

Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають у м. Дніпрі

For citation: Zdorov' e Rebenka. 2020;15(2):79-85. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200269

Резюме. Актуальність. Хронічне інфекційне запалення нижніх дихальних шляхів, що формується на основі генетичного дефекту вже в перші роки життя, є ключовим фактором у хворих на муковісцидоз (МВ) та визначає прогноз захворювання. Спектр мікроорганізмів, що ідентифікуються з нижніх дихальних шляхів, є досить специфічним для МВ, але існують динамічні зміни, регіональні відмінності за фенотипами та чутливістю до антибіотиків. **Мета дослідження** — моніторинг результатів мікробіологічного дослідження мокротиння дітей м. Дніпра, хворих на МВ, для визначення особливостей місцевого профілю збудників, їх чутливості до антибіотиків і змін спектра за період із 2008 по 2019 рік. **Матеріали та методи.** Обстежені 37 дітей із МВ віком від 1 до 18 років. Усім хворим на МВ було проведено мікробіологічне дослідження мокротиння з визначенням видової належності виділених штамів бактерій і чутливості до антибіотиків. Також проаналізовано 1257 результатів мікробіологічного дослідження мокротиння хворих на МВ — мешканців Дніпропетровської області за 2008–2018 роки. **Результати.** Виявлено, що за останні 10 років у структурі етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом спостерігається поступове збільшення частки *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* при зменшенні поширеності *Haemophilus influenzae*. Серед грибів частіше висіваються *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus*. Установлено, що більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризувалися досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III та IV генерацій, фторхінолонів. **Висновки.** За період спостереження з 2008 по 2019 рік видовий склад мікробіоти дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом у м. Дніпрі не змінився, проте істотно змінилося співвідношення мікроорганізмів, що висіваються. *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* залишаються провідними патогенами інфекцій нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, однак відмічається зростання резистентності вказаних патогенів до сучасних антибактеріальних препаратів. Визначення рівня резистентності мікроорганізмів у конкретного хворого сприяє адекватному підбору антибактеріальних препаратів для лікування загострень хронічної бронхолегеневої інфекції відповідно до розроблених протоколів лікування і перешкоджає селекції стійких штамів мікроорганізмів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність; муковісцидоз; мікробіота нижніх дихальних шляхів

Вступ

Муковісцидоз (МВ) залишається одним із найтяжчих спадкових хронічних поліорганних захворювань. В Україні дотепер існує проблема несвоечасної діагностики МВ, що призводить до більш тяжкого перебігу захворювання, значного зниження якості й

тривалості життя [1, 2]. Хронічне інфекційне запалення нижніх дихальних шляхів, що формується на основі генетичного дефекту вже в перші роки життя, є ключовим фактором у хворих на МВ та визначає прогноз захворювання [3]. Спектр мікроорганізмів, що ідентифікуються з нижніх дихальних шляхів, є досить

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ільченко Світлана Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: ilchensv@gmail.com; конт. тел.: +38 (050) 453-48-16

For correspondence: Svetlana Ilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutics of children diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ilchensv@gmail.com; phone +38 (050) 453-48-16

Full list of author information is available at the end of the article.

специфічним для МВ, але існують динамічні зміни, регіональні відмінності за фенотипами та чутливістю до антибіотиків [4]. Як правило, дихальні шляхи дитини з МВ у ранньому віці інфікуються *Staphylococcus aureus*, а потім приєднується *Pseudomonas aeruginosa* [5–7]. У пацієнтів віком до 9 років із мокротиння також можуть виділятися *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae*, рідше — представники родини *Enterobacteriaceae* [8].

Розвиток хронічної синьогнійної інфекції нижніх дихальних шляхів зазвичай супроводжується наростанням респіраторної симптоматики і прогресивним погіршенням функції легень [9]. Найбільш несприятливо перебігає синьогнійна інфекція, обумовлена мукоїдними штамами з продукцією альгінат-екзомукополісахаридів, що є фактором вірулентності цих бактерій. Мікроколонії *Pseudomonas aeruginosa*, вкриті альгінатом, стають тяжкодоступними для дії антибіотиків, що значно ускладнює лікування і погіршує прогноз захворювання [10, 11]. Гриби роду *Candida* і *Aspergillus fumigatus* виділяються у хворих на МВ у більш дорослому віці, особливо в тих, хто піддавався багаторазовому лікуванню антибактеріальними препаратами [12].

Останнім часом однією з головних причин, що призводить до летального результату, є наявність *Burkholderia cepacia* в бронхіальному секреті хворих на МВ [12]. Цей збудник здатний викликати так званий *cepacia*-синдром — некротизуючу пневмонію з септицемією. Інфікування хворих на муковісцидоз бактеріями комплексу *Burkholderia cepacia* становить особливу небезпеку, оскільки даний мікроорганізм має природну стійкість до широкого спектра антимікробних препаратів і швидко набуває резистентності до нових антибіотиків. Такі властивості ускладнюють проведення ерадикації *Burkholderia cepacia* під час лікування, сприяють тривалій персистенції збудника, призводячи до швидкого переходу гострої інфекції нижніх дихальних шляхів у хронічну і до значних порушень функцій легень [13]. За даними Європейського реєстру муковісцидозу 2017 року, частка хворих, які інфіковані *Burkholderia cepacia*, в Україні становила 4,24 %, Росії — 6,07 %, Франції — 1,25 %, Нідерландах — 1,84 %, Італії — 2,25 %, Швейцарії — 2,74 %, Великобританії — 3,49 %, Сербії — 12,21 % [14].

Stenotrophomonas maltophilia виявляється в мокротинні пацієнтів із МВ приблизно з тією ж частотою, що і *Burkholderia cepacia*. Даний мікроорганізм має виражену природну резистентність до багатьох класів антимікробних препаратів за рахунок продукції ним β -лактамаз L-1 і L-2. Тому лікування інфекції, спричиненої даним мікроорганізмом, становить особливу проблему для лікарів [8].

Особливостями хронічної інфекції легень у хворих на МВ є те, що дана інфекція у 2/3 випадків викликається не монокультурою, а асоціацією мікроорганізмів [15]. Причому в періоді загострення хронічного бронхіту ці асоціації представлені не двома, а трьома і більше видами мікроорганізмів. Частіше зустрічається асоціація *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*, а також *Pseudomonas aeruginosa* і *Burkholderia cepacia* [16].

Приблизно у 20 % випадків у складі мікробних асоціацій виділяють одночасно *Pseudomonas aeruginosa* мукоїдний і немуюкоїдний фенотипи [4, 10].

Антибактеріальна терапія є обов'язковою складовою в комплексному лікуванні хворих на МВ [17]. Основною сучасною проблемою є швидкі темпи розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів, тому ефективна терапія інфекції дихальних шляхів у хворих на МВ неможлива без проведення мікробіологічного моніторингу мокротиння або орофарингеального аспірату з визначенням чутливості і резистентності патогенів до антибактеріальних препаратів у кожного хворого.

Отже, проведення сучасного моніторингу структури патогенів дихальних шляхів і їх антибіотикорезистентності в дітей із МВ є актуальним і має велике практичне значення. Важливим є визначення місцевих (на рівні окремих клінік) та регіональних особливостей з урахуванням вірогідності їх відмінностей.

Мета дослідження — моніторинг результатів мікробіологічного дослідження мокротиння дітей м. Дніпра, хворих на МВ, для визначення особливостей місцевого профілю збудників, їх чутливості до антибіотиків і змін спектра за період із 2008 по 2019 рік.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження 37 дітей із МВ віком від 1 до 18 років (середній вік — $13,0 \pm 4,1$ року), які перебували на лікуванні в міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпра у 2019 році. Також проаналізовані 1257 результатів мікробіологічного дослідження мокротиння хворих на МВ — мешканців Дніпропетровської області за 2008–2018 роки (архівні матеріали).

Верифікацію діагнозу МВ проводили на підставі його діагностичних критеріїв згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз» (Наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Усім хворим на МВ було проведено мікробіологічне дослідження мокротиння з визначенням видової належності виділених штамів бактерій і чутливості до антибіотиків. Клінічні зразки доставляли в лабораторію протягом 1 години після забору матеріалу й засівали на живильні середовища, що виготовлені в заводських умовах: кров'яний агар колумбійський та селективний шоколадний агар (BioMérieux, Франція). Визначення видів і чутливості до антибіотиків грамположитивних і грамнегативних бактерій проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франція) із використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic. На користь етіологічної значущості виділеного мікроорганізму свідчила наявність III (понад 10^4 КУО/мл) або IV ступеня росту (10^5 КУО/мл). Чутливість до антибіотиків враховувалася відповідно до таблиць SLSI та EUCAST (2017) [15]. Антибіотики були обрані відповідно до рекомендацій для лікування захворювань, що викликані грамположитивними і грамнегативними бактеріями [17].

Результати

Аналіз клінічних даних показав, що 16 (43,2 %) хворих на МВ мали тяжкий перебіг захворювання, інші — середньотяжкий. Усі хворі з групи обстеження мали клініко-рентгенологічні ознаки хронічного бронхіту.

Найбільш поширеною мутацією гена МВ була F508 del — 40,5 % (15 дітей), при цьому в 6 хворих вона була в гомозиготному стані, у 9 пацієнтів — у компаундному стані з іншими мутаціями.

Аналіз структури клінічно значущої мікрофлори нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ показав, що останнім часом домінує *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1).

Staphylococcus aureus зайняв першу позицію серед мікроорганізмів, що виділяються з мокротиння й орофарингеального аспірату (81,3 % серед всіх штамів). Слід відмітити, що як монокультура *Staphylococcus aureus* зустрічається лише в одного хворого. У 12,5 % хворих *Staphylococcus aureus* виділявся з *Klebsiella pneumoniae*, у 6,3 % — з *Acinetobacter baumannii*.

Другу за значимістю позицію серед збудників бронхолегеневого запалення зайняли неферментуючі грамнегативні мікроорганізми, частіше — *Pseudomonas*

aeruginosa (62,5 %). При цьому немукотні штами було виділено в 37,5 % хворих, мукоїдні штами — у 25,0 % хворих. У половини хворих було виявлено мікстинфікування дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* в поєднанні зі *Staphylococcus aureus*. У поодиноких випадках були виділені штами *Haemophilus influenzae* та *Enterococcus faecium* (6,3 %).

Крім того, у 43,8 % пацієнтів встановлена наявність грибово-бактеріальної асоціації. Серед грибів частіше висівали *Candida albicans* (у 57,1 % випадків), у 28,6 % хворих була ідентифікована *Aspergillus fumigatus*.

Аналіз динаміки спектра провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів хворих на МВ (рис. 1) показав, що, починаючи з 2008 року, спостерігається поступове збільшення частки *Staphylococcus aureus* (з 30,0 до 81,3 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (з 20,4 до 62,5 %) при зменшенні поширеності *Haemophilus influenzae* (з 20,0 до 3,0 %). Це може бути пов'язано з впровадженням активної вакцинації дітей, у тому числі хворих на МВ, проти *Haemophilus influenzae*, зі збільшенням терміну життя хворих, тривалості хронічного бронхолегеневого запалення та можливості ерадикації деяких патогенів за допомогою сучасної і своєчасної антибактеріальної терапії.

Burkholderia cepacia дуже рідко зустрічається в структурі виділеної мікрофлори. За результатами нашого моніторингу, у 2011 та 2013 роках були виявлені поодинокі випадки інфікування дітей даним патогеном. Хронічна інфекція респіраторного тракту, зумовлена *Burkholderia cepacia*, стала причиною загибелі двох хворих на МВ дітей 15 і 16 років із тяжким ураженням легень у 2014 та 2016 роках.

У рамках річного (2018–2019 рр.) бактеріологічного моніторингу проводили аналіз чутливості до антибіотиків пріоритетних патогенів, виділених із нижніх дихальних шляхів дітей із МВ. При аналізі антибіотикограм встановлено, що більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів (69,2 ± 12,8 %), карбоксипеніцилінів (69,2 ± 12,8 %), цефалоспоринів I та II генерацій (69,2 ± 12,8 % та 76,9 ± 11,7 % відповідно) (табл. 1). Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди, цефалоспорини IV генерації та

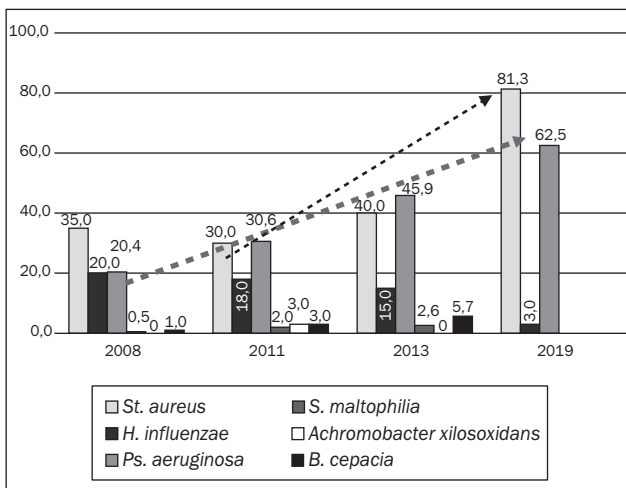


Рисунок 1. Динаміка спектра провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, %

Таблиця 1. Чутливість та резистентність *Staphylococcus aureus* до антибіотиків у дітей з МВ, %

Групи препаратів	Чутливість	Резистентність
Незахищені амінопеніциліни	15,4 ± 10,0	69,2 ± 12,8
Захищені амінопеніциліни	15,4 ± 10,0	7,7 ± 7,4
Карбоксипеніциліни	7,7 ± 7,4	69,2 ± 12,8
Цефалоспорини I генерації	7,7 ± 7,4	69,2 ± 12,8
Цефалоспорини II генерації	7,7 ± 7,4	76,9 ± 11,7
Цефалоспорини IV генерації	69,2 ± 12,8	0
Макроліди	46,2 ± 13,8	38,5 ± 13,5
Карбапенеми	38,5 ± 13,5	0
Аміноглікозиди	76,9 ± 11,7	7,7 ± 7,4
Фторхінолони	84,6 ± 10,0	0

фторхінолони. Частка метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA) становила $7,7 \pm 7,4$ %.

При порівняльному аналізі показників чутливості та резистентності немукоеїдних та мукоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* встановлено, що останні характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринов III генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$), цефалоспоринов IV генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$) та фторхінолонів ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$) (рис. 3). Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди, до яких були чутливі всі виділені мукоїдні та $83,3 \pm 15,2$ % із немукоеїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

Аналіз чутливості *Haemophilus influenzae* до антибіотиків показав, що найбільш чутливим збудник виявився до макролідів, цефалоспоринов III та IV генерацій, фторхінолонів. Привертає увагу 100% антибіотикорезистентність *Haemophilus influenzae* до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів. Чутливість виділених штамів грибів роду *Candida* та *Aspergillus fumigatus* досліджували відносно трьох антимікотичних засобів: ністатину, кетоконазолу, флуконазолу (рис. 3).

Результати дослідження показали, що *Candida albicans* порівняно з *Aspergillus fumigatus* характеризувалася досить високим рівнем чутливості *in vitro* щодо кетоконазолу ($80,0 \pm 17,9$ % проти 0 %, $p < 0,05$) та ністатину ($60,0 \pm 21,9$ % проти 0 %, $p < 0,05$). У той же час встановлено, що гриби роду *Aspergillus fumigatus* мали високий рівень резистентності до вказаних вище препаратів. Слід відмітити, що висока ефективність ністатину щодо грибів роду *Candida*, ймовірно, пов'язана з феноменом відновлення чутливості до цього антимікотичного засобу після припинення широкого його застосування за останні 10 років. Крім того, $80,0 \pm 17,9$ % штамів *Candida albicans* та $50,0 \pm 35,4$ % грибів роду *Aspergillus fumigatus* були чутливими до флуконазолу.

Обговорення

Таким чином, аналіз динаміки спектра мікробіоти нижніх дихальних шляхів хворих на МВ в м. Дніпрі показав, що за період спостереження з 2008 по 2019 рік видовий склад її не змінився, проте істотно змі-

нилося співвідношення етіологічно значущих мікроорганізмів. При цьому звертає на себе увагу суттєве збільшення частки дітей, які інфіковані *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, що відповідає загальній динаміці по Україні за даними Європейського реєстру муковісцидозу. У світі ж простежується тенденція до зниження інфікованості *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих на МВ. Так, у США частка інфікованих *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих дітей за останні 20 років (із 1998 до 2018 р.) знизилася із 46,2 до 26,2 %, проте частка інфікованих *Staphylococcus aureus* зросла з 47,4 до 70,0 % [18]. У Канаді частка інфікованих хворих *Pseudomonas aeruginosa* за останні 20 років знизилася з 46,0 до 39,0 % [19]. Такі зміни в популяції хворих, які інфіковані *Pseudomonas aeruginosa*, у зарубіжних країнах пояснюються ранньою діагностикою МВ, агресивною ерадикацією *Pseudomonas aeruginosa* при її первинному висіві, створенням системи суворого епідеміологічного контролю і впровадженням заходів профілактики перехресного інфікування. На нашу думку, зростання поширеності *Pseudomonas aeruginosa* серед українських дітей пов'язане з декількома значущими причинами. По-перше, існують проблеми пізньої діагностики захворювання через недосконалість або взагалі відсутність скринінгу (неонатального як із визначенням імунореактивного трипсину, так і з проведенням потових тестів у подальшому), низьку доступність для населення молекулярно-генетичних досліджень. По-друге, відмічаються відсутність регіональних центрів муковісцидозу, низька якість мікробіологічних досліджень та недостатнє фінансування медикаментозного лікування, зокрема тривалої сучасної антибактеріальної терапії. По-третє, спостерігаються ігнорування та недотримання настанов щодо активних профілактичних дій із розвитку хронічної синьогнійної інфекції на місцевому рівні (превалювання «вичікувальної терапевтичної тактики»).

Останнім часом у Дніпропетровській області не зареєстровано жодного випадку інфікування хворих *Burkholderia cepacia* та *Stenotrophomonas maltophilia*, що не відповідає дійсності. В Україні відсоток інфікованих *Burkholderia cepacia* становить 4,0 % серед дорослих та 4,3 % серед дітей, *Stenotrophomonas maltophilia* — 4,0

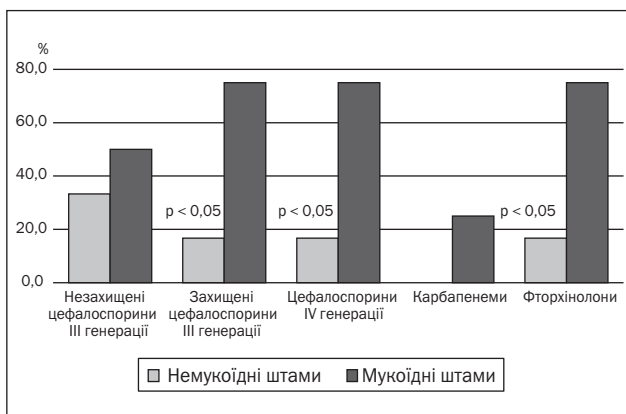


Рисунок 2. Резистентність мукоїдних та немукоеїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків у дітей із МВ, %

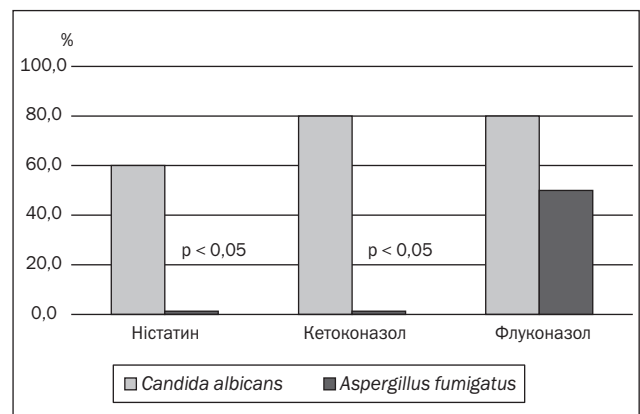


Рисунок 3. Чутливість *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus* до антимікотичних засобів у дітей із МВ, %

та 5,0 % відповідно [14]. Можливою причиною цього факту є складнощі ідентифікації даних збудників у місцевих мікробіологічних лабораторіях. Точна ідентифікація неферментуючих грамнегативних бактерій, що виділені від хворих на МВ, є надскладним завданням. Дуже часто нетипові за фенотиповими властивостями мікроорганізми помилково можуть діагностуватися як інші види мікроорганізмів [12].

Антибіотикорезистентність мікроорганізмів — це певна плата за збільшення тривалості життя пацієнтів із МВ. Останніми десятиліттями серед пацієнтів із МВ збільшується частка мультирезистентних мікроорганізмів, що відображається в міжнародних реєстрах: найвища поширеність *MRSA* спостерігається в осіб віком від 10 до 30 років, у реєстрі США повідомляється також про наявність мультирезистентної *Pseudomonas aeruginosa* [18].

Як показало наше дослідження, більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* із нижніх дихальних шляхів були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Частка *MRSA*, виділених у хворих на МВ, становила 7,7 %. *Haemophilus influenzae* мала антибіотикорезистентність до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризувалися досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III та IV генерацій, фторхінолонів. Резистентність *Pseudomonas aeruginosa* до цефалоспоринів пов'язана з продукцією β-лактамаз розширеного спектра з надлишковою експресією цефалоспориноаз і/або класу А, В і D β-лактамаз (Абатуров О.Є. та співавт., 2017; Степанський Д.О. та співавт., 2019). Резистентність *Pseudomonas aeruginosa* до фторхінолонів пов'язана зі зміною властивостей мішеней ДНК-гірази, топоізомерази IV і зниженням чутливості цих ферментів до фторхінолонів. Інша причина розвитку резистентності до фторхінолонів — порушення проникливості зовнішньої клітинної мембрани. Порушення транспорту через поринові канали або порушення проникливості ліпополісахаридного шару перешкоджають проникненню фторхінолонів у клітину [10, 20, 22]. Найбільш ефективними антибіотиками проти мукоїдних та немуюїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* виявилися сучасні аміноглікозиди. Відносно *Candida albicans* найбільшу ефективність *in vitro* виявили кетоконазол та флуконазол.

Висновки

1. За період спостереження з 2008 по 2019 р. видовий склад мікробіоти дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом у м. Дніпрі не змінився, проте істотно змінилося співвідношення мікроорганізмів, що висівають. *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* залишаються провідними патогенами інфекцій нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, однак відмічається зростання резистентності вказаних патогенів до сучасних антибактеріальних препаратів.

2. Більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* мають високу резистентність до дії незахищених амі-

нопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Найбільш ефективними антибіотиками щодо *Staphylococcus aureus* є цефалоспориноли IV генерації, аміноглікозиди та фторхінолони.

3. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності майже до всіх груп антибактеріальних препаратів. Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися сучасні аміноглікозиди.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Ilchenko SI, Ivanus SG. Contemporary issues of diagnostics and special aspects of clinical progression of cystic fibrosis among children of Dnipropetrovsk. *Young Scientist*. 2014;(6-2):148–152. (in Ukrainian).
2. Ilchenko SI. Clinical and microbiological peculiarities of mucoviscidosis course in children of big industrial city. *Pathologia*. 2014;(32):73–77. (in Ukrainian).
3. Polikarpova SV, Kondratyeva EI, Shabalova LA, et al. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditsinskiy sovet*. 2016;(15):84–89. doi:10.21518/2079-701X-2016-15-84-89. (in Russian).
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): mikrobiologicheskaya diagnostika khronicheskoi respiratornoi infektsii: klinicheskie rekomendatsii [Cystic fibrosis: microbiological diagnosis of chronic respiratory infection: clinical guidelines]. Moscow; 2018. 143 p. (in Russian).
5. Surette MG. The cystic fibrosis lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 1:S61–S65. doi:10.1513/AnnalsATS.201306-159MG.
6. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax*. 2017;72(12):1104–1112. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209279.
7. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1567–1575. doi:10.1164/rccm.201606-1107CI.
8. Kondratenko OV, Lyamin AV, Zhestkov AV. Structure and Antibiotic resistance MICROFLORA isolated from lower respiratory tract in patients with. *Practical medicine*. 2012;(56):85–88. (in Russian).
9. Shabalova LA, Polikarpova SV, Pivkina NV, et al. Experience of sodium colistimethate (Colistin) use for *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016;95(6):85–88. (in Russian).
10. Abaturvov AE, Kriuchko TA, Poda AA, Nikulina AA. Sinergoinaia infektsiia u detei: monografiia [Pseudomonas infection in children: monograph]. Khmel'nitsky; 2017. 223 p. (in Russian).
11. Gorbunov VA, Pugach VV, Shishporonok JA, Anop AA, Bobrovnichiy VI. Microbiological characteristics of respiratory pathogens, found in patients with cystic fibrosis in the Republic of Belarus. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2018;56(1):56–61. doi:10.14427/jipai.2018.1.56. (in Russian).
12. Chernukha MYu, Avetisyan LR, Shaginyan IA, et al. Phenotypic and genotypic features of *Burkholderia cepacia* complex strains isolated from cystic fibrosis patients. *Pediatrics*. 2014;93(4):24–31. (in Russian).

13. Afanasieva MV, Amelina EL, Chernyak AV, et al. Survival of adult patients with cystic fibrosis and chronic respiratory infection caused by *Burkholderia cepacia* complex. *Practical Pulmonology*. 2018;(1):60–64. (in Russian).

14. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Patient Registry Annual Report 2017. Available from: <https://www.ecfs.eu/news/patient-registry-annual-report-2017>. Accessed: July 10, 2019.

15. Lezhenko GA, Abaturon OE, Pashkova OE, Pantyushenko LI. Pathogenetic significance of antimicrobial peptides in the implementation of antibacterial protection in children with cystic fibrosis. *Zdorov'e rebenka*. 2013;(46):44–49. (in Ukrainian).

16. Shaginyan IA, Chernukha MY, Avetisyan LR, et al. Epidemiological features of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika*. 2017;16(97):5–13. doi:10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13. (in Russian).

17. Kravchenko VV, Shadrin OG, Lishyshyna OM, et al. Unifikovanyj klinichnyj protokol pervynnoi', vtorynnoi' (specializovanoi') ta tretynnoi' (vysokospecializovanoi') medychnoi' dopomogy: Mukoviscydoz [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Cystic fibrosis]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2016. 72 p. (in Ukrainian).

18. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Patient Registry 2018 Annual Data Report. Bethesda, MD, USA: CFF; 2019. 92 p.

19. Cystic Fibrosis Canada (CFC). Canadian CF Registry 2018 Annual Data Report. Toronto, Canada: CFC; 2019. 48 p.

20. Burova LM, Burova YD. Antibiotic sensitivity of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infectious diseases*. 2016;(85):74–77. doi:10.11603/1681-2727.2016.3.6895. (in Ukrainian).

21. Aktaş Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbasmacı O. Antibiotic susceptibility rates and beta-lactam resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(3):386–397. (in Turkish).

22. Ishchenko OV, Yukhymenko AO, Koshova IP, Ilchenko SI, Stepanyuk DO. Biofilm-forming properties of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* collected from children with Cystic Fibrosis and potential *Bacillus subtilis* impact in vitro. *Morphologia*. 2019;13(3):40–47. doi:10.26641/1997-9665.2019.3.40-47. (in Ukrainian).

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 17.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

Information about authors

S.I. Ilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutics of children diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ilchensv@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-8052-8678>

A.O. Fialkovska, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

K.V. Skriabina, MD, Assistant at the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: k.v.scriabina@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-9792-6269>

Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Скрыбина Е.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Анализ структуры и антибиотикорезистентности этиологически значимых возбудителей хронической инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом, проживающих в г. Днепре

Резюме. Актуальность. Хроническое инфекционное воспаление нижних дыхательных путей, которое формируется на основе генетического дефекта уже в первые годы жизни, является ключевым фактором у больных муковисцидозом (МВ) и определяет прогноз заболевания. Спектр микроорганизмов, которые идентифицируются в нижних дыхательных путях, является весьма специфическим для МВ, но существуют динамические изменения, региональные различия по фенотипам и чувствительности к антибиотикам. **Цель исследования** — мониторинг результатов микробиологического исследования мокроты детей г. Днепра, больных МВ, для определения особенностей местного профиля возбудителей, их чувствительности к антибиотикам и изменений спектра за период с 2008 по 2019 год. **Материалы и методы.** Обследованы 37 детей с МВ в возрасте от 1 до 18 лет. Всем больным МВ было проведено микробиологическое исследование мокроты с определением видовой принадлежности выделенных штаммов бактерий и чувствительности к антибиотикам. Также проанализированы 1257 результатов микробиологического исследования мокроты больных МВ — жителей Днепропетровской области за 2008–2018 годы. **Результаты.** Выявлено, что за последние 10 лет в структуре этиологически значимых патогенов хронической инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом наблюдается постепенное увеличение доли

Staphylococcus aureus и *Pseudomonas aeruginosa* при уменьшении распространенности *Haemophilus influenzae*. Установлено, что большинство выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* были резистентными к действию незащищенных аминопенициллинов, карбоксипенициллинов, цефалоспоринов I и II генераций. Мукоидные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* характеризовались достаточно высоким уровнем антибиотикорезистентности к защищенным цефалоспорином III и IV поколений, фторхинолонам. **Выводы.** За период наблюдения с 2008 по 2019 год видовой состав микробиоты дыхательных путей у детей с МВ в г. Днепре не изменился, однако существенно изменилось соотношение высеваемых микроорганизмов. *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* остаются ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей у больных МВ, однако отмечается рост резистентности указанных патогенов к современным антибактериальным препаратам. Определение уровня резистентности микроорганизмов у конкретного больного способствует адекватному подбору антибактериальных препаратов для лечения обострений хронической бронхолегочной инфекции в соответствии с разработанными протоколами лечения и препятствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; муковисцидоз; микробиота нижних дыхательных путей

S.I. Ilchenko, A.O. Fialkovska, K.V. Skriabina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Analysis of the structure and antibiotic resistance of etiologically significant pathogens of chronic lower respiratory tract infection in children with cystic fibrosis living in Dnipro

Abstract. Background. Chronic infectious inflammation of the lower respiratory tract, which is formed on the basis of a genetic defect in the first years of life, is a key factor in patients with cystic fibrosis (CF) and determines the prognosis of the disease. The spectrum of microorganisms that are identified from the lower respiratory tract is very specific for CF, but there are dynamic changes, regional differences in phenotypes and sensitivity to antibiotics. The purpose of the study was to monitor the results of a microbiological study of sputum in children from Dnipro with CF, to determine the characteristics of the local profile of pathogens, their sensitivity to antibiotics and spectrum changes for the period from 2008 to 2019. **Materials and methods.** The study involved 37 children with CF aged 1 to 18 years. All patients with CF underwent a microbiological examination of sputum with a determination of the species of the isolated bacterial strains and sensitivity to antibiotics. There were also analyzed 1257 results of a microbiological study of sputum in patients with CF — residents of the Dnipropetrovsk region for 2008–2018. **Results.** It has been revealed that over the past 10 years in the structure of etiologically significant pathogens of chronic lower respiratory tract infection in children with CF, a gradual increase in the share of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* has been observed with a decrease in

the prevalence of *Haemophilus influenzae*. *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* were sown more often than other fungi. It was established that most of the isolated strains of *Staphylococcus aureus* were resistant to unprotected aminopenicillins, carboxypenicillins, first- and second-generation cephalosporins. The mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* were characterized by a fairly high level of antibiotic resistance to protected third- and fourth-generation cephalosporins, fluoroquinolones. **Conclusions.** For the observation period from 2008 to 2019, the species composition of the microbiota of the respiratory tract in children with CF in Dnipro did not change, but the ratio of microorganisms sown was significantly changed. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* remain the leading pathogens of lower respiratory tract infections in patients with CF; however, an increase in the resistance of these pathogens to modern antibacterial drugs is noted. Determining the level of resistance of microorganisms in a particular patient contributes to the adequate selection of antibacterial drugs for the treatment of exacerbations of chronic bronchopulmonary infection in accordance with the developed treatment protocols and prevents the selection of resistant strains of microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance; cystic fibrosis; microbiota of the lower respiratory tract