) were performed.

During observations revealed that the condition severity of CF patients is associated with chronic *P. aeruginosa* infection, and *B. cepacia*. And also, that none of patients in Kharkiv region has determined any of pathognomonic respiratory causative microorganisms — *M. Tuberculosis* and non-tuberculous micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, condition of infecting by *P. Aeruginosa* is not identified, and this is the evidence of insufficient laboratory diagnostics.

**Key words:** cystic fibrosis, children, microflora.

### Сведения об авторах:

**Клименко Виктория Анатольевна** — д.мед.н, зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел. (057) 707-73-80, факс (057) 700-41-32.

**Яновская Екатерина Александровна** — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел. (057) 707-73-80, факс (057) 700-41-32.

**Пасичник Елена Валерьевна** — зав. пульмонологическим отделением КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1».

Статья поступила в редакцию 05.09.2016 г.