

На правах рукописи

Махмутова Виктория Ринатовна

**РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ
МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ОСНОВАНИИ ИХ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ
И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Титова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Авдеев Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Желенина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней им И.М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » _____ 2024 г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корпус 44, зал заседаний Ученого Совета, аудитория 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, и на официальном сайте <https://www.1spbgnu.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Оптимизация терапии орфанных заболеваний по праву считается актуальной задачей отечественного здравоохранения. Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространённым полиорганным наследственным заболеванием с большой фенотипической и генотипической гетерогенностью, поражающим детей и взрослых во всем мире [Smyth et.al. 2014], которое благодаря методам ранней диагностики, микробиологического обследования и внедрения новых групп лекарственных препаратов привело к увеличению продолжительности жизни пациентов, и заболевание из преимущественно педиатрического заболевания уверенно шагнуло во взрослую сеть.

Тяжесть течения МВ зависит от развития инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. В литературе преимущественно проанализированы особенности микробиологического пейзажа у детей. Микробиологический статус взрослых пациентов МВ в Российской Федерации изучен недостаточно. Трудно переоценить значение бактериальных осложнений дыхательной системы у взрослых пациентов, страдающих МВ. Тяжесть течения МВ зависит от развития инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.* [Bell S.C. 2020]. Инфицирование больных МВ бактериями *Achromobacter spp.* представляет особую опасность, так как данный микроорганизм обладает природной антибиотикоустойчивостью и быстро приобретает резистентность к антимикробным препаратам. Не в полной мере освещен вопрос темпов хронического инфицирования патогенами группы *Achromobacter spp.* и динамики его резистентности в региональных группах пациентов с МВ.

Также все большее внимание уделяется особенностям индивидуального генетического статуса пациента и его влияния на фенотип больного [Красовский С.А. 2019], Данный вопрос недостаточно изучен в регионе г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области (ЛО).

Сложившаяся десятилетиями тенденция эскалации антибактериальной терапии при лечении пациентов с МВ и инфицированием новых патогенных бактерий с выборочной природной устойчивостью не показывает своей эффективности и требует изучения и изменения алгоритмов лечения.

После старта пандемии COVID-19, как вирусная инфекция вызывала особенную настороженность. Отмечена разнородность данных по заболеваемости новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов МВ в зависимости от страны и региона [C.Colombo 2020]. Вопрос особенностей течения новой коронавирусной

инфекции COVID-19 у взрослых пациентов СПб и ЛО изучен недостаточно и явился одной из задач данной работы.

Таким образом, изучение этиологических и патогенетических особенностей формирования инфекционного процесса в легких у взрослых больных с учетом характера генетического дефекта и оптимизация терапии у взрослой когорты пациентов с МВ делают актуальным проведение данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия большое клиническое значение приобретают неферментирующие грамотрицательные респираторные микроорганизмы рода *Achromobacter*, *Burkholderia cepacia complex*, и другие [Шагинян И.А. и др. 2005] у пациентов с МВ.

Существенный вклад в изучение генотипических и фенотипических особенностей пациентов с МВ Северо-Западного региона РФ внесли ученые Т.Е. Гембицкая и Е.В. Бойцова 2015, которые впервые выявили преобладание гомо и гетерозигот по мутации F508del в генотипе больных. Как подчеркивают С.А. Красовский и Е.Л. Амелина с соавторами 2019, МВ имеет свои эпидемиологические и генетические особенности, что необходимо учитывать при создании лечебных программ.

Со старта пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, проблеме течения инфекции у пациентов МВ привлечено должное внимание и представляет интерес изучение особенности течения, исхода и фенотипа взрослого пациента МВ в Северо-Западном регионе РФ.

Вопрос генотипических и микробиологических особенностей у взрослых пациентов с МВ, течения и исхода коронавирусной инфекции COVID-19, определяющие выбор антибактериальной терапии в Северо-Западном регионе изучен недостаточно, что и определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Разработать оптимальные алгоритмы антибактериальной терапии взрослых больных муковисцидозом на основании особенностей генотипического, фенотипического статуса и мониторингования микробиоты.

Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологическую ситуацию и провести сравнительный анализ изменений микробиома респираторного тракта у взрослых больных муковисцидозом за 2016-2021 годы взрослого населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
2. Определить распространенность типов мутаций гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР) у пациентов с хроническим инфицированием неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами.
3. Провести мониторинг резистентности *P.aeruginosa* и *Achromobacter spp.* и их влияния на исход заболевания за 2016-2021 годы.
4. Оценить влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение и исход у пациентов МВ и определить эффективность симптоматической терапии у больных МВ при коронавирусной инфекции COVID-19.
5. Разработать оптимальные алгоритмы антибактериальной терапии взрослых больных муковисцидозом на основании особенностей генотипического, фенотипического статуса и мониторингирования микробиоты нижних дыхательных путей.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено комплексное эпидемиологическое исследование структуры взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за длительный период наблюдения.
2. Впервые определен состав микробиома респираторного тракта и его резистентность у пациентов с муковисцидозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области за длительный период наблюдения.
3. Впервые определено течение и исход коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых пациентов МВ Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
4. Впервые оценена эффективность симптоматической терапии у взрослых пациентов МВ при коронавирусной инфекции COVID-19 в СПб и Лен. Области.
5. Впервые разработаны оптимальные алгоритмы антибактериальной и патогенетической терапии взрослых больных муковисцидозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области с учетом микробиологического и генотипического статуса.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют имеющиеся современные представления об эпидемиологических, микробиологических, функциональных и нутритивных показателей взрослых пациентов с МВ.

Выявлено увеличение количества пациентов и среднего возраста пациентов в регионе за исследуемый период. Определена структура генетического статуса пациентов в регионе: выявлено преобладание «тяжелых» генотипов, однако доля «мягких» генотипов в регионе оказалась выше среднего показателя РФ, что объясняет рост среднего возраста взрослых пациентов. Также выявлено, что «мягкий» генотип

взрослых пациентов МВ характеризуются значительным разнообразием и в 30% являются уникальными для региона.

Доказана целесообразность разделения взрослых пациентов на группы по тяжести мутаций для выделения группы риска по инфицированию НФГОБ, что позволит своевременно предпринимать меры по снижению риска инфицирования НФГОБ в группах риска.

Предложено применение антибактериальной терапии как части комплексного лечения взрослых пациентов МВ, а не приоритетного вида лечения. Разработан оптимальный алгоритм терапии хронической инфекции нижних дыхательных путей чувствительными штаммами *Achromobacter xyl.* и *P. aeruginosa*. Предложен алгоритм терапии хронической инфекции нижних дыхательных путей панрезистентным штаммом *Achromobacter xyl.*

Установлено, что взрослые пациенты с МВ перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 преимущественно в легкой форме и не было выявлено тяжелого течения инфекции у пациентов. При анализе групп пациентов амбулаторного и стационарного лечения COVID-19 не было выявлено различий в типе генотипа, а также микробиологическом статусе, как с хроническим инфицированием золотистым стафилококком, так и инфицированием грамотрицательной флорой (*P. aeruginosa*, *Achromobacter xyl.* и *Burcholderia cepacia*).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне сравнительного когортного исследования с проспективным компонентом с использованием фундаментальных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования в соответствии с поставленной целью. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистическому анализу с применением описательной статистики, включающей параметрические и непараметрические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности генетического статуса взрослых пациентов МВ СПб и Лен. области является большое количество и разнообразие мягких мутаций, что способствует росту количества взрослых пациентов МВ в регионе.
2. Генотип определяет фенотипические особенности (хроническое инфицирование *Achromobacter spp.*), микробиологический статус, несмотря на лечение и выживаемость.
3. Применение карбапенемов и увеличение их дозы не влияет на развитие резистентности и исход. Эскалация антибактериальной терапии не должна быть приоритетным лечением у взрослых пациентов МВ, а должна проводиться в рамках комплексного лечения.
4. Взрослые пациенты МВ СПб и ЛО перенесли новую коронавирусную инфекцию в 2020-2021 г. легче, чем можно было ожидать от пациентов с тяжелым

хроническим инфекционным заболеванием легких и, вероятно, не являются уязвимым контингентом по тяжести течения и летального исхода при COVID-19.

5. Симптоматическое лечение коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых пациентов МВ эффективно в половине амбулаторных случаев.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется исследованием репрезентативных выборок, достаточным объемом проведенных исследований, применением высокоинформативных методов с использованием сертифицированного оборудования. Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации логично и закономерно следуют из всесторонней комплексной оценки полученных в ходе исследования результатов, аргументированы адекватной статистической обработкой. Материалы исследования доложены на ежегодных научно-практических конференциях: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Городская Научно-Практическая конференция Санкт-Петербургский Респираторный день (Санкт-Петербург, 2020 г.); XVI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2021 г.); Всероссийская онлайн школа по муковисцидозу с международным участием «Муковисцидоз: из детства во взрослую жизнь» (Москва, 2021 г.), Всероссийская научно-практическая конференция "Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре" (Санкт-Петербург, 2023 г.), Городская Научно-Практическая конференция Санкт-Петербургский Респираторный день (Санкт-Петербург, 2023 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 публикации, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых отражены результаты и выводы диссертационного исследования.

Личное участие автора в получении результатов

Все этапы диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора. Автором самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования, проведен отбор пациентов, анализ медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты пациентов), сбор клинических данных, выполнены клинические осмотры, консультирование. Самостоятельно проведен анализ материала,

интерпретация полученных результатов, их изложение, а также формулировка выводов и практических рекомендаций. Доля автора в сборе информации – 100%, в статистической обработке – 80%, в обобщении и анализе материала – 100%. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит значительная роль в постановке задач, проведении исследований, анализе и интерпретации результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, глава собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 135 источников, из них 70 отечественных и 65 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 60 взрослых пациентов с МВ от 18 до 65 лет, которые проходили амбулаторное и стационарное лечение в СПб ГБУЗ Городской Многопрофильной Больнице № 2. Диагноз муковисцидоз устанавливался согласно диагностическим критериям ECFS 2014 и далее обновленные стандарты диагностики ECFS 2018.

100% включенных пациентов генетически обследованы. Мутации MBTP I-III классов отнесены к «тяжелым» мутациям, мутации IV-V классов отнесены к «мягким» мутациям (критерии ERCF 2001г).

В рамках исследования анализировались случаи хронической инфекции нижних дыхательных путей согласно критериям Lee et al. (2003). Пациенты получали лечение согласно текущим клиническим рекомендациям на момент исследования.

С 2020 г. по 2022 г. СПб ГБУЗ ГМПБ2 неоднократно перепрофилировалась для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, где пациенты МВ данного исследования проходили стационарное лечение при заболевании COVID-19.

Для обследования пациентов использованы следующие методы:

1. Клинический:

А) объективный осмотр и динамическое наблюдение пациента во время амбулаторного и стационарного лечения.

Б) работа с медицинской документацией. За время данного исследования проанализированы и отобраны данные из 273 историй болезни (48 (2016); 41 (2017); 59 (2018); 56 (2019); 36 (2020); 33 (2021), 60 амбулаторных карт и 383 посевов мокроты, включенных в исследование пациентов. Снижение количества визитов и исследований в

2020-2021 гг. связаны с пандемией новой коронавирусной инфекции и последующим ограничением очных контактов с пациентами.

2. Лабораторный:

А) микробиологическое обследование: частота микробиологического обследования респираторных инфекций у пациентов с МВ составляла 1 раз в 3 месяца. Основным методом диагностики хронической респираторной инфекций 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).

Выявление грамотрицательных бактерий, идентификация которых может вызывать трудности: *Achromobacter spp.*, *Burkholderia spp.* [De Boeck et al.2017], идентифицированы методами молекулярной идентификации (времяпролетная масс-спектрометрия MALDI-TOF MS). 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 2019 г.».

Б) Молекулярное обследование

Диагноз коронавирусная инфекция COVID-19 устанавливался на основании ПЦР тест на SARS - CoV2 или выявления диагностического уровня IgG к SARS CoV2 через 2-3 недели от старта симптомов. Тяжесть течения определялась согласно ВМР. Терапия назначалась согласно текущим ВМР. Проводилось дистанционное анкетирование по телефону согласно опроснику по новой коронавирусной инфекции COVID-19 для пациентов МВ ECFS.

3. Инструментальное обследование.

Исследование ФВД проводилось в отделении функциональной диагностики СПб ГБУЗ ГМПБ№ 2 на бодиплетизмографе экспертного уровня MasterScreen Body Care Fusion, Jager в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по использованию спирометрии Российского Респираторного Общества.

4. Статистическое обследование.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При нормальном распределении признаков в выборке описание количественных показателей выполнено с указанием среднего (М) и стандартного отклонения (σ). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса, точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона; при сравнении признаков в зависимых выборках использовали критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала выполнялась с помощью программы Microsoft Excel 2016 и пакета статистических программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика пациентов Санкт-Петербурга и Ленинградской области за период 2016-2021 гг.

За исследуемый период с 2016 по 2021гг. отмечен ежегодный рост количества взрослых пациентов с муковисцидозом в регионе: 26 (2016 г.), 31 (2017 г.), 41 (2018 г.), 49 (2019 г.), 57 (2020 г.), 53 (2021 г.) соответственно. Таким образом, количество пациентов выросло в 2,19 раз (на 119%) за 6 лет с 2016 по 2021 гг., как за счет перехода детей во взрослую лечебную сеть, так и за счёт выявления впервые установленного диагноза у взрослых пациентов. Средний возраст установления диагноза составил 11 лет, медиана 8,69 лет. В динамике за 6 лет наблюдается увеличение среднего возраста: 26,78 года $\pm 1,71$ (2016 г.), 26,77 года $\pm 1,54$ (2017 г.), 27,82 года $\pm 1,35$ (2018 г.), 27,93 года $\pm 1,25$ (2019 г.), 29,77 года $\pm 1,26$ (2020 г.), 31,33 $\pm 1,33$ лет (2021 г.), что также отразилось в росте медианы возраста с 24 до 29 лет за исследуемые 6 лет.

При оценке респираторной функции по показателю ОФВ₁, % от должного значения, отмечено прогрессивное уменьшение среднего показателя с 58,09% $\pm 4,83$ (2018 г.), 55,31% $\pm 4,48$ (2019 г.), 54,82% $\pm 4,45$ (2020 г.), до 53,91% $\pm 4,44$ (2021 г.) во всей выборке. В то время как среднее значение показателя ФЖЕЛ изменилось менее значительно с 75,02% (2018 г.) до 72,24% (2021 г.).

Нутритивный статус исследуемых пациентов не подвергся убедительным изменениям: медиана значений ИМТ, кг/м², оставалась примерно одинаковой за период наблюдения: 20,71 (2016 г.), 18,1 (2017 г.), 19,45 (2018 г.), 19,60 (2019 г.), 19,67 (2020 г.), 20,23 (2021 г.) соответственно.

При анализе результатов в группе «тяжелых» генотипов средний возраст выявления заболевания был меньше и составил 3,44 года, в то время как в группе «мягких» генотипов 11,58 лет. Также обращает на себя внимание значительный разброс возраста выявления заболевания от первого года жизни до 39,6-43 лет в обеих исследуемых группах. Однако возраст верификации диагноза достоверно был выше в группе больных с «тяжелыми» генотипами в сравнении с группой «мягких» генотипов.

Средний возраст взрослых пациентов с муковисцидозом оказался выше ($p < 0,05$) в группе «мягкого» генотипа 31,6 $\pm 1,25$ лет, в то время как в группе «тяжелого» генотипа 28,3 $\pm 1,25 \pm 3,24$ лет.

При оценке состава пациентов по типу генотипа разных возрастных групп отмечен ежегодный рост количества пациентов с «мягким» генотипов в возрастных группах 24-29 лет, 30-35 лет, в то время как в группе «тяжелых» генотипов наблюдалось значительно снижение количества пациентов в динамике: с 14 пациентов в группе 24-29 лет до 0 пациентов в группе 36-41 лет.

Не было выявлено различий в гендерной структуре взрослых пациентов с МВ, количество мужчин 33 (55%) и женщин 27 (45%) достоверно не отличались во всех возрастных группах.

Генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом

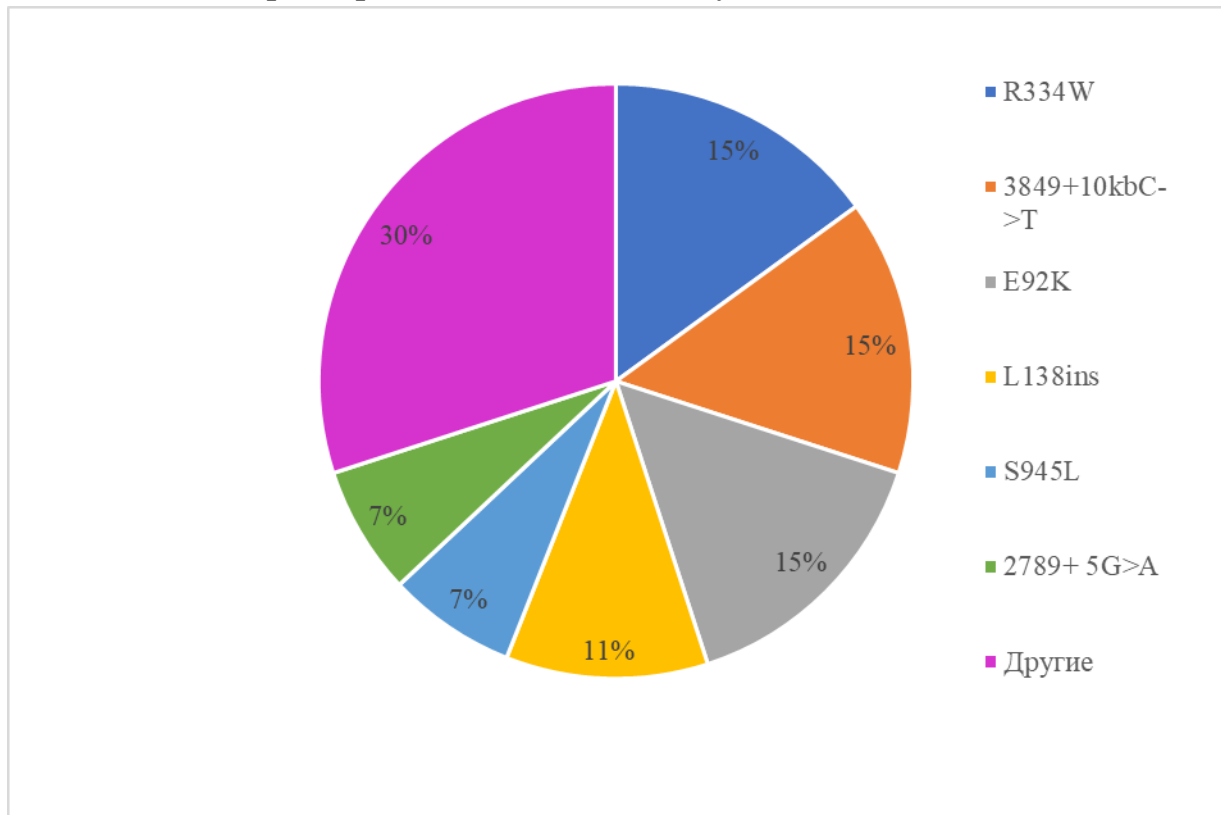


Рисунок 1. Структура «мягких» генотипов.

Охват генетического обследования в Санкт-Петербурге и ЛО согласно регистру МВ 2021 г. 99%. При анализе генетического статуса закономерно преобладание «тяжелых» генотипов (55%), однако выявленная доля 45% «мягких» генотипов в регионе оказалась выше среднего показателя РФ 36,7% согласно регистру МВ РФ 2021г., а также отличается разнообразием и в 30% являются уникальными для СЗФО (Рисунок 1).

При распределении видов генотипа по возрастам (Рисунок 2) отмечено уменьшение доли гомозигот по F508del в возрасте до 30 лет, что связано со смертью части пациентов в этом возрасте в исследуемой выборке. Группа генотипов F508del/не F508del представлена в среднем на одном уровне во всех группах наблюдения, группа 36-41 год представлена только генотипами не F508del/не F508del и явилась самой малочисленной группой (4 пациента (6,6%)).

Установлено следующее распределение пациентов с «мягкими» генотипами: R334W – 4 (15%), 3849+10kbC-> T – 4 (15%), L138ins – 3 (11%), E92K – 4 (15%), S945L – 2 (7%), 2789+ 5G>A-2(7%).

У 8 пациентов (30%) имеется уникальный для региона тип «мягкого» генотипа взрослых пациентов МВ на момент 2021 г. (D1152H, L1093P, p.Lys1468Asn, F1286S, Q98R, 4022insT, -461A-> G, E217G).

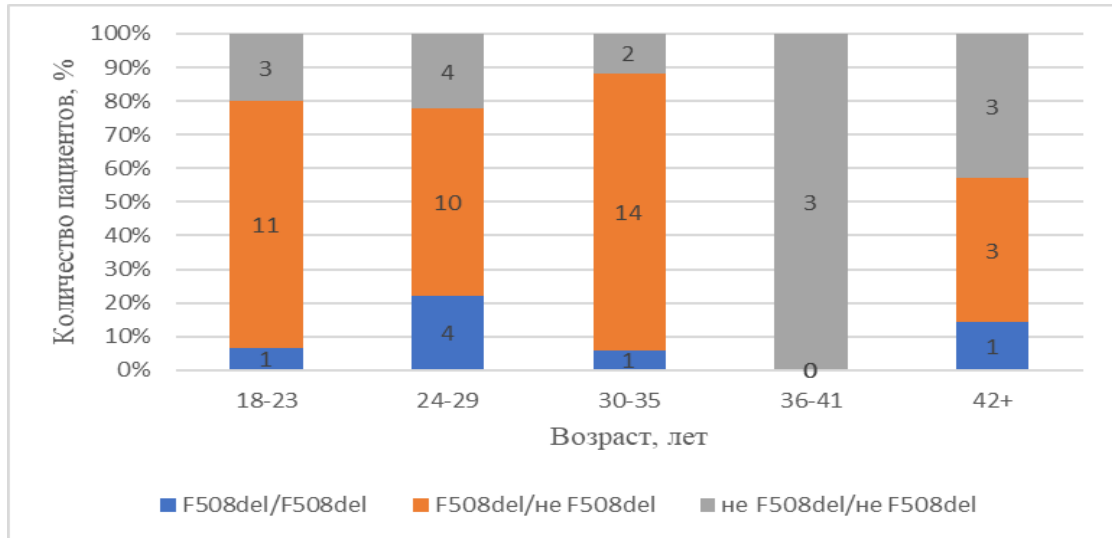


Рисунок 2. Распределение гомозигот и гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста.

Анализ антропометрических данных пациентов с муковисцидозом

При оценке динамики ИМТ групп «тяжелого» и «мягкого» генотипа за период наблюдения (Рисунок 3) отмечен достоверно более высокий нутритивный статус у пациентов с «мягким» генотипом и составляет в среднем на 2 кг/м² выше за весь период наблюдения. Также отмечена положительная динамика ИМТ к 2021г в обеих генотипических группах: увеличение ИМТ с 20,94 до 21,98 кг/м² и с 18,41 до 19,24 кг/м² в группах «мягкого» и «тяжелого» генотипа соответственно.

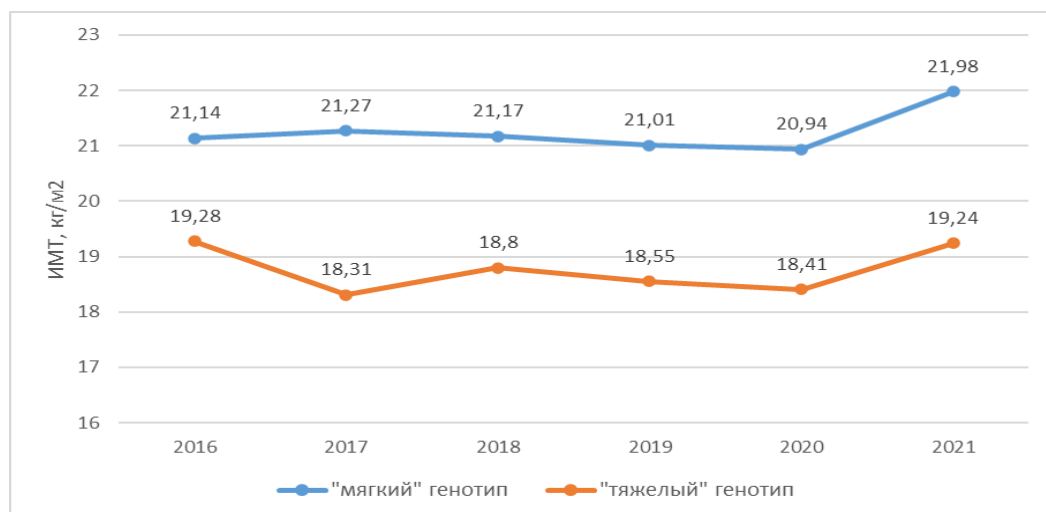


Рисунок 3. ИМТ у взрослых пациентов МВ с «мягким» и «тяжелым» генотипом.

Анализ функциональных данных пациентов с муковисцидозом

В обеих группах чувствительных и резистентных штаммов *Achromobacter xyl.* ежегодно прогрессивно достоверно снижался показатель ОФВ1, при этом группа резистентных штаммов *Achromobacter xyl.* изначально имела более низкие функциональные показатели ОФВ1 (Ме = 1,69л), чем в группе чувствительных штаммов *Achromobacter xyl.* где ОФВ1 (Ме = 2,07л) (Таблица 1)

Таблица 1. Распределение функционального статуса у больных МВ.

Группа	Ме (Q1-Q3) ОФВ1 2016	Ме (Q1-Q3) ОФВ1 2017	Ме (Q1-Q3) ОФВ1 2018	Ме (Q1-Q3) ОФВ1 2019	Ме (Q1-Q3) ОФВ1 2020	р
Чувствительны к карбапенемам	2,07 (1,73- 2,82)	1,99 (1,57- 2,77)	1,85 (1,47- 2,74)	1,68 (1,07- 2,59)	1,48 (1,00- 2,42)	p(16/17)=0,025 p(17/18)=0,025 p(18/19)=0,025 p(19/20)=0,023
Резистентны к карбапенемам	1,69 (1,48- 1,87)	1,55 (0,96- 1,79)	1,32 (0,92- 1,73)	1,04 (0,85- 1,59)	0,85 (0,73- 1,30)	p(16/17)=0,014 p(17/18)=0,014 p(18/19)=0,014 p(19/20)=0,025

Микробиологическая характеристика пациентов с муковисцидозом

За период исследования с января 2016 г. по декабрь 2021 г. от 60 взрослых пациентов с МВ было получено и проанализировано в общей сложности 685 проб мокроты.

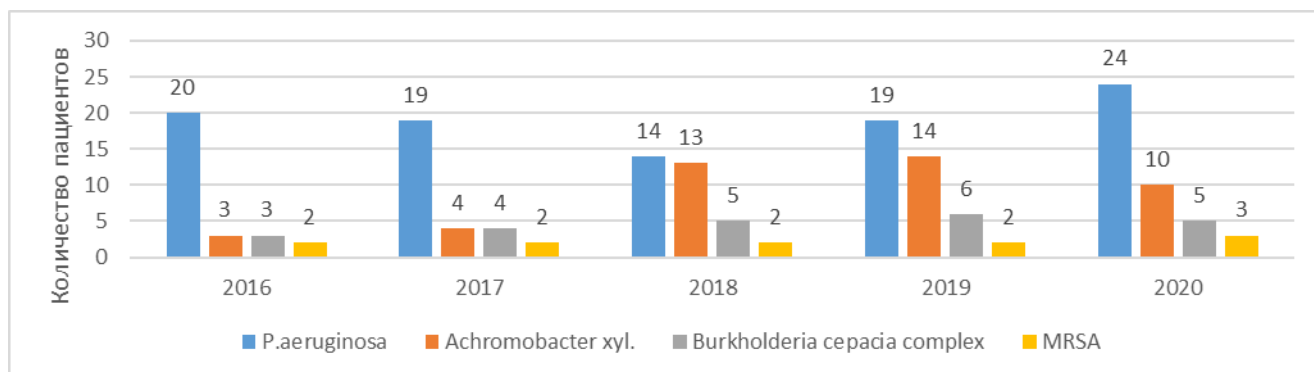


Рисунок 4. Динамика хронической инфекции взрослых пациентов СПб и ЛО.

При анализе видовой структуры респираторной микрофлоры отмечен рост доли *Achromobacter xyl.* до 14 пациентов 34,1% 2018 и *Burcholderia* сс. до 5 пациентов 18,8% 2020 (Рисунок 4).

Таблица 2. Структура всех изолятов микрофлоры, выделенных из мокроты взрослых пациентов МВ СПб и ЛО.

Микроорганизм	% изолятов
<i>S.aureus</i>	31,6%
<i>P. aeruginosa</i>	28,1%
<i>Achromobacter xyl.</i>	9,8%
<i>B. cepacia complex</i>	4,1%
<i>S. maltophilia</i>	2,1%
<i>Serrata marcescens</i>	2,1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	2,1%
Другие НФГОВ	1,6%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4,7%
MRSA	3,7%
<i>Neisseria subflava</i>	2,8%
<i>Aspergillus spp.</i>	1,9%
<i>Candida spp.</i>	5,4%

Самыми частыми микроорганизмами в посевах взрослых пациентов МВ из клинически значимых явились *P.aeruginosa* 28,1%, *Achromobacter xyl.* 9,8%, *B.cepacia complex* 4,1%, *S. Maltophilia*- 2,1%, *Serrata marcescens* - 2,1%. (Таблица 2).

Общая доля НФГОВ из всех выделенных изолятов составила значительную часть 49,9%. Доля *Achromobacter spp.* среди всех выделенных НФГОВ составила 9,8%, что является самым высоким показателем в сравнении с другими регионами РФ. Также при оценке структуры выделенных НФГОВ отмечено разнообразие патогенных видов, выделение таких редких видов как *Ochrobactum anthropi*, *Shewanella algae*.

При сравнительном анализе активности карбапенемов (меропенем) в отношении *Achromobacter xyl.* в период 2016-2017 гг. выявлены следующие закономерности-карбапенемы были активны в отношении 50% штаммов *Achromobacter xyl.* 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 (Рисунок 5).

Также отмечено увеличение количества пациентов с хроническим инфицированием *Achromobacter xyl.* с 4 человек в 2016 г. до 14 и 13 человек соответственно в 2019 и 2020 гг. Если в период 2016-2018 гг. количество чувствительных и резистентных штаммов в выборке пациентов с хроническим инфицированием *Achromobacter xyl.* сохранялось в равном количестве, то в последующих годах баланс

значительно сместился в сторону резистентных штаммов и чувствительность снизилась до 37,5% в 2019 г. и далее до 30,7% в 2020 г. При мониторинговании резистентности *Achromobacter xyl.* к карбапенемам за 6 лет вместе с ростом количества инфицированных пациентов отмечен прогрессивное снижение чувствительности штаммов *Achromobacter xyl.* к карбапенемам.



Рисунок 5. Мониторинг резистентности *Achromobacter xyl.* к карбапенемам.

При оценке двух сопоставимых групп по возрасту, доли тяжелых мутаций и срокам инфицирования *Achromobacter spp.* (Таблица 3), не выявлено различий в сроках развития панрезистентности к меропенему (Рисунок 6).

Таблица 3. Группы терапии *Achromobacter spp.* препаратами Цефтазидим 6 гр/сутки+амикацин 1 гр/сутки и Меропенем 3 гр/сутки.

Показатель	Цефтазидим 6 гр + амикацин 1 гр/сутки	Меропенем 3 гр/сутки	P value
Пол, % мужчин	4 (57,1%)	4 (57,1%)	—
Возраст инфицирования, <i>Achromobacter spp.</i> , лет	24,14±3,18	19±2,47	0,22
"тяжелый" генотип, %	4 (57,1%)	5 (71,4%)	
ОФВ1, %	48,11±10,10	30,08±5,37	0,14
ИМТ, кг/м2	20,75±2,15	17,77±1,32	0,22
Срок формирования панрезистентности, лет	3,28±1,22	4,71±1,44	0,46

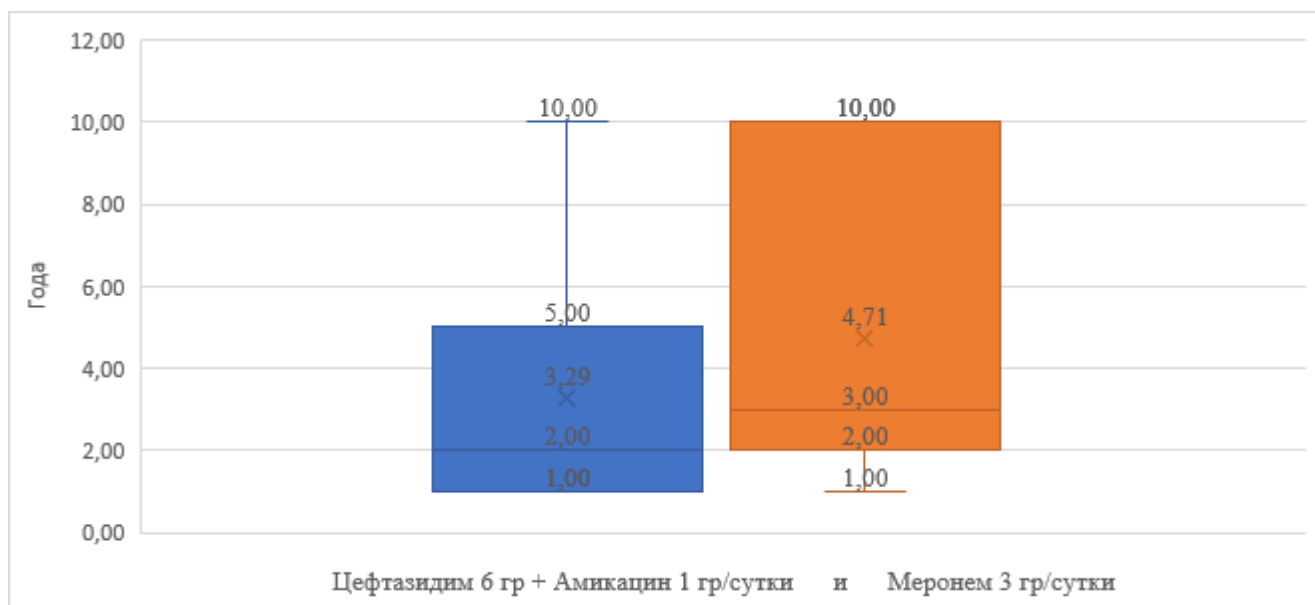


Рисунок 6. Сроки формирования панрезистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам.

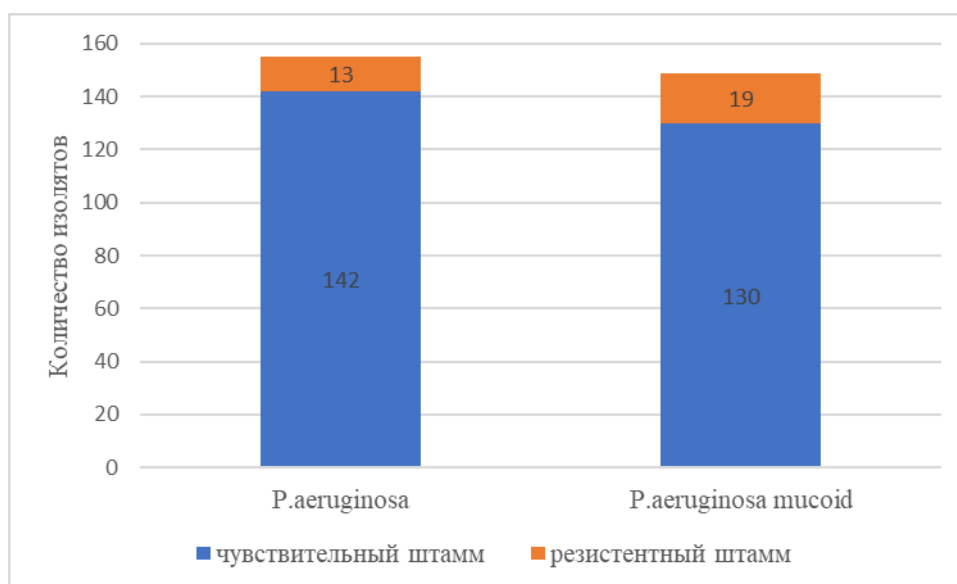


Рисунок 7. Структура изолятов *P. aeruginosa* и чувствительность к тобрамицину.

Значительный процент штаммов *P. aeruginosa* 90,8% в регионе оказались чувствительны к тобрамицину (Рисунок 7). Группа мукоидного штамма *P. aeruginosa* показала меньшую чувствительность, чем группа немуконидного штамма, однако также оказалась в значительном проценте случаев 86,7% чувствительны к тобрамицину.

Для оценки эффективности терапии нами выбран показатель продолжительности жизни в сроки исследования 2016-2021 гг., ввиду того что все 11 пациентов с хроническим инфицированием *Acinetobacter spp.* проходили курсы антибактериальной терапии в рамках стационарного лечения, задокументирована положительная клиничко-

лабораторная динамика на фоне лечения и отсутствие осложнений у всех включенных пациентов обеих групп. Данные рисунка 8 показывают, что частота обострения муковисцидоза была достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов с «тяжелым» генотипом, чем у пациентов с «мягким» генотипом.



Рисунок 8. Частота курсов меропенема у пациентов с хроническим инфицированием панрезистентного штамма *Achromobacter xyl*. с «мягким» и «тяжелым» генотипами.

В группах терапии меропенем 3 гр/сутки или меропенем 6 гр/сутки не было получено различий ($p > 0,05$) в сроках выживаемости у пациентов с хроническим инфицированием панрезистентного штамма *Achromobacter xyl*. Все погибшие пациенты в нашем исследовании были из группы «тяжелого» генотипа, вне зависимости от группы терапии (Рисунок 9).

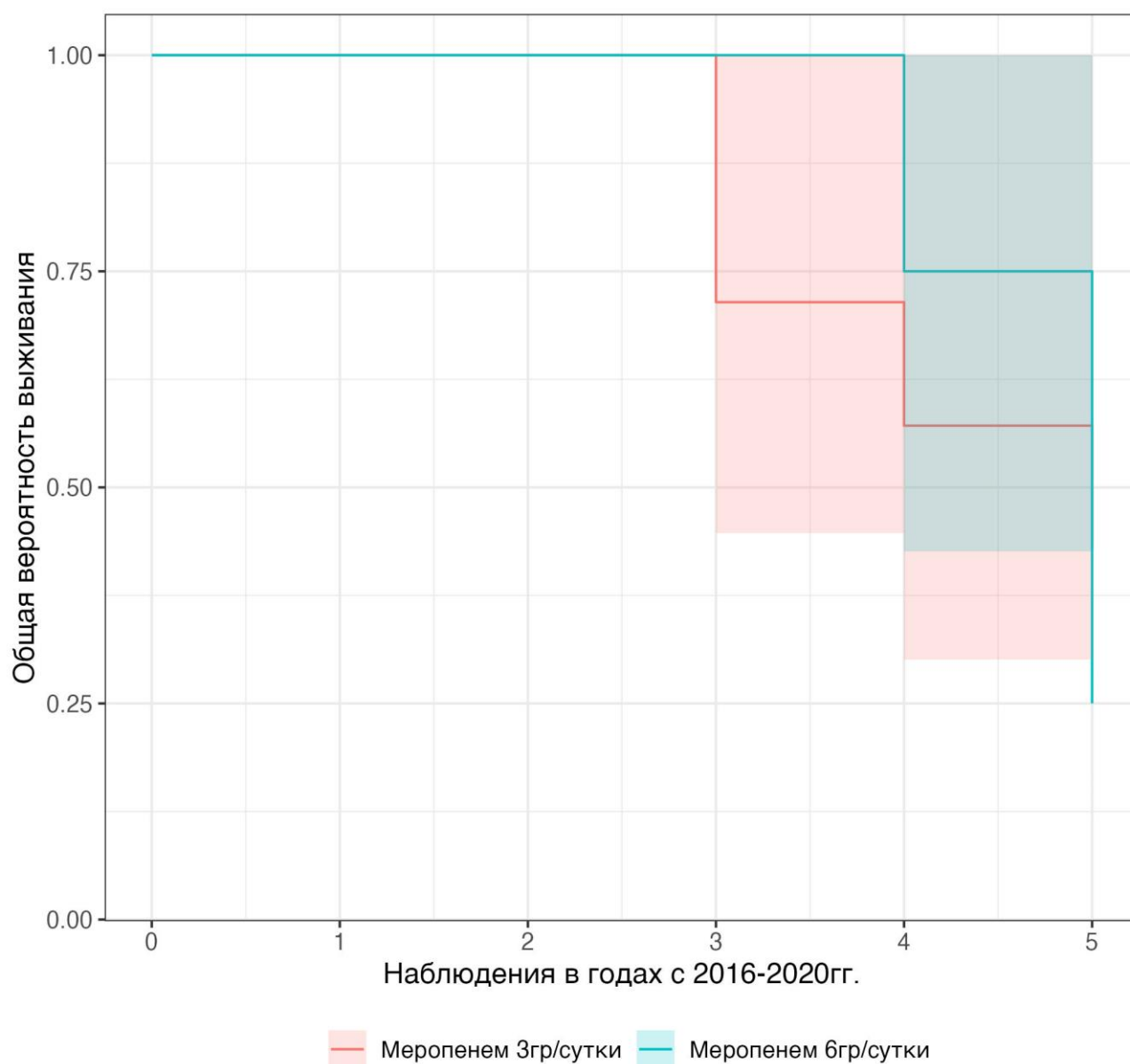


Рисунок 9. Выживаемость пациентов с хроническим инфицированием панрезистентного штамма *Achromobacter xyl*. в группах терапии меропенем 3 гр/сутки и меропенем 6гр/сутки.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с муковисцидозом

Среди 56 пациентов у 10 выявлена коронавирусная инфекция, у 2 пациентов протекала в тяжелой форме, осложнилась внебольничной двусторонней пневмонией. За время пандемии в рамках исследования не было отмечено тяжелого течения или летальных исходов COVID-19 у взрослых пациентов МВ в регионе. Заболевание протекало преимущественно в легкой форме, в трети случаев потребовалась стационарное лечение в связи с обострением основного заболевания (Таблица 4). Согласно результатам исследования 37,5% пациентов прошли стационарное лечение, 62,5% амбулаторное лечение, из них половина – 5 пациентов (31,5%) получали исключительно симптоматическое лечение амбулаторно без дополнительного назначения антибактериальной терапии.

При оценке нутритивного статуса у заболевших, у единственной пациентки с дефицитом массы тела (ИМТ = 15,2 кг/м²) было отмечено тяжелое течение COVID-19, потребовавшее стационарного лечения. Второй госпитализированный пациент имел ИМТ на нижней границе нормы (ИМТ = 18,56 кг/м²). 3 пациентов с тяжелым течением смешанной формы муковисцидоза умерли за время наблюдения в связи с тяжелым обострением основного заболевания и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Клинико-рентгенологическая картина, лабораторные данные пациентов не соответствовали коронавирусной инфекции, минимум двукратные ПЦР на SARS CoV2 были отрицательные, данных за COVID-19 не получено.

Среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в обеих группах амбулаторного и стационарного лечения встречались пациенты и с «тяжелым» и с «мягким» генотипом в равной степени, также, как и с хроническим инфицированием как золотистым стафилококком, так и инфицированием грамотрицательной флорой (*P. aeruginosa*, *Achromobacter xyl.* и *Burcholderia cepacia*).

Таблица 4. Основные показатели течения коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых пациентов МВ в исследуемой группе

Показатель, (количество пациентов)	Результат
Выявлен COVID-19,	16 (28%)
Стационарное лечение	6 (37,5%)
Амбулаторное лечение	10 (62,5%)
Антибактериальная + Симптоматическая терапия	5 (31,25%)
Симптоматическая терапия	5 (31,25%)
Степени тяжести COVID-19	
Легкая степень тяжести	10 (62,5%)
Средняя степень тяжести	6 (37,5%)
Тяжелая степень тяжести	0
Умершие от COVID-19	0
Умершие от обострения МВ	6 (10,5%)

Среди симптомов преобладали лихорадка (93,7%) и одышка (75%) у абсолютного большинства пациентов. Также обращало на себя внимание что около половины пациентов 43,7% более тщательно выполняли рекомендации по плановой ежедневной терапии и 31,2% более тщательно выполняли обязательную ежедневную кинезиотерапию. Также важно отметить, что никто из пациентов в нашем исследовании не снизил регулярность выполнения рекомендаций и ежедневной кинезиотерапии, 56,3% и 68,8% соответственно продолжили плановое лечение с той же регулярностью, как и до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Тем не менее большинство пациентов (75%) отметила увеличение частоты обострения заболевания в этот период.

ВЫВОДЫ

1. В СПб и ЛО выявлена высокая частота взрослых пациентов МВ (45%) с «мягким» генотипом и значительное разнообразие мягких мутаций в сравнении с другими регионами, что способствует достоверному увеличению среднего возраста $29,8 \pm 9,24$ (2021 г.) и количества взрослых больных МВ в регионе за 6 лет (2016-2021 гг.) Отмечено нарастание хронического инфицирования НФГОб инфекции: *Achromobacter spp.* (17,5%) и *Burkholderia spp.* (8,7%).

2. Частота «тяжелого» генотипа у взрослых пациентов МВ с хроническим инфицированием НФГОб выше, чем в группе «мягких» генотипов и составляет 64,2% для *Achromobacter spp.*, 71,4% для *P. aeruginosa mucoid*. Немуконидная форма *P. aeruginosa* чаще встречается у пациентов с «мягким» генотипом в 62,5%. Установлено, что тип генотипа влияет на выживаемость пациентов, 100% умерших пациентов имели тяжелый генотип.

3. Двукратный рост инфицирования *Achromobacter spp.* за период исследования сопровождался прогрессивным снижением чувствительности возбудителя к карбапенемам с 53,8% до 30,7%, что привело к увеличению смертности, число пациентов уменьшилось к концу периода наблюдения. Все погибшие пациенты с хронической инфекцией *Achromobacter spp.* имели панрезистентный штамм и «тяжелый» генотип. Изменчивость чувствительности к карбапенемам является клинически и эпидемиологически значимой и указывает на необходимость мониторинга антибиотикорезистентности в динамике для эффективного лечения пациентов МВ.

4. Заболевание COVID-19 в 2020-2021 гг. у взрослых пациентов МВ в СПб и ЛО протекало преимущественно в легкой форме, без признаков обострения основного заболевания, не было зарегистрировано тяжелого течения инфекции и летальных исходов в регионе. Установлено, что взрослым пациентам МВ с COVID-19 исключительно симптоматическая терапия НПВС является достаточным объемом терапии и не потребовалось назначения антибактериальной терапии в 50% случаев амбулаторного лечения.

5. Повышение дозы меропенема в группе резистентных штаммов *Achromobacter spp.* не влияет на выживаемость пациентов. Схемы лечения меропенем и цефтазидим + амикацин не имеют различий в развитии резистентности у чувствительных штаммов *Achromobacter spp.*

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании группы риска по инфицированию *Achromobacter xyl.* у взрослых пациентов МВ целесообразно выделять пациентов с «тяжелыми» мутациями, что дает возможность своевременно более тщательно выполнять меры по снижению риска заражения.
2. Предложено применение схемы лечения цефтазидим/амикацин для пациентов с хроническим инфицированием чувствительного штамма *Achromobacter xyl.* как равнозначной действующей на развитие резистентности в будущем в сравнении с группой меропенема.
3. Рекомендовано продолжение терапии тобрамицином для пациентов с хроническим инфицированием *P. aeruginosa* в СПб и ЛО вследствие выявленной региональной особенности – высокой чувствительности штаммов к препарату.
4. Для эффективного лечения взрослых пациентов МВ не рекомендовано увеличение дозы антибактериальной терапии меропенемом, целесообразно использование дозировки, согласно текущим рекомендациям.
5. У амбулаторных взрослых больных МВ с COVID-19 следует считать эффективной схему лечения без назначения дополнительной антибактериальной терапии при отсутствии признаков обострения основного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Махмутова В.Р. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой / В.Р. Махмутова, Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Т.А. Степаненко // Российский Медицинский Журнал «Медицинское обозрение». - 2020. - №4. - С. 186-191.
2. Махмутова В.Р. Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / В.Р. Махмутова, Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, О.Н. Титова // Пульмонология. – 2021. - №31(2). - С. 189-196.
3. Махмутова В.Р. Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом / В.Р. Махмутова, Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова // Российский Медицинский Журнал «Медицинское обозрение». – 2021. - №7. - С. 462-467.
4. Титова О.Н. Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении / О.Н. Титова, В.Р. Махмутова, Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, Т.А. Степаненко, Н.А. Шкляревич // Пульмонология. – 2023. - №33(3). – С. 366-373.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная Организация здравоохранения
ЛО	– Ленинградская область
МВ	– муковисцидоз
МВТР	– трансмембранный ген муковисцидоза
НФГОВ	– неферментирующие грамотрицательные бактерии
РФ	– Российская Федерация
СПб	– Санкт-Петербург
ФВД	– функция внешнего дыхания
ECFS	– European Cystic Fibrosis Society – Европейское общество муковисцидоза)