

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467

Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом

В.Р. Махмутова¹, Т.Е. Гембицкая², А.Г. Черменский², О.Н. Титова², Н.А. Кузубова²

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить частоту инфицирования и резистентность выделенного *Achromobacter xylosoxidans* к карбапенемам у взрослых пациентов с муковисцидозом (МВ).

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ результатов культуральных посевов и времяпролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF 685 образцов мокроты 58 взрослых пациентов с МВ за период в 5 лет (2016–2020 гг.). Для оценки чувствительности к имипенему и меропенему использовали метод градиентной диффузии в агар и дискодиффузионный метод.

Результаты исследования: частота инфицирования *A. xylosoxidans* взрослых пациентов с МВ в динамике за период с 2016 по 2020 г. при мониторинге единой выборки пациентов (n=24) для оценки частоты встречаемости данного патогена с увеличением возраста составила от 16,6% в 2016–2017 гг. с нарастанием до 37,5% в 2018–2019 гг. и с дальнейшим снижением до 20,8%, связанным с летальным исходом заболевания у 3 из 9 инфицированных пациентов. Не получено статистически значимой зависимости летального исхода от инфицирования *A. xylosoxidans*. При анализе всего пула больных (n=58) с 2016 по 2020 г. частота выделения *Pseudomonas aeruginosa* остается примерно одинаковой, варьируя от 63,3% до 46,5% и сохраняя численный перевес во всех периодах наблюдения, а инфицированность *A. xylosoxidans* находится в пределах от 13,7% до 39,3%. В 2016–2018 гг. чувствительны к карбапенемам были 50% изолятов, в 2018 г. — 53,8% изолятов, в 2019–2020 гг. активность выделенных изолятов снизилась до 37,5% и 30,7% соответственно.

Заключение: несмотря на динамику показателей и численность выборки, в динамике за 5 лет сохранялась общегрупповая пропорция видов микробиома с доминированием в первую очередь синегнойной инфекции и *A. xylosoxidans*. В нашем наблюдении активность карбапенемов в отношении *A. xylosoxidans* снизилась почти вдвое.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: муковисцидоз, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans*, *Pseudomonas aeruginosa*, летальность, антибиотикорезистентность, карбапенемы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и др. Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(7):462–467. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467.

Achromobacter xylosoxidans infection and resistance monitoring in adult cystic fibrosis patients

V.R. Makhmutova¹, T.E. Gembitskaya², A.G. Chermensky², O.N. Titova², N.A. Kuzubova²

¹Multidisciplinary City Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the infection rate and resistance of isolated *Achromobacter xylosoxidans* to carbapenems in adult cystic fibrosis patients (CF).
Patients and Methods: a retrospective analysis of the results of culture test and time-of-flight mass spectrometry MALDI-TOF was conducted: 685 sputum samples of 58 adult CF patients for a period of 5 years (2016–2020). To assess the sensitivity to imipenem and meropenem, the agar gradient diffusion and disk diffusion method were used.

Results: the incidence of infection with *A. xylosoxidans* in adult CF patients for the period from 2016 to 2020 when monitoring a single sample of patients (n=24) to evaluate the occurrence of this pathogen with increasing age ranged from 16.6% in 2016–2017, increasing to 37.5% in 2018–2019, and with a further reduction to 20.8% (associated with disease fatal outcome in 3 of the 9 infected patients). There was no statistically significant dependence of the fatal outcome on infection with *A. xylosoxidans*. When analyzing the entire pool of patients (n=58) from 2016 to 2020, the release frequency of *Pseudomonas aeruginosa* remains approximately the same, varying from 63.3% to 46.5% and maintaining a numerical advantage in all follow-up periods, while the *A. xylosoxidans* infection ranges from 13.7% to 39.3%. In 2016–2018, 50% of isolates were sensitive to carbapenems, in 2018 — 53.8% of isolates, in 2019–2020 — the activity of obtained isolates decreased to 37.5% and 30.7%, respectively.

Conclusion: despite the dynamics of indicators and the sample size, the dynamics over 5 years maintained a group-wide proportion of microbiome species dominated primarily by *Pseudomonas* infection and *A. xylosoxidans*. In our follow-up, the activity of carbapenems in relation to *A. xylosoxidans* has almost halved.

KEYWORDS: cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans*, *Pseudomonas aeruginosa*, lethality, antibiotic resistance, carbapenems.

FOR CITATION: Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G. et al. *Achromobacter xylosoxidans* infection and resistance monitoring in adult cystic fibrosis patients. Russian Medical Inquiry. 2021;5(7):462–467 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — это частое моногенное заболевание, обусловленное мутациями гена *CFTR* (*МВТР*). МВ характеризуется мультисистемной патологией, при которой микрофлора дыхательных путей является главной причиной развития осложнений и летальности. Микрофлора, вызывающая воспалительный процесс в легких при МВ, уникальна и практически не встречается при других заболеваниях [1]. Профиль микробиома также является важным фактором прогрессирования патологического процесса.

За последние 20 лет эпидемиология бактерий, участвующих в острых инфекциях при МВ, становится все более сложной. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* были и остаются достаточно распространенными возбудителями инфекционного воспаления нижних дыхательных путей пациентов с МВ. Вместе с тем новые опасные патогены, такие как *Burkholderia cepacia complex* (ВСС), *Achromobacter xylosoxidans*, грибы рода *Aspergillus spp.*, приобретают все большее значение в последние годы [2].

Часть возбудителей — это условно-патогенные микроорганизмы, которые приобрели наибольшую актуальность в последние 10 лет, именно к этой группе относятся *A. xylosoxidans* и ВСС. Их появление требует соблюдения мер профилактики не только в медицинских учреждениях, но и в амбулаторных условиях. Заражение ВСС, *A. xylosoxidans*, *P. aeruginosa* и метициллин-резистентным золотистым стафилококком (*Methicillin Resistant S. aureus*, *MRSA*) происходит преимущественно воздушно-капельным путем, источником при этом являются другие больные МВ. Возможна также передача возбудителя между пациентами через загрязненные при кашле руки. Пациенты, выделяющие бактерии ВСС, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*, могут также обсеменять ими больничные помещения и оборудование для респираторной терапии.

Первое упоминание о выделении *Achromobacter spp.* у пациента с МВ относится к 1985 г. [3]. Представители рода *Achromobacter* — грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, способные вызывать оппортунистические инфекции (оксидазо- и каталазоположительные) и, что наиболее важно, обладающие природной устойчивостью ко многим антибиотикам.

До 2011 г., когда начал действовать проект ежегодного регистра МВ, в Российской Федерации не контролировались структура и динамика распространения респираторной микрофлоры. Меры профилактики были недостаточными и не предупреждали перекрестного инфицирования больных МВ такими бактериями, как ВСС и *Achromobacter spp.*, о чем свидетельствовали многочисленные вспышки заболевания у пациентов в различных стационарах на территории Российской Федерации. Эпидемиологический контроль за неферментирующей грамотрицательной флорой позволил зафиксировать внутрибольничные вспышки инфекции, вызванные данными микроорганизмами. Важно отметить в контексте диагностирования хронической инфекции дыхательных путей, что у пациентов с МВ очень часто *A. xylosoxidans* ложно диагностируют как ВСС из-за фенотипического сходства при культивировании на 5% кровяном агаре и роста на селективном для ВСС агаре [4]. Для подтверждения принадлежности бактерии к роду *Achromobacter* необходимо использовать тест-системы MALDI-TOFF. Ме-

тодика масс-спектрометрического анализа для проведения MALDI-TOFF прямого белкового профилирования неспорообразующих микроорганизмов имеет решающее значение. Значимость корректной микробиологической диагностики при МВ в регионах Российской Федерации отдельно отмечено и в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [5].

В отличие от терапии синегнойной инфекции, пока не разработано эффективных, с высокой степенью доказательности схем антибактериальной терапии для других неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. Для Российской Федерации, в отличие от других стран, характерна высокая частота данной инфекции, что обуславливает актуальность и необходимость организации идентификации ВСС и *A. xylosoxidans* и мониторинга их антибиотикорезистентности [6].

Обращает на себя внимание рост высева *Achromobacter spp.* у пациентов после пересадки легких [7], а также увеличение случаев инфицирования в последние годы у пациентов с бронхоэктатической болезнью и болезнью Картагенера [8, 9]. Антибиотикотерапия не всегда приводит к эрадикации бактерий, в связи с чем формируется хроническая инфекция легких, обусловленная персистенцией мультирезистентных клонов бактерий, и больные МВ, являясь источником таких бактерий, находятся в группе риска по тяжелому течению заболевания, а также представляют опасность для контактных лиц. Таким образом, мониторинг локальной эпидемиологической ситуации и изучение динамики чувствительности современных патогенных микроорганизмов при МВ являются критически важными.

Цель исследования — оценить частоту инфицирования и резистентность выделенного *A. xylosoxidans* к карбапенемам у взрослых пациентов с МВ за период в 5 лет (2016–2020 гг.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ микробиологических образцов, полученных от 58 пациентов старше 18 лет (32 (55,2%) мужчины и 26 (44,8%) женщины; средний возраст — 27,21 года; диапазон 18–62 года), проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, с установленным диагнозом МВ согласно стандартным критериям Европейского общества муковисцидоза, регулярно посещающих центр МВ в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2».

Образцы мокроты были собраны в период с января 2016 г. по декабрь 2020 г. Диагноз МВ был поставлен на основе стандартных методов (результаты теста на хлориды пота выше 60 ммоль/л с пилокарпином и две соответствующие мутации трансмембранного регулятора гена МВ). Частота микробиологического исследования образцов мокроты у пациентов с МВ составляла 1 раз в 3 мес. Исследовалась свободно отделяемая мокрота как оптимальный биоматериал для микробиологического исследования респираторных инфекций [10]. Сбор и транспортировка образцов биоматериала проводились согласно методическим указаниям [11].

Основным методом диагностики хронической респираторной инфекции являлся культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные и хромогенные питательные среды (рекомендуемые питательные среды для основных этиологически значимых микроорганизмов респираторных инфекций при МВ [12]). Грамотрицательные бактерии, выявление которых могло

вызывать трудности (*A. xylosoxidans*, ВСС), были идентифицированы методами молекулярной идентификации (временнoлетная масс-спектрометрия MALDI-TOF MS) согласно рекомендациям [13]. Определение чувствительности микроорганизмов, выделенных от пациентов с МВ, к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [14]. Для оценки чувствительности к имипенему и меропенему использовали метод градиентной диффузии в агар и дискодиффузионный метод.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 for Windows 7.0 от 30.11.2018. Статистическое распределение в группах отличалось от нормального во всех группах сравнения, расчет межгруппового сравнения проводился с помощью критерия Манна – Уитни. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период исследования с января 2016 г. по декабрь 2020 г. от 58 взрослых пациентов с МВ в возрасте от 18 до 61 года (медиана возраста — 27 лет (20; 33;)) было получено в общей сложности 685 проб мокроты.

На рисунке 1 приведено графическое изображение динамики респираторной флоры за период наблюдения 5 лет у единой группы пациентов ($n=24$) в возрасте 19–29 лет. Проводимый в течение 5 лет учет динамики микрофлоры показал закономерную ведущую роль хронической синегнойной инфекции *P. aeruginosa*, которая была выявлена у 50,0–54,1% пациентов. Синегнойная инфекция считается хронической, если *P. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты в течение 1 года. Высев считается интермиттирующим, если в течение предшествующего года возбудитель обнаруживался менее чем в 50% образцов мокроты. При анализе интермиттирующего высева синегнойной инфекции наблюдалось постепенное снижение выявляемости с 16,6% до 8,3%, что является характерной динамикой для взрослых пациентов с МВ. Как показано на рисунке 1, с 2018 г. отмечен тревожный экспоненциальный рост *A. xylosoxidans* более чем в 2 раза — от 4 (16,6%) до 9 (37,5%) пациентов в данной выборке, а также сохранение аналогичной высокой доли возбудителя в общей структуре в последующем 2019 г. Не выявлено значимой разницы ($p > 0,05$) по возрасту пациентов в группах с хронической синегнойной инфекцией и *Achromobacter spp.*, медиана возраста составила 26 и 28 лет соответственно.

В отношении *Burkholderia spp.* наблюдался меньший рост встречаемости возбудителя, максимально составивший до 16,6% в общей доле, в то время как показатель MRSA был одинаков на протяжении всего времени наблюдения, возбудитель стабильно высевался у 2 пациентов с частотой 8,3% за все 5 лет наблюдения.

Следует отметить симметричное снижение количества пациентов к концу периода наблюдения в группах больных, инфицированных синегнойной инфекцией и *Achromobacter spp.*, что мы объясняем смертью пациентов именно в этих двух микробиологических группах: 3 больных из группы *Achromobacter spp.* умерли в 2020 г., так же как и 1 пациент из группы хронической синегнойной инфекции. Все погибли от прогрессирования основного за-

болевания. В контексте обсуждения смертельных исходов в период пандемии COVID-19 в 2020 г. необходимо уточнить, что клиническая картина у 4 умерших пациентов была характерна для тяжелого обострения МВ, вызванного тяжелой бактериальной инфекцией, и не соответствовала клинико-рентгенологическим признакам коронавирусной инфекции COVID-19. Также все 4 пациента проходили неоднократное лабораторное исследование назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 в период обострения, приведшего к летальному исходу, и результаты тестов были отрицательными во всех случаях. Таким образом, самая высокая летальность наблюдалась в группе больных с *Achromobacter spp.* — 12,5% к пятому году наблюдения, в группе хронической синегнойной инфекции она была меньше, чем в первой, и составила 4,1% к пятому году наблюдения.

На рисунке 2 представлена видовая структура респираторной микрофлоры всех 58 взрослых пациентов с МВ, наблюдавшихся в центре СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» за период 2016–2020 гг., с учетом ежегодного роста количества пациентов за период 2016–2020 гг.) перешли из детской сети, часть — поступили на учет в центр при первичном выявлении заболевания во взрослом возрасте (в 2018 г. 1 пациент в возрасте 35 лет, в 2019 г. 3 пациента в возрасте 21, 30 и 41 год соответственно) или по причине переезда пациентов с МВ из других регионов РФ с уже установленным диагнозом в возрасте младше 18 лет, наблюдавшихся до этого в других центрах МВ (по 1 пациенту в 2016, 2017 и 2019 гг. соответственно).

Полученные данные, представленные на рисунке 2, согласуются по структуре распределения флоры и ее динамики с данными рисунка 1 и не противоречат общемировой тенденции микробиологического спектра взрослых пациентов с МВ, у которых доминирует хроническая синегнойная инфекция, далее *A. xylosoxidans* и ВСС. Интересно отметить единственного пациента 20 лет (генотип F508del/394delTT), у которого на протяжении периода наблюдения микрофлора была представлена изолированно *S. aureus*, что коррелировало со стабильным течением среднетяжелой формы МВ, редкими обострениями (менее 1 раза в год) и нормальным функциональным статусом. С 2016 по 2020 г. (рис. 2) частота выделения *P. aeruginosa*

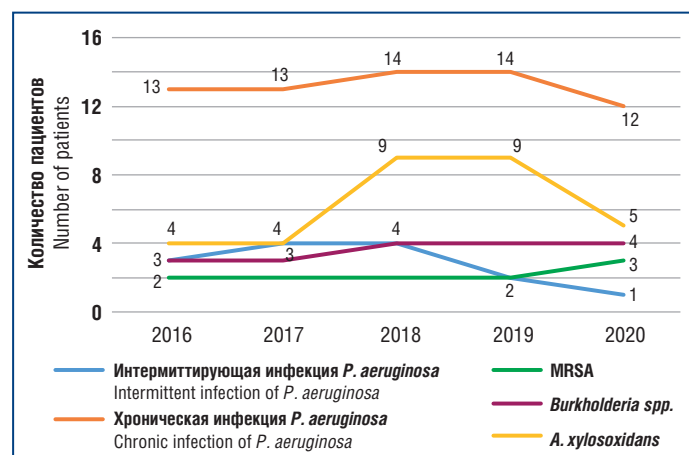


Рис. 1. Динамика респираторной микрофлоры у пациентов ($n=24$) с 2016 по 2020 г.

Fig. 1. Time course of respiratory microflora in patients ($n=24$) from 2016 to 2020

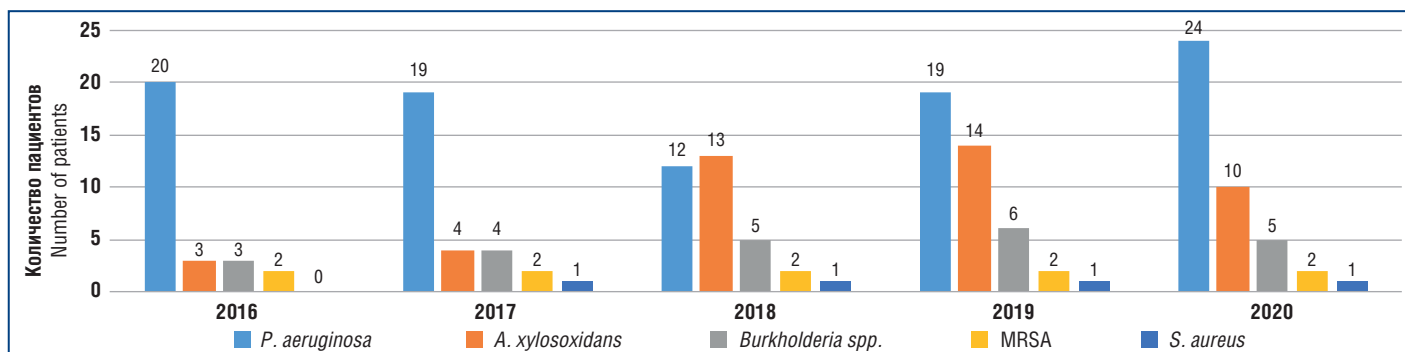


Рис. 2. Видовая структура респираторной микрофлоры

Fig. 2. Species structure of the respiratory microflora

остаётся примерно одинаковой, колеблется от 63,3% до 46,5%, сохраняя численный перевес во всех периодах наблюдения, а распространённость *A. xylosoxidans* — в пределах от 13,7% до 39,3%.

Обращает на себя внимание смена соотношения высеваемых микроорганизмов в сторону увеличения доли *A. xylosoxidans* с сохранением видового состава при анализе как динамики единой выборки на протяжении 5 лет, так и общего пула наблюдающихся пациентов с МВ.

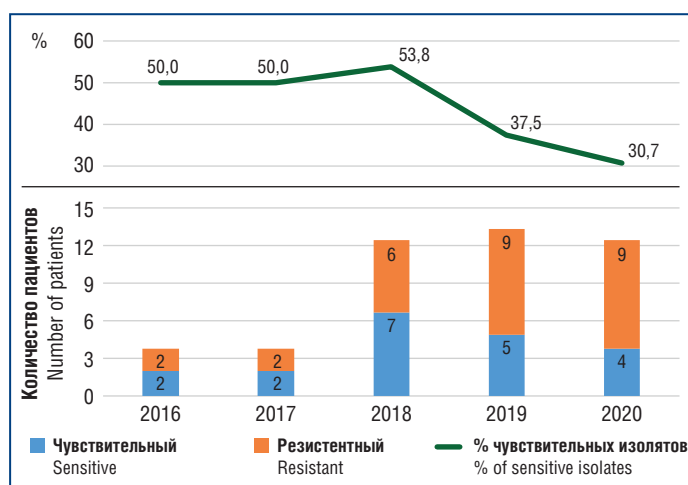
Результаты оценки динамики резистентности *A. xylosoxidans* к карбапенемам (рис. 3) являются неутешительными. При сравнительном анализе активности карбапенемов (имипенем, меропенем) в отношении *A. xylosoxidans* в период 2016–2017 гг. выявлены следующие закономерности. Карбапенемы были активны в отношении 50% штаммов *A. xylosoxidans*. В 2018 г. карбапенемы также демонстрировали достаточно высокую чувствительность к исследуемому микроорганизму, но в 2019–2020 гг. активность снизилась до 37,5% и 30,7% соответственно, что значительно ниже, чем в предыдущие годы.

Доля взрослых пациентов с МВ в Санкт-Петербурге в 2019 г., согласно Регистру больных муковисцидозом РФ [15], составила 27,6%, а общая доля всех таких пациентов в Санкт-Петербурге в общероссийском регистре составляет 5,1%, что является вторым по численности значением после г. Москвы.

При оценке динамики показателей национального регистра по муковисцидозу 2011–2019 гг. с 2014 г. учитывается частота инфицирования больных МВ *Achromobacter spp.* Отмечается тенденция к росту ее распространённости с 3,2% в 2014 г. до 4,6% к 2017 г. и 6,6% в 2019 г. Распространённость других патогенов остаётся приблизительно одинаковой [16]. Согласно данным регистра с 2011 г. по 2016 г. частота выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, ВСС у больных МВ в динамике была практически на одинаковом уровне [15].

Следует подчеркнуть, что у пациентов с МВ в последние годы во всем мире увеличивается распространённость *A. xylosoxidans* [17]. Согласно результатам нашего исследования, несмотря на максимальную летальность именно в группе *A. xylosoxidans*, убедительно не доказана зависимость между данной хронической инфекцией и летальными исходами в изучаемой выборке.

За последнее десятилетие в мире возросла выживаемость пациентов с МВ (средний возраст — более 30 лет), и, соответственно, появились новые возбудители инфекционного процесса в респираторной микрофлоре у больных МВ. Доля больных МВ, инфицированных *A. xylosoxidans*, по стране на 2019 г. составила 6,6% [15],

Рис. 3. Чувствительность изолятов *A. xylosoxidans* к антибиотикам из группы карбапенемовFig. 3. Sensitivity of *A. xylosoxidans* isolates to carbapenem antibiotics

что занимает третье место по численности после *S. aureus* и *P. aeruginosa* и доказывает значение этого возбудителя с учетом его патогенности для больных МВ. На долю *A. xylosoxidans* приходилось 52% инфекций среди инфекций, вызванных *Achromobacter spp.* [18], в то время как, согласно нашим данным, все выявленные изоляты соответствовали виду *A. xylosoxidans*.

Как подчеркивается в современных исследованиях [19, 20], интенсивное применение антибиотиков может быть одним из факторов, повышающих вероятность оппортунистических инфекций резистентными микроорганизмами.

Мы обнаружили в нашей когорте исследуемых высокую распространённость инфекции *A. xylosoxidans* (15,5% из всех 58 пациентов), что выше, чем в европейских исследованиях (8,8% [21]). Причина высокой распространённости *A. xylosoxidans* в нашей популяции, вероятно, связана с более высоким средним возрастом пациентов нашей выборки. Около 12% больных (7/58) умерли в исследуемый период, 4 пациента были хронически инфицированы *A. xylosoxidans*, 3 пациента — *P. aeruginosa*. Минимальная доля пациентов с чувствительными изолятами *A. xylosoxidans* к карбапенемам составила 30,7%.

Таким образом, появление и распространение данного патогена можно связать с совершенствованием методов идентификации микроорганизмов в мокроте пациентов с МВ, кроме того, существенное влияние оказало как увеличение продолжительности жизни пациентов, так и ши-

рокое применение ингаляционной антибактериальной терапии у них. Численность пациентов, инфицированных *A. xylosoxidans*, в нашей выборке выше, чем в целом по России. При сопоставлении с европейскими данными наши показатели также демонстрируют более высокое значение частоты встречаемости *A. xylosoxidans* [18].

В заключение можно резюмировать, что за 15-летний период мирового наблюдения (с 2000 г. до 2015 г.) видовой состав микрофлоры дыхательного тракта у больных МВ не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов. Установленная нами изменчивость чувствительности к карбапенемам (имипенем, меропенем) является клинически и эпидемиологически значимой и указывает на необходимость мониторинга антибиотикорезистентности в динамике для эффективного лечения пациентов с МВ в условиях смены ведущей микрофлоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота инфицирования взрослых пациентов с МВ *A. xylosoxidans* в динамике за 2016–2020 гг. при мониторинге единой выборки пациентов ($n=24$) составила от 16,6% в 2016–2017 гг. с нарастанием до 37,5% в 2018–2019 гг. и дальнейшим снижением до 20,8%, связанным с летальным исходом заболевания у 3 из 9 инфицированных пациентов. Нами не было получено статистически доказанной зависимости летального исхода от инфицирования *A. xylosoxidans*.

При анализе структуры общего пула пациентов за период наблюдения в 5 лет в центре СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», несмотря на разноплановую динамику показателей и численность выборки, сохранялась общегрупповая пропорция видов микробиома с доминированием в первую очередь синегнойной инфекции и *Achromobacter* соответственно.

При сравнительном анализе активности карбапенемов в отношении *Achromobacter spp.*, а именно *A. xylosoxidans*, были выявлены следующие закономерности: в 2016–2018 гг. чувствительны к карбапенемам были 50% изолятов *A. xylosoxidans*, в 2018 г. — 53,8% изолятов, в 2019 и 2020 гг. — 37,5% и 30,7% соответственно.

В 2018 г. карбапенемы демонстрировали достаточно высокую чувствительность к исследуемому микроорганизму. В 2019–2020 гг. чувствительность снизилась до 37,5% и 30,7% соответственно, отмечен более низкий показатель, чем в предыдущие годы, активность снизилась почти вдвое (на 43%) за 5 лет.

Учитывая тенденцию к росту антибиотикорезистентности респираторной микрофлоры при МВ, отсутствие новых классов антимикробных препаратов, критично важной остается необходимость эффективной ежедневной муколитической терапии. Из-за дефектов эпителия при переносе ионов воды происходят нарушения клиренса и адгезии слизи к поверхности дыхательных путей. Увеличение секреции и вязкости мокроты приводит к формированию порочного круга поражения легких при МВ: обструкция, воспаление и инфекция, а также раннее поражение мелких дыхательных путей с последующим развитием бронхоэктазов. Аэрозольный раствор дорназа альфа в сочетании с кинезитерапией обладает потенциальными преимуществами за счет улучшения мукоцилиарного клиренса, уменьшения обструкции, снижения частоты обострения хронического инфекционного процесса.

Структура и динамика респираторной микрофлоры взрослых пациентов с МВ, ее чувствительность к антибактериальным препаратам претерпевают изменения ввиду увеличения продолжительности жизни больных МВ и требуют дальнейшего мониторинга и изучения.

Литература

1. Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019;3:1–7. DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13008.
2. Lambiase A., Raia V., Stefani S. et al. Burkholderia cepacia complex infection in a cohort of Italian patients with cystic fibrosis. J Microbiol. 2007;45(3):275–279.
3. Klinger J.D., Thomassen M.J. Occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative nonfermentative bacilli in cystic fibrosis patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 1985;3(2):149–158.
4. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г. и др. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(4):327–334.
5. Национальный консенсус (2-е изд-е) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2018.
6. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):24–30.
7. Lobo L.J., Tulu Z., Aris R.M., Noone P.G. Pan-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia* Infection in Cystic Fibrosis Does Not Reduce Survival After Lung Transplantation. Transplantation. 2015;99(10):2196–2202. DOI: 10.1097/TP.0000000000000709.
8. Trancassini M., Iebba V., Citerà N. et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. Front Microbiol. 2014;5:138. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00138.
9. Green H., Jones A.M. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(2):225–235. DOI: 10.1055/s-0035-1546752.
10. Kerem E., Conway S., Elborn S. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2005;4(1):7–26. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.12.001.
11. МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». (Электронный ресурс.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750 (дата обращения: 12.07.2021).
12. СП 1.2.036–95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортировки микроорганизмов I–IV групп патогенности». (Электронный ресурс.) URL: <http://docs.cntd.ru/document/901799960> (дата обращения: 12.05.2020).
13. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(4):276–290.
14. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2018 г.). (Электронный ресурс.) URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations> (дата обращения: 12.07.2021).
15. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 г. Под ред. Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского др. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2021.
16. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Динамика показателей Национального регистра больных муковисцидозом за 2011–2017 гг. Сибирское медицинское обозрение. 2019;2(116):14–18. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-14-18.
17. Raso T., Bianco O., Grosso B. et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. APMIS. 2008;116(9):837–841. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00995.x.
18. Gabrielaite M., Bartell J.A., Nørskov-Lauritsen N. et al. Transmission and Antibiotic Resistance of *Achromobacter* in Cystic Fibrosis. J Clin Microbiol. 2021;59(4):02911–20. DOI: 10.1128/JCM.02911-20.
19. Tan K., Conway S.P., Brownlee K.G. et al. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34(2):101–104. DOI: 10.1002/ppul.10143.
20. Corrivau S., Sykes J., Stephenson A.L. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(6):574–578. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000520.
21. Magni A., Trancassini M., Varesi P. et al. *Achromobacter xylosoxidans* genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features of cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1035–1039. DOI: 10.1128/JCM.02060-09.

References

- Kondratenko O.V., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Polikarpova S.V. Respiratory tract microbiota in patients with cystic fibrosis. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2019;3:1–7 (in Russ.). DOI: 10.24411 / 2304-9081-2019-13008.
- Lambiase A., Raia V., Stefani S. et al. Burkholderia cepacia complex infection in a cohort of Italian patients with cystic fibrosis. *J Microbiol*. 2007;45(3):275–279.
- Klinger J.D., Thomassen M.J. Occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative nonfermentative bacilli in cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1985;3(2):149–158.
- Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Zhukhovitsky V.G. and others. Application of the MALDI Biotyper system and the microbiological diagnostic algorithm for the identification of non-fermenting microorganisms isolated from the respiratory tract in patients with cystic fibrosis. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(4):327–334 (in Russ.).
- National Consensus (2nd Edition) Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy. Edited by E.I. Kondratyeva, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranova. M.: LLC "Company BORGES"; 2018 (in Russ.).
- Krasovsky S.A., Nikonova V.S., Kashirskaya N.Yu. and other. Clinical-genetic, microbiological and functional characteristics of patients with cystic fibrosis living in Moscow and the Moscow region. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013;12(1):24–30 (in Russ.).
- Lobo L.J., Tulu Z., Aris R.M., Noone P.G. Pan-Resistant Achromobacter xylosoxidans and Stenotrophomonas maltophilia Infection in Cystic Fibrosis Does Not Reduce Survival After Lung Transplantation. *Transplantation*. 2015;99(10):2196–2202. DOI: 10.1097/TP.0000000000000709.
- Trancassini M., Iebba V., Citerà N. et al. Outbreak of Achromobacter xylosoxidans in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front Microbiol*. 2014;5:138. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00138.
- Green H., Jones A.M. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):225–235. DOI: 10.1055/s-0035-1546752.
- Kerem E., Conway S., Elborn S. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7–26. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.12.00.
- MU 4.2.2039–05 "Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories". (Electronic resource.) URL: https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750 (access date: 12.07.2021) (in Russ.).
- SP 1.2.036–95 "Procedure for accounting, storage, transfer and transportation of microorganisms of I-IV pathogenicity groups". (Electronic resource.) URL: <http://docs.cntd.ru/document/901799960> (access date: 12.05.2020) (in Russ.).
- Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Algorithm for microbiological diagnosis of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014;16(4):276–290 (in Russ.).
- Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2018). (Electronic resource.) URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> (access date: 12.07.2021).
- Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019. Ed. N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratyeva, S.A. Krasovsky et al. M.: Publishing House "Medpractica-M"; 2021 (in Russ.).
- Krasovsky S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. Dynamics of indicators of the national register of patients with cystic fibrosis for 2011–2017. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2019;2(116):14–18 (in Russ.). DOI: 10.20333 / 2500136-2019-2-14-18.
- Raso T., Bianco O., Grosso B. et al. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. *APMIS*. 2008;116(9):837–841. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00995.x.
- Gabrielaitė M., Bartell J.A., Nørskov-Lauritsen N. et al. Transmission and Antibiotic Resistance of Achromobacter in Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2021;59(4):02911–20. DOI: 10.1128/JCM.02911-20.
- Tan K., Conway S.P., Brownlee K.G. et al. Alcaligenes infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):101–104. DOI: 10.1002/ppul.10143.
- Corriveau S., Sykes J., Stephenson A.L. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574–578. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000520.
- Magni A., Trancassini M., Varesi P. et al. Achromobacter xylosoxidans genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features of cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1035–1039. DOI: 10.1128/JCM.02060-09.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Махмутова Виктория Ринатовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-1105-1204.

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-2293-3739.

Черменский Алексей Георгиевич — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Контактная информация: Махмутова Виктория Ринатовна, e-mail: eladaspb@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2021.

Поступила после рецензирования 28.07.2021.

Принята в печать 20.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Victoria R. Makhmutova — pulmonologist of the Department of Pulmonology No. 2, Multidisciplinary City Hospital No. 2; 5, Ucheblyi Lane, St. Petersburg, 194354; Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1105-1204.

Tatiana Y. Gembitskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2293-3739.

Alexey G. Chermensky — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1487-4182.

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Contact information: Victoria R. Makhmutova, e-mail: eladaspb@yandex.ru

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.07.2021.

Revised 28.07.2021.

Accepted 20.08.2021.

Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ^{2,3}



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capron DJ, Hellmiser R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science – USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9122) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. – 2020. – Т. 29. – №. 6. – С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru

