

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.24

Симонов М.В.<sup>1</sup>, Симонова О.И.<sup>1,2,3</sup>, Лазарева А.В.<sup>1</sup>, Горинова Ю.В.<sup>1</sup>, Пушков А.А.<sup>1</sup>, Савостьянов К.В.<sup>1</sup>,  
Смирнов И.Е.<sup>1</sup>

## Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 119049, Москва, Россия

### Резюме

**Актуальность.** У детей, больных муковисцидозом (МВ), из Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) ранее выявлены особенности клинических проявлений болезни и изменения частот патогенных вариантов гена *CFTR*.

**Цель работы:** определить изменения состава микробиоты дыхательных путей (МДП) у больных МВ детей из субъектов СКФО.

**Материалы и методы.** У 148 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес с подтвержденным диагнозом МВ исследована МДП. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью посева на селективные и хромогенные питательные среды, с помощью иммунохимических и биохимических методов, системы автоматизированного микробиологического масс-спектрометрического анализа. Поиск нуклеотидных вариантов гена *CFTR* осуществляли методом высокопроизводительного секвенирования образцов цельной крови больных МВ, выявленные варианты были валидированы при помощи секвенирования по Сэнгеру. Определяли возраст первичного высева этиологически значимой микробиоты и анализ корреляций.

**Результаты.** Впервые описан количественный и качественный состав МДП детей, больных МВ, из различных субъектов СКФО. МДП содержит 45 видов бактерий и плесневой грибок из отдела аскомицетов. Значимое место (86,3%) занимают грамотрицательные микроорганизмы, доля грамположительных бактерий — 13,6%. Ведущими в составе МДП больных МВ были *Pseudomonas aeruginosa* (68,9%), *Staphylococcus aureus* (66,8%; из них 37,1% штаммов были устойчивы к метициллину), *Haemophilus influenzae* (51,3%), *Moraxella catarrhalis* и *Klebsiella pneumoniae* (по 30,4%). Биоразнообразие МДП больных МВ детей различных субъектов СКФО отличается от других регионов России высоким содержанием *P. aeruginosa* и *H. influenzae*, для них не характерно выделение *Achromobacter xylosoxidans*. Впервые установлено уникальное распределение частот аллелей гена *CFTR* у больных МВ детей из различных субъектов СКФО. Самыми частыми патогенными вариантами гена *CFTR* являлись *p.Y515* (150 аллелей; 51,9%), *p.W1282* (48 аллелей; 16,6%), *p.E92K* (26 аллелей; 8,9%); доля данных патогенных вариантов в России составила 2,48, 1,73 и 3,67% соответственно.

**Заключение.** Установленные закономерности биоразнообразия МДП у больных МВ детей необходимы для оптимизации их лечения и профилактики обострений болезни. Учитывая высокое содержание гемофильной палочки в составе МДП детей с МВ, особое внимание необходимо обращать на вакцинацию детей против гемофильной инфекции типа b.

**Ключевые слова:** дети; муковисцидоз; микробиота респираторного тракта; микробный спектр; ген *CFTR*; Северо-Кавказский федеральный округ

**Для цитирования:** Симонов М.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Смирнов И.Е. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(1): 13–22. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-13-22> <https://elibrary.ru/txpcrp>

**Для корреспонденции:** Симонов Максим Викторович, мл. науч. сотр., врач-педиатр, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [drsimonov@vk.com](mailto:drsimonov@vk.com)

**Участие авторов:** Симонова О.И., Лазарева А.В., Савостьянов К.В. — концепция и дизайн работы; Лазарева А.В., Симонов М.В., Горинова Ю.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Пушков А.А., Савостьянов К.В. — проведение молекулярно-генетического исследования; Симонова О.И., Пушков А.А., Смирнов И.Е. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.12.2024  
Принята к печати 30.01.2025  
Опубликована 28.02.2025

Maxim V. Simonov<sup>1</sup>, Olga I. Simonova<sup>1,2,3</sup>, Anna V. Lazareva<sup>1</sup>, Yuliya V. Gorinova<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Ivan E. Smirnov<sup>1</sup>

## Microbiota of the respiratory tract in children with cystic fibrosis in various subjects of the North Caucasus Federal District

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>3</sup>Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation

### Summary

**Introduction.** The microbial biodiversity of the respiratory tract in children with cystic fibrosis (CF) in various subjects of the North Caucasus Federal District (NCFD) has not yet been sufficiently described. In the NCFD children with CF were previously shown to have specific clinical manifestations of the disease and changes in the frequencies of pathogenic variants of the *CFTR* gene. In this regard, the topic of the work is relevant.

**The aim of the study.** To detect changes in the microbiota composition of the respiratory tract in CF children in various subjects of the NCFD.

**Materials and methods.** There were examined one hundred 48 CF children, who underwent a study of the microbiota of the respiratory tract. The patients were divided into 2 groups: by subject (children of the Chechen, Karachay-Cherkess, Ingush, Kabardino-Balkarian, North Ossetia — Alania and Dagestan Republics) and by age (1 — infants under 12 months, 2 — 1–3 years, 3 — 3–7 years, 4 — 7–17 years).

**Results.** For the first time, changes in the quantitative and qualitative composition of the respiratory tract microbiota in CF children in various subjects of the NCFD are presented. The quantitative composition of the microbiota of the respiratory tract of CF patients is represented by 45 species of bacteria and mold from the department of ascomycetes. Gram-negative microorganisms (86.3%) occupied a significant place in the composition of the microbiota of the respiratory tract in CF patients. The proportion of Gram-positive bacteria was 13.6%. The leading microbiota in the respiratory tract in CF patients in various subjects of the NCFD were: *P. aeruginosa* (68.9%), *S. aureus* (66.8%), of which 37.1% are *MRSA*, *H. influenzae* (51.3%), *Moraxella catarrhalis* and *K. pneumoniae* (30.4%), respectively. The biodiversity of the microbiota of the respiratory tract in CF children in various subjects of the NCFD differs from other regions of the Russian Federation in the high content of *P. aeruginosa* and *H. influenzae*, they are not characterized by the isolation of *Achromobacter xylosoxidans*. For the first time, a unique frequency distribution of the *CFTR* gene alleles was revealed in children with CF in various subjects of the NCFD. The most common pathogenic variants of the *CFTR* gene among all subjects of the NCFD were *p.Y515* (150 alleles/51.9%), *p.W1282* (48 alleles/16.6%), and *p.E92K* (26 alleles/8.9%). While the share of these pathogenic variants in the Russian Federation was 2.48%, 1.73%, and 3.67%, respectively.

**Conclusion.** The established patterns of biodiversity of the microbiota of the respiratory tract in CF children are necessary to optimize their treatment and prevent exacerbations of the disease. Given the high content of hemophilic bacillus in the microbiota in CF children, special attention should be paid to vaccination of children against hemophilic infection type B.

**Keywords:** children; cystic fibrosis; respiratory tract microbiota; microbial spectrum; *CFTR* gene; North Caucasus Federal District

**For citation:** Simonov M.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Gorinova Yu.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Smirnov I.E. Microbiota of the respiratory tract in children with cystic fibrosis in various subjects of the North Caucasus Federal District. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(1): 13–22. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-13-22> <https://elibrary.ru/txpcrp>

**For correspondence:** Maxim V. Simonov, junior researcher, pediatrician at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, [drsimonov@vk.com](mailto:drsimonov@vk.com)

**Contribution:** Simonova O.I., Lazareva A.V., Savostyanov K.V. — concept and design of the work; Lazareva A.V., Simonov M.V., Gorinova Yu.C. — collection and processing of the material, writing the text; Pushkov A.A., Savostyanov K.V. — conducting molecular genetic research; Simonova O.I., Pushkov A.A., Smirnov I.E. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

### Information about the authors:

Simonov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618>  
Simonova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>  
Lazareva A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>  
Gorinova J.V., <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>  
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>  
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>  
Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: December 26, 2024

Accepted: January 30, 2025

Published: February 28, 2025

### Введение

Муковисцидоз (МВ) (OMIM #219700) — это частое и одно из самых сложных наследственных хронических моногенных заболеваний у детей, причиной которого являются патогенные нуклеотидные варианты в гене *CFTR* (*cystic fibrosis transmem-*

*brane conductance regulator*) [1]. МВ встречается с частотой от 1 : 1500 до 1 : 5000 [2]. Общее число больных МВ в России, по данным «Программы 14 высокотратных нозологий», составляет 4346 человек [3].

На тяжесть течения МВ у детей влияет множество факторов. Значимыми являются патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* [4]. Фе-

нотипические проявления МВ и исходы болезни находятся в зависимости от класса мутаций. Варианты I–III классов негативно влияют на функцию поджелудочной железы, вызывая раннюю панкреатическую недостаточность. Варианты IV–VI классов обладают протективным эффектом на панкреатическую функцию. Поэтому варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* I–III классов называют тяжёлыми, а IV–VI — мягкими. При их сочетании в генотипе эффект мягкого варианта преобладает над тяжёлым [5, 6]. Выделяют VII класс патогенных вариантов гена *CFTR*, к которому относят варианты с нарушением образования информационной рибонуклеиновой кислоты. Это могут быть как структурные варианты гена *CFTR* (делеции и инсерции), охватывающие несколько экзонов и нарушающие нормальную структуру гена, так и нормальный сплайсинг (примером является распространённая в России делеция *c.54-5940\_273+10250del21kb p.Ser18Argfs\*16*) либо варианты, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона [7].

Немаловажным фактором в клинических проявлениях МВ являются биоразнообразие и состав микробиоты дыхательных путей (МДП) больных МВ, которые определяют патогенетические изменения в бронхолёгочной системе [8]. Различный количественный и качественный состав МДП у больных МВ является значимой причиной осложнений и смерти больных МВ. Это связано с тем, что противомикробная защита, в том числе мукоцилиарный транспорт, у больных МВ практически не работают [9]. Чаще всего в составе МДП таких больных выявляются *Staphylococcus aureus*, штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex (BCC), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. В формировании бронхолёгочной патологии при МВ у детей могут участвовать типичные микроорганизмы, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, а также хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales* [10]. Больные МВ имеют высокие риски инфицирования нетуберкулёзными микобактериями — *Mycobacterium abscessus* complex, *Mycobacterium avium* complex и другими патогенными для больных МВ микроорганизмами, например, аэробными плесневыми грибами из отдела аскомицетов — *Aspergillus* spp. [11, 12].

Клинические особенности МВ у детей могут различаться в зависимости от этнической принадлежности больных. Нами ранее показано, что больные МВ дети из Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) имеют особенные клинические проявления МВ, а также характерный спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, которые отличаются от других субъектов РФ [13]. В связи с этим можно полагать, что МДП детей, больных МВ, из разных субъектов РФ, входящих в СКФО, может отличаться от таковой в других популяциях. В составе МДП больных МВ, проживающих в СКФО, часто выявлялись *S. aureus* — 58,6%, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 20,3%, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) — 18% и *Achromobacter* spp. — 7% [14]. Однако сведения о полном биоразнообразии МДП больных МВ отсутствуют. Согласно данным регистра пациентов с МВ за 2022 г. у них отмечены изменения состава

МДП: доля *S. aureus* уменьшилась с 58,6 до 54,3%, а *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) увеличилась с 20,3 до 32,2% [15]. Это указывает на изменения биоразнообразия МДП больных МВ детей из СКФО.

**Цель работы:** определить изменения состава МДП у больных МВ детей из разных субъектов РФ, входящих в СКФО.

## Материалы и методы

Обследовано 148 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес с подтверждённым диагнозом МВ из субъектов РФ, входящих в СКФО: Чеченской Республики (ЧР;  $n = 76$ ), Карачаево-Черкесской Республики (КЧР;  $n = 28$ ), Республики Дагестан (РД;  $n = 20$ ), Республики Ингушетия (РИ;  $n = 12$ ), Республики Северная Осетия — Алания (РСОА;  $n = 8$ ), Кабардино-Балкарской Республики (КБР;  $n = 4$ ), проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Биологическим материалом для микробиологического исследования служили образцы мокроты и трахеального аспирата, полученного с помощью медицинского аспиратора «Atmos C161 DDS» («ATMOS Medizin Technik») [16]. Биоматериал (мокрота и трахеальный аспират) перед посевом разводили раствором 0,9% NaCl в соотношении 1 : 10, затем гомогенизировали механическим способом с помощью стеклянных бус. Посев мокроты и трахеального аспирата осуществляли полуколичественным методом с помощью калибровочной петли (5 мм) на питательные среды: кровяной агар с 3% содержанием лошадиной сыворотки, «шоколадный» агар с добавлением никотинамидаденидинуклеотида до содержания 10 мкг/мл, UriSelect 4 агар («Bio-Rad»), *Pseudomonas aeruginosa* агар («Bio-Rad»), *Burkholderia cepacia* агар («Himedia») и Сабуро агар («Himedia»). Затем инкубировали в термостате при 37°C в течение 24–72 ч.

Микроорганизмы идентифицировали после посева на селективные и хромогенные питательные среды с помощью иммунохимических и биохимических методов, системы автоматизированного микробиологического масс-спектрометрического анализа «Autof ms1000 MALDI-TOF» («Diagnostics Co., Ltd»), а также на автоматическом бактериологическом анализаторе «Vitek 2» («BioMerieux») [17]. Определяли степень инфицирования МДП: хроническое инфицирование — высев бактерий каждые 12–24 мес, интермиттирующее инфицирование — высев с промежутком не менее 24 мес, единичный высев — однократный высев за весь период наблюдения больного.

Биологическим материалом для молекулярно-генетических исследований на наличие патогенных нуклеотидных вариантов гена *CFTR* служили образцы цельной крови больных, взятой в пробирку, содержащую этилендиаминетрауксусную кислоту [18].

У всех больных при характерной клинической картине МВ, положительных данных неонатального скрининга на МВ и потовой пробы осуществляли поиск нуклеотидных вариантов методом высокопроизводительного секвенирования с использованием гибридационной таргетной панели, включающей в себя всю последовательность нуклеотидов гена *CFTR*, в том числе некодирующие области [19]. Общий размер панели составил 300 000 нуклеотидов. Секвенирование осуществляли на

платформе «MiSeq System» («Illumina»). Выявленные каузальные нуклеотидные варианты были валидированы при помощи секвенирования по методу Сэнгера на генетическом анализаторе «3500xL Genetic Analyzer» («Applied Biosystems») и описаны согласно номенклатуре HGVS с учётом принятых рекомендаций [19].

Работа выполнена в рамках научного задания «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию» № 1220032300501-0 и одобрена независимым локальным этическим комитетом. Родители/законные представители детей и больные старше 14 лет подписали добровольное письменное информированное согласие.

Статистический анализ проводили с использованием программ «Excel 2021» («Microsoft») и «SPSS v. 27.0» («IBM»). При определении возраста первичного высева этиологически значимой МДП рассчитывали средние ( $M$ ) и стандартные отклонения ( $SD$ ). При анализе корреляций применяли коэффициент корреляции Пирсона. Если значение одной из клеток таблицы сопряжённости было меньше 5, то использовали точный тест Фишера. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

## Результаты

### Состав микробиоты у больных муковисцидозом детей

У больных МВ выявлены микроорганизмы, влияющие (далее отмечены <sup>#</sup>) и не влияющие на скорость снижения функции лёгких. Количественный суммарный состав МДП обследованных больных МВ из СКФО, представлен 45 видами бактерий и плесневым грибом из отдела аскомицетов:

- *S. aureus* — 99 (66,8%);
- *H. influenzae* — 76 (51,3%);
- <sup>#</sup>MRSA — 55 (37,1%);
- *M. (Branhamella) catarrhalis* — 45 (30,4%);
- *Klebsiella pneumoniae* — 45 (30,4%);
- <sup>#</sup>*P. aeruginosa* (единичный высев) — 44 (29,7%);
- <sup>#</sup>*P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 36 (24,3%);
- *Escherichia coli* — 24 (16,2%);
- *S. pneumoniae* — 23 (15,5%);

- *Acinetobacter baumannii* — 20 (13,5%);
- *E. cloacae* — 12 (8,1%), <sup>#</sup>*P. aeruginosa* (мус-фенотип), *S. pyogenes* — по 12 (8,1%);
- *S. maltophilia* — 11 (7,4%);
- <sup>#</sup>*P. aeruginosa* (интермиттирующее инфицирование) — 10 (6,7%);
- *A. pittii* — 8 (5,4%);
- *Serratia marcescens* — 7 (4,7%);
- *E. asburiae* — 5 (3,3%);
- *Chryseobacterium gleum*, *K. oxytoca*, *C. indologenes* — по 5 (3,3%);
- *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* — по 4 (2,7%);
- *A. insolitus* (единичный высев), *A. xylosoxidans* (хроническое инфицирование) — по 3 (2%);
- *A. genomospecies* 3 (хроническое инфицирование), *Sphingomonas paucimobilis*, *A. junii*, *A. nosocomialis*, *Neisseria meningitidis*, <sup>#</sup>*B. cepacia*, <sup>#</sup>*B. cenocepacia*, <sup>#</sup>*A. xylosoxidans* (единичный высев) — по 2 (1,3%);
- *S. hominis*, <sup>#</sup>*Aspergillus* spp., *E. faecalis*, *A. genomospecies*, *Sphingomonas parapaucimobilis*, *Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Citrobacter freundii*, *A. radioresistens*, *P. hauseri*, *E. aerogenes*, *A. Iwoffii*, *P. mendocina*, *K. variicola*, *P. monteilii* (*Ps. putida* group), *B. gladioli*, <sup>#</sup>*A. xylosoxidans* (интермиттирующее инфицирование) — по 1 (0,6%).

В МДП больных МВ ведущей являлась *P. aeruginosa*. Она была выделена у 102 (68,9%) больных, преобладал единичный высев — у 44 (29,7%) больных, хроническое инфицирование выявлено у 36 (24,3%), мукоидная форма — у 12 (8,1%), интермиттирующий высев — у 10 (6,7%). На втором месте в МДП больных МВ был *S. aureus*, выделенный у 99 (66,8%) больных, из которых 55 (37,1%) штаммов были устойчивы к метициллину. *A. xylosoxidans* был выделен у 6 (4%) больных, из которых хроническое инфицирование было у 3 (2%), единичный высев — у 2 (1,3%), интермиттирующий — у 1 (0,6%). Следующей по значимости и частоте в составе МДП больных МВ была *H. influenzae* у 76 (53,1%) больных. *M. catarrhalis* и *K. pneumoniae* выделены у 45 (30,4%) больных МВ. Агрессивные штаммы бактерий, обладающие высокой резистентностью к антибиоти-

Таблица 1 / Table 1

Средний возраст первичного высева этиологически значимой МДП больных МВ из СКФО, лет ( $M \pm SD$  (min-max))  
The average age of primary seeding of etiologically significant microbiota of the respiratory tract in CF patients in various subjects of the NCFD, years ( $M \pm SD$  (min-max))

Бактерии	ЧР Chechen	КЧР Karachay-Cherkess Republic	РИ Ingushetia	РД Dagestan	PCOA North Ossetia — Alania	КБР Kabardino-Balkaria
<i>P. aeruginosa</i>	2,0 ± 3,4 (0,2–14,0)	2,3 ± 2,7 (0,3–8,6)	4,3 ± 2,7 (0,2–7,0)	3,9 ± 4,1 (0,5–12,0)	6,5 ± 6,3 (0,5–17,0)	2,5 ± 2,1 (1–4)
<i>A. xylosoxidans</i>	7,0 ± 3,1 (2,6–10,0)	—	7*	—	9*	—
MRSA	2,8 ± 3,3 (0,1–14,0)	2,9 ± 4,9 (0,3–11,7)	0,8 ± 0,7 (0,2–1,7)	5,5 ± 6,6 (0,3–15,0)	11,6 ± 4,5 (7–16)	—
<i>B. cepacia</i>	2,6 ± 0,9 (2,0–3,3)	—	—	—	—	—
<i>B. cenocepacia</i>	1,3*	9,2*	—	—	—	—

Примечание. \*Обработка не проводилась в связи с недостаточным числом больных, указан возраст первичного определения в составе МДП.

Note. \*The treatment was not carried out due to the insufficient number of patients, the age of the primary microbiota release was indicated.



кам, — *B. cepacia* и *B. cenocepacia* выделены в составе МДП у 4 (2,7%) больных МВ, 3 из которых проживают в ЧР (75%), 1 — в КЧР. *Aspergillus* spp. выделен у 1 (0,6%) больного из РД.

Нами определён средний возраст первичного выявления этиологически значимой МДП больных МВ (табл. 1). У больных детей в возрасте 1–3 и 3–7 лет в составе МДП преобладали штаммы *P. aeruginosa*, в возрасте 7–17 лет — *A. xylosoxidans*. MRSA выявлен в МДП больных детей в возрасте до 7 лет, только у пациентов из РСОА MRSA был определён в более старшем возрасте. ВСС в МДП больных МВ из СКФО преобладал у детей 3–7 лет.

В МДП детей, больных МВ, из ЧР выделены 36 видов микроорганизмов:

- *S. aureus* — 51 (67,1%);
- *H. influenzae* — 47 (61,8%);
- #MRSA — 38 (50%);
- *M. (Branhamella) catarrhalis* — 30 (39,4%);
- *K. pneumoniae* — 24 (31,5%);
- #*P. aeruginosa* (единичный высев) — 23 (30,2%);
- #*P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 16 (21%);
- *A. baumannii* — 15 (19,7%);
- *S. pneumoniae* — 14 (18,4%);
- *E. coli* — 11 (14,4%);
- #*P. aeruginosa* (интермиттирующее инфицирование) — 8 (10,5%);
- *S. pyogenes* — 6 (7,8%);
- *C. gleum*, *C. indologenes*, *E. cloacae*, *A. pittii* — по 5 (6,5%);
- *P. mirabilis*, *M. morganii*, *S. maltophilia* — по 4 (5,2%);
- *S. marcescens* — 3 (3,9%);
- *S. paucimobilis*, *E. asburiae*, *P. mirabilis*, #*P. aeruginosa* (мус-фенотип), #*B. cepacia*, #*A. xylosoxidans* (хроническое инфицирование) — по 2 (2,6%);
- *B. gladioli*, *A. insolitus* (единичный высев), *P. monteilii* (*Ps. putida* group), *K. oxytoca*, *A. nosocomialis*, *N. meningitidis*, *E. aerogenes*, *A. Iwoffii*, *A. junii*, *P. mendocina*, *K. variicola*, *P. hauseri*, #*B. cenocepacia*, #*A. xylosoxidans* (единичный высев), #*A. xylosoxidans* (интермиттирующее инфицирование) — по 1 (1,3%).

Самым частым видом явился *S. aureus*, который был выделен у 51 (67,1%) больного, из них 38 (50%) штаммов были устойчивы к метициллину. *P. aeruginosa* была выявлена в МДП у 49 (64,4%) больных, при этом преобладал единичный высев — у 23 (30,2%). Хроническое инфицирование *P. aeruginosa* было у 16 (21%) больных, интермиттирующее инфицирование — у 8 (10,5%), мукоидная форма — у 2 (2,6%). У 47 (61,8%) больных МВ из ЧР в МДП определена *H. influenzae*. *A. xylosoxidans* выявлен у 4 (15,2%) больных. Хроническое инфицирование выявлено у 2 (2,6%) больных, единичный высев и интермиттирующее инфицирование — по 1 (1,3%) больному.

У больных МВ из ЧР в МДП определён штамм комплекса ВСС: *B. cepacia* у 2 (2,6%) больных в 2017 и 2020 гг., *B. cenocepacia* — у 1 (1,3%) больного в 2022 г. У 64 (84,2%) больных МВ в МДП выявлены значимые для МВ патогены в сочетании с другими возбудителями, у 7 (9,2%) больных отмечался высев без значимых патогенов, но в сочетании с другими возбудителями.

У 4 (5,2%) больных МВ отмечено носительство лишь *S. maltophilia*.

При анализе изменений состава МДП больных МВ детей КЧР выделены 20 видов микроорганизмов:

- *S. aureus* — 19 (95%);
- *H. influenzae* — 12 (60%);
- *K. pneumoniae* — 9 (45%);
- #*P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 8 (40%);
- *M. (Branhamella) catarrhalis* — 7 (35%);
- #*P. aeruginosa* (единичный высев) — 6 (30%);
- #MRSA — 5 (25%);
- *E. coli* — 4 (20%);
- *E. cloacae*, *A. baumannii* — по 3 (15%);
- *K. oxytoca*, *S. pyogenes*, *E. asburiae*, #*P. aeruginosa* (мус-фенотип) — по 2 (10%);
- #*P. aeruginosa* (интермиттирующее инфицирование), *S. maltophilia*, *A. pittii*, *S. marcescens*, *A. nosocomialis*, *N. meningitidis*, #*B. cenocepacia*, *S. hominis*, *A. genomospecies* 3 — по 1 (5%).

*S. aureus* являлся ведущим в составе МДП и был выделен у 19 (95%) больных, из которых 5 (25%) штаммов были устойчивы к метициллину. *P. aeruginosa* выделена у 17 (85%) больных МВ, преобладало хроническое инфицирование. Единичный высев отмечался у 6 (30%) больных, интермиттирующий — у 1 (5%), мукоидная форма — у 2 (10%). Ведущее место в МДП детей с МВ из КЧР занимали также грамотрицательные бактерии: *H. influenzae* и *K. pneumoniae*. У 1 (5%) больного получен высев *B. cenocepacia*. Однако ни у одного больного МВ из КЧР не отмечено роста *Achromobacter* spp. У 19 (67,8%) больных был высев значимого микроорганизма для МВ в сочетании с другими возбудителями, у 5 (17,8%) — высев без значимой патогенной микробиоты, но с различными другими возбудителями. У 3 (10,7%) больных получено выделение лишь *S. aureus*, у 1 (3,5%) — нормальной микробиоты.

В МДП больных МВ детей из РИ выделены 13 видов микроорганизмов:

- *S. aureus* — 6 (46,1%);
- #MRSA — 4 (30,7%);
- #*P. aeruginosa* (единичный высев), *K. pneumoniae* — по 4 (30,7%);
- #*P. aeruginosa* (хроническое инфицирование), #*P. aeruginosa* (мус-фенотип), *H. influenzae* — по 3 (23%);
- *M. (Branhamella) catarrhalis*, *A. pittii*, *E. coli* — по 2 (15,3%);
- *A. baumannii*, *S. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *A. junii*, #*A. xylosoxidans* (единичный высев) — по 1 (7,6%).

Ведущей в составе МДП больных МВ из РИ была *P. aeruginosa*, которая выделена у 10 (76,9%) больных. Незначительно преобладал единичный высев — у 4 (30,7%) больных, хроническое инфицирование и мукоидная форма выявлены у 2 (2,6%) больных МВ. На втором месте в МДП этих больных был *S. aureus*, который выделен у 6 (46,1%) больных, из них 4 (30,7%) штамма были устойчивы к метициллину. При этом отмечался единичный высев *A. xylosoxidans* (7,6%). *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, которые преобладали у больных из ЧР и КЧР, составили 23% и 30,7% соответственно. У 10 (76,9%) больных в МДП отмечались значимые для МВ

микробы в сочетании с различными другими возбудителями, у 3 (23%) больных в МДП выявлялась непатогенная микробиота, но в сочетании с другими возбудителями. Носительство одного микроорганизма (как значимого для МВ, так и нет) и нормальной МДП ни у одного больного МВ из РИ не выявлено.

В МДП больных МВ детей из РД выделены 23 вида бактерий:

- *S. aureus* — 16 (69,5%);
- *H. influenzae* — 8 (34,7%);
- *#P. aeruginosa* (единичный высев) — 7 (30,4%);
- *#P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 5 (21,7%);
- *#MRSA* — 5 (21,7%);
- *S. pneumoniae* — 5 (21,7%);
- *K. pneumoniae* — 5 (21,7%);
- *S. maltophilia* — 4 (17,3%);
- *E. cloacae* — 4 (17,3%);
- *#P. aeruginosa* (мус-фенотип), *M. (Branhamella) catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. marcescens* — по 3 (13%);
- *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. asburiae*, *#Aspergillus* spp., *E. faecalis*, *A. genomospecies*, *S. parapaucimobilis*, *R. (Klebsiella) ornithinolytica*, *E. meningoseptica*, *C. freundii*, *A. radioresistens*, *A. insolitus* (единичный высев) — по 1 (4,3%);

При этом *S. aureus* был ведущим в МДП больных МВ детей из РД, он был выделен у 16 (69,5%) больных МВ, из которых 5 (21,7%) штаммов были устойчивы к метициллину. Практически такое же содержание *P. aeruginosa* было у 15 (65,2%) больных МВ: единичный высев — у 7 (30,4%), хроническое инфицирование — у 5 (21,7%), мукоидная форма — у 3 (13%). Содержание *H. influenzae* в составе МДП выявлено у 8 (34,7%) больных МВ.

Следует отметить, что только у больных МВ детей из РД в составе МДП был определен *Aspergillus* spp., что составило 0,6% всей выборки больных МВ, а среди больных МВ из РД — 4,3%. Как и у больных МВ из КЧР, ни у одного больного из РД не отмечено роста *Achromobacter* spp.

У 14 (70%) больных в МДП выявлены значимые микроорганизмы для МВ в сочетании с другими возбудителями, у 4 (20%) больных отмечался обычный состав МДП, но с

другими возбудителями. У 2 (10%) больных отмечалось носительство лишь одного микроорганизма (*S. aureus*). Таким образом, ведущими в составе МДП у больных МВ из РД являлись *S. aureus* (69,5%), из которых 21,7% MRSA, *P. aeruginosa* (65,2%) и *H. influenzae* (34,7%).

В МДП больных МВ детей из РСОА выделены 14 видов микроорганизмов:

- *S. aureus* — 6 (42,8%);
- *H. influenzae* — 5 (35,7%);
- *#P. aeruginosa* (хроническое инфицирование), *E. coli* — по 4 (28,5%);
- *#P. aeruginosa* (единичный высев), *M. (Branhamella) catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *#MRSA* — по 3 (21,4%);
- *#P. aeruginosa* (мус-фенотип), *K. pneumoniae*, *S. maltophilia* — по 2 (14,2%);
- *A. insolitus* (единичный высев), *#A. xylosoxidans* (хроническое инфицирование), *S. pyogenes*, *P. mirabilis*, *A. genomospecies* 3 — по 1 (7,1%).

Ведущей в МДП больных МВ детей из РСОА являлась *P. aeruginosa*, которая была выделена у 9 (64,2%) больных, при этом у 4 (28,5%) больных преобладало хроническое инфицирование, у 3 (21,4%) — единичный высев, у 2 (14,2%) — мукоидная форма. Как и у больных МВ из других субъектов СКФО, *S. aureus* был выделен у 6 (42,8%) больных, из которых 3 (21,4%) штамма были устойчивы к метициллину. *H. influenzae* была в числе самых частых выделенных микроорганизмов — у 5 (35,7%) больных. У 1 (7,1%) больного отмечалось хроническое инфицирование *A. xylosoxidans*. У 6 (75%) больных отмечался высев значимого микроорганизма для МВ в сочетании с различными другими возбудителями, у 1 (12,5%) — высев без значимой флоры, но с различными другими возбудителями, у 1 (12,5%) — носительство лишь одного микроорганизма (*P. aeruginosa*).

В МДП больных МВ детей из КБР выделены 6 видов микроорганизмов:

- *E. coli*, *S. aureus* — по 2 (33,3%);
- *A. baumannii*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *#P. aeruginosa* (единичный высев), *#P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) — по 1 (16,6%).

Таблица 2 / Table 2

Относительные частоты частых вариантов гена *CFTR* у больных МВ из СКФО  
Relative frequencies of the most frequent variants in the *CFTR* gene in CF patients from various subjects of the North Caucasus Federal District

Субъект СКФО Subject of the North Caucasus Federal District	Нуклеотидные и аминокислотные варианты Nucleotide and amino acid variants	Аллели, % Alleles, %
ЧР Chechen	<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i> <i>c.274G&gt;A, p.E92K</i>	116 (77,3) 24 (16)
КЧР Karachay-Cherkess Republic	<i>c.3846G&gt;A, p.W1282*</i>	39 (70,9)
РИ Ingushetia	<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	24 (100)
РД Dagestan	<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	6 (16,2)
РСОА North Ossetia — Alania	<i>c.3846G&gt;A, p.W1282*</i>	8 (57,1)
КБР Kabardino-Balkaria	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	3 (37,5)

В МДП больных МВ детей из КБР все виды бактерий имели схожую частоту выделения. Однако чаще у таких больных в составе МДП были *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*. Ни у одного больного МВ из КБР не отмечено роста *Achromobacter* spp. У 2 (50%) больных отмечался высеив значимого патогена для МВ (*P. aeruginosa*) в сочетании с другими возбудителями и в 50% случаев — высеив без значимых патогенов, но с другими возбудителями.

### Корреляции патогенных вариантов гена *CFTR* со штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и *Achromobacter xylosoxidans*

По данным молекулярно-генетического исследования нами установлены аллельные частоты частых вариантов гена *CFTR* у больных МВ из СКФО (табл. 2).

Анализ представленных данных позволяет утверждать, что распределение частот аллелей у больных МВ детей из разных субъектов СКФО уникально. Самыми частыми патогенными вариантами гена *CFTR* являлись *p.Y515* (150 аллелей; 51,9%), *p.W1282* (48 аллелей; 16,6%), *p.E92K* (26 аллелей; 8,9%). В то же время доля данных патогенных вариантов в России составила 2,48, 1,73 и 3,67% соответственно. При этом доля самого частотного варианта в России *p.F508del* (51,6%) составила лишь 3,4% у больных из СКФО [15].

Обращает на себя внимание высокое число патогенных вариантов гена *CFTR* I класса (тяжелый фенотип) у больных МВ из ЧР (*p.Y515\**), РИ (*p.Y515\**) и КЧР (*p.W1282\**). Возможно, это обусловлено моноэтнической брачной ассортативностью среди населения этих субъектов РФ. Патогенный вариант *p.F508del* не обнаружен ни у одного больного из ЧР и РИ. Более того, из всех субъектов СКФО больные МВ дети из РИ

имели самое уникальное распределение спектра частот аллелей гена *CFTR* — мутантный аллель *p.Y515* составил 100%.

После определения относительных частот определенных вариантов гена *CFTR* у больных МВ детей из разных субъектов СКФО нами был проведен корреляционный анализ между частотой патогенных вариантов гена *CFTR* и видами *P. aeruginosa* и *A. xylosoxidans* в МДП больных МВ детей из СКФО (табл. 3). Установлено, что выделение *P. aeruginosa* и *A. xylosoxidans* у больных МВ детей из различных субъектов СКФО не коррелирует с наличием хотя бы на одном аллеле наиболее частотного нуклеотидного варианта в гене *CFTR*, характерного для места проживания больных МВ.

### Обсуждение

В нашей работе впервые представлены изменения количественного и качественного состава МДП больных МВ детей из разных субъектов СКФО, которые были обследованы и пролечены в пульмонологическом отделении нашего Центра. Всего в составе МДП больных МВ выявлено 45 видов микроорганизмов, из которых 1 являлся плесневым грибом из отдела аскомицетов. Ведущее место в составе МДП больных МВ занимали грамотрицательные бактерии (86,3%). Доля грамположительных микроорганизмов составила 13,7%. Эти данные значимы для оптимизации тактики ведения таких больных [20, 21].

Большее биоразнообразие МДП выявлено нами у больных МВ из ЧР. Обращает на себя внимание высокая частота выделения ВСС, которая является группой неферментирующих и оксидазоположительных аэробных грамотрицательных бактерий и состоит из 24 филогене-

Таблица 3 / Table 3

Корреляции между частотой патогенных вариантов в гене *CFTR* и видами *P. aeruginosa* и *A. xylosoxidans* в МДП больных МВ детей из субъектов СКФО

Correlations between the frequency of pathogenic variants in the *CFTR* gene and the species *P. aeruginosa* and *A. xylosoxidans* in the microbiota in CF children patients in the North Caucasus Federal District

Патогенные варианты в гене <i>CFTR</i> Pathogenic variants in the <i>CFTR</i> gene	Микроорганизм Microorganism	Субъект СКФО Subject of the North Caucasus Federal District	<i>p</i>
<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	ЧР Chechen	0,562
<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	<i>A. xylosoxidans</i>	ЧР Chechen	1
<i>c.274G&gt;A, p.E92K*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	ЧР Chechen	0,674
<i>c.274G&gt;A, p.E92K*</i>	<i>A. xylosoxidans</i>	ЧР Chechen	0,544
<i>c.3846G&gt;A, p.W1282*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	КЧР Karachay-Cherkess	1
<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	РИ Ingushetia	*
<i>c.3846G&gt;A, p.W1282*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	PCOA North Ossetia — Alania	1
<i>c.3846G&gt;A, p.W1282*</i>	<i>A. xylosoxidans</i>	PCOA North Ossetia — Alania	1
<i>c.1521_1523del, p.F508del*</i>	<i>P. aeruginosa</i>	КБР Kabardino-Balkaria	**

Примечание. \*Вычисление невозможно, т. к. в переменной отсутствует вариация; \*\* — данных для анализа недостаточно.

Note. \*Calculation is impossible due to lack of the variation in the variable; \*\* — there is not enough data for analysis.



тически связанных бактериальных видов. ВСС была выделена у 75% больных МВ из ЧР, что указывает на необходимость строгой профилактики распространения этих опасных и агрессивных микробов для больных МВ.

Доля больных, инфицированных нетуберкулёзными микобактериями, которые являются кислотоустойчивыми микобактериями, не относящимися к *Mycobacterium tuberculosis complex*, не противоречит данным регистра 2022 г. и составляет 0% [15, 18]. Особенно значимой является высокая частота (81,7%) выделения типичных патогенов во многих субъектах СКФО, из которых только *H. influenzae* составила 51,3%, что свидетельствует о том, что гемофильная инфекция часто выявляется у больных МВ детей, обычно поражает дыхательные пути таких больных с раннего возраста и определяет динамику хронического бронхолёгочного процесса при МВ [14, 22]. Установленные нами закономерности указывают на необходимость вакцинации против гемофильной инфекции больных МВ детей, которая положительно сказывается на эффективности лечения и продолжительности жизни больных МВ [23].

Нами выявлено также, что больные МВ дети из СКФО инфицируются основными для МВ видами патогенных штаммов преимущественно в возрасте от 1 года до 7 лет. При этом выявлено отсутствие значимых корреляций между высевам *P. aeruginosa* и *A. xylosoxidans* с частыми нуклеотидными вариантами в гене *CFTR*, характерными для региона проживания больных МВ. Выделение того или иного вида микроорганизма у больных МВ детей зависит от множества внутренних и внешних факторов, включая гены-модификаторы, и может изменяться под их действием [24–26].

Определение полного биоразнообразия МДП у больных МВ представляет значительные трудности [27]. Однако, как показано нами, получить расширенный спектр возбудителей инфекции при МВ у детей возможно, в частности, за счёт соблюдения стандартов забора биоматериала в респираторном тракте больных. При обострении бронхолёгочного процесса у больных МВ нами неоднократно проводилось микробиологическое обследование, в ходе которого выделялись микробные патогены, которые могли вызывать инфекционные осложнения в бронхолёгочной системе. Такие ситуации довольно часто встречаются при инфицировании *Achromobacter* spp., штаммы которого расцениваются как критически опасные патогены при МВ. При этом главными характеристиками, обобщающими клинически значимые свойства *Achromobacter* spp., являются универсальность поражения тканей и органов у иммунокомпрометированных больных и трудность элиминации возбудителя [28, 29].

В национальном регистре пациентов с МВ 2020 г. отмечено увеличение выделения *S. aureus*, хронического инфицирования *P. aeruginosa*, а также значительное повышение штаммов *H. influenzae* и MRSA в составе МДП. При этом выделение MRSA увеличилось с 12,5 до 37,1%, но в 2 раза уменьшился интермиттирующий высев *P. aeruginosa*. Следует отметить, что в этом регистре лишь у больных МВ детей из ЧР выявлен рост MRSA, который составил 12,5%, тогда как, по нашим данным, доля MRSA у больных МВ детей из ЧР составила 50%. Также значимый высев MRSA был получен у больных МВ детей из КЧР (25%), РИ (30,7%), РД (21,7%) и РСОА (21,4%) [15, 21].

Из всей выборки больных МВ только в составе МДП детей из РД был выделен *Aspergillus* spp. (0,6%), что является свидетельством того, что аспергиллёз лёгких не характерен для больных МВ детей из разных субъектов СКФО. Однако, учитывая, что формированию аспергиллёза лёгких у больных МВ способствуют нарушения мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия, всем больным МВ детям показано проведение микологического обследования для своевременного выявления и лечения различных вариантов аспергиллёза лёгких [30]. Опыт лечения аспергиллёза лёгких у детей, больных МВ, есть и применяется не первый год [31, 32].

По данным национального регистра больных МВ в России 2022 г., доля грамотрицательной микробиоты увеличилась, аналогичное повышение до 86,3% выявлено в нашей работе [15]. Частоты хронического инфицирования дыхательных путей различной патогенной микробиотой в России показаны в порядке убывания: *S. aureus* — 70%, *P. aeruginosa* — 48,2%, *Achromobacter* spp. — 8,2%, BCC — 5,7%, MRSA — 4,8%, *E. coli* — 5,3%, *S. maltophilia* — 4,1%, *H. influenzae* — 3,9%. При сравнении с больными МВ в России у больных МВ детей из СКФО по частоте преобладала синегнойная инфекция (68,9% — СКФО; 48,2% — Россия), также значительно (в 13 раз) увеличилась доля *H. influenzae* (51,3% — СКФО, 3,9% — Россия) в МДП больных МВ. Возможно, это связано с тем, что *H. influenzae* преобладает в МДП детей раннего возраста [22] и частое её выделение снижается у детей старшего возраста, что и показано в регистре: у детей в возрастных группах 0–4, 4–8 лет доля гемофильной инфекции составила 8,6 и 6,4% соответственно, а у больных МВ в возрастной группе 20–24 года — 0,4%. Доля больных МВ детей, инфицированных нетуберкулёзными микобактериями, в России составила 1,5%, в СКФО — 0%. Установлены также существенные различия по спектру самых частых патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных МВ детей из СКФО по сравнению с больными в России. Самый частый патогенный вариант в СКФО — *c.1545\_1546del, p.Y515*, доля которого составила 51,9%, в России составляет 2,4% [15]. Тогда как наиболее частый патогенный вариант в России — *c.1521\_1523del, p.F508del* (51,6%) — у больных МВ детей из СКФО составил лишь 3,4%.

Очевидно, что МДП у больных МВ детей из СКФО значительно различается при сравнении с МДП больных из других субъектов РФ, что определяется преимущественно высоким содержанием *P. aeruginosa* и *H. influenzae*. Несмотря на небольшую долю *A. xylosoxidans* в составе МДП больных МВ детей, необходимо своевременно контролировать динамику и соотношение патогенов, т. к. это, по существу, определяет клиническое течение болезни и её прогноз у детей.

### Заключение

Нами впервые установлены закономерности изменений состава МДП больных МВ детей из субъектов СКФО и возрастные особенности первичного высева патогенов при этой форме патологии. Это позволяет оптимизировать тактику лечения МВ и профилактику его обострений у больных детей.



## Литература

(п.п. см. 1; 2; 5–7; 9; 12; 20; 22; 29; 30; 32 References)

- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer>
- Красовский С.А., Адян Т.А., Амелина Е.Л., Сергиенко Д.Ф., Шадрина В.В., Гушин М.Ю. и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики. *Практическая пульмонология*. 2019; (4): 45–50. <https://elibrary.ru/oaexcd>
- Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7. <https://elibrary.ru/twinwz>
- Симонова О.И., Воронина О.Л., Горинова Ю.В., Амелина Е.Л., Буркина Н.И., Лазарева А.В. и др. Особенности лечения пациента с муковисцидозом при смешанном микробном инфицировании органов дыхания, в том числе *Pandora pneumoniae*. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(2): 113–22. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(2\)-113-122](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(2)-113-122) <https://elibrary.ru/waardj>
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.Н., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021.
- Енина Е.А., Кондратьева Е.И., Водовозова Е.В., Старинова М.А., Пустабаева М.А., Леденева Л.Н. и др. Общая характеристика пациентов с муковисцидозом в Северо-Кавказском федеральном округе Российской Федерации. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024; (2): 37. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64> <https://elibrary.ru/wfxblg>
- Симонов М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Пушков А.А., Жанин И.С., Алексеева А.Ю. и др. Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024; 10(3): 389–406. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5>
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др. *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год*. М.: Медпрактика-М; 2024. <https://elibrary.ru/mrzpqv>
- Лямин А.В., Исматуллин Д.Д., Жестков А.В., Кондратенко О.В. Лабораторная диагностика микобактериозов у пациентов с муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(5): 315–20. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320> <https://elibrary.ru/xnjdad>
- Шедько Е.Д., Лазарева А.В., Зоркин С.Н., Новикова И.Е., Вершинина В.Г., Тимошина О.Ю. и др. Количественная мультиплексная ПЦР в реальном времени как метод детекции значимой бактериурии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(5): 284–90. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-284-290> <https://elibrary.ru/pqxwyl>
- Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Никитин А.Г., Пеньков Е.Л., Красовский С.А. и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17(1): 61–9. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856> <https://elibrary.ru/yugvsv>
- Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы*. М.: Полиграфист и издатель; 2022.
- Мажаров В.Н., Климов Л.Я., Енина Е.А., Водовозова Э.В., Шахгиреева М.Р., Мамбетова А.М. и др. *Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации – 2020 год*. Ставрополь; 2022.
- Благовидов Д.А., Симонова О.И., Костинов М.П., Смирнов И.Е. Синегнойная инфекция у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и проблемы её вакцинопрофилактики. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(6): 54–60. <https://elibrary.ru/vkgoot>
- Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готлиб М.Л., Пересадина М.А., Лавринова О.В., Соловьева А.Н. Микробиота нижних дыхательных путей и её чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022; (3): 41–7. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-90-3-41-47>

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(1): 58–74. <https://elibrary.ru/ywrfj>
- Горинова Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Черневич В.П., Смирнов И.Е. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(3): 50–3. <https://elibrary.ru/uaxnwb>
- Мухаметзянов А.М., Кайданек Т.В., Латыпов А.А., Валеева Д.С., Пономарева Д.Н., Ермоленко И.А. и др. Микробный пейзаж респираторного тракта детей с муковисцидозом: результаты мониторинга. *Медицина*. 2024; 12(4): 43–59. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-4-43-59> <https://elibrary.ru/dnfxkf>
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А. Загадочный *Achromobacter*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24(1): 4–13. <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.4-13> <https://elibrary.ru/uulbio>
- Будзинский Р.М., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К. Опыт терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у детей, больных муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15(2): 220–4. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15052> <https://elibrary.ru/jlitsa>

## References

- Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S., Alon N.O., Rozmahel R., Grzelczak Z., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922): 1066–73. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
- Højby N. Cystic fibrosis and the clinical biofilm revolution A survey of the Danish CF Center's contribution. *Biofilm*. 2024; 9: 100246. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2024.100246>
- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmologiya*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer> (in Russian)
- Krasovskiy S.A., Adyan T.A., Amelina E.L., Sergienko D.F., Shadrina V.V., Guschin M.Yu., et al. Cystic fibrosis: some issues of epidemiology and genetics. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2019; (4): 45–50. <https://elibrary.ru/oaexcd> (in Russian)
- Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie P., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7(3): 179–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
- Fidler M.C., Buckley A., Sullivan J.C., Statia M., Boj S.F., Vries R.G.J., et al. G970R-CFTR mutation (c.2908G>C) results predominantly in a splicing defect. *Clin. Transl. Sci.* 2021; 14(2): 656–63. <https://doi.org/10.1111/cts.12927>
- Oren Y.S., Avizur-Barchad O., Ozeri-Galai E., Elgrabli R., Schirelman M.R., Blinder T., et al. Antisense oligonucleotide splicing modulation as a novel Cystic Fibrosis therapeutic approach for the W1282X nonsense mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21(4): 630–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.12.012>
- Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(2): 11–7. <https://elibrary.ru/twinwz> (in Russian)
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13(Suppl. 1): 23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- Simonova O.I., Voronina O.L., Gorinova Yu.V., Amelina E.L., Burkina N.I., Lazareva A.V. et al. Features of treatment of a patient with cystic fibrosis with mixed microbial infection of the respiratory system, including *Pandora pneumoniae*. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19(2): 113–22. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(2\)-113-122](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(2)-113-122) <https://elibrary.ru/waardj> (in Russian)
- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.N., eds. *Cystic Fibrosis [Mukovistsidoz]*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. (in Russian)
- Harun S.N., Wainwright C.E., Grimwood K., Hennig S. Australasian cystic fibrosis bronchoalveolar lavage (ACFBAL) study group.

- Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2019; 74(2): 125–31. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211550>
13. Enina E.A., Kondratieva E.I., Vodovozova E.V., Starinova M.A., Pustabaeva M.A., Ledeneva L.N., et al. General characteristics of patients with cystic fibrosis in the North Caucasus Federal District of the Russian Federation. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2024; (2): 37. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64> <https://elibrary.ru/wfxblg> (in Russian)
14. Simonov M.V., Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Alekseeva A.Yu., et al. Geno-phenotypic features of cystic fibrosis in Russian children from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2024; 10(3): 389–406. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5> (in Russian)
15. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., et al. *The Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation*. 2022. [Regist patsientov s mukoviscidom v Rossiyskoy Federatsii. 2022 god]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. <https://elibrary.ru/mrzpqv> (in Russian)
16. Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kondratenko O.V. The laboratory diagnostic in patients with mucoviscidosis: a review. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(5): 315–20. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320> <https://elibrary.ru/xnjdad> (in Russian)
17. Shedko E.D., Lazareva A.V., Zorkin S.N., Novikova I.E., Vershinina M.G., Timoshina O.Yu., et al. Quantitative multiplex real-time PCR as a method for detection of significant bacteriuria in children. *Rossiyskiy pедиатрический журнал*. 2020; 23(5): 284–90. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-284-290> <https://elibrary.ru/pqxwyl> (in Russian)
18. Gorinova Yu.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Nikitin A.G., Pen'kov E.L., Krasovskiy S.A., et al. Genotype-phenotypic correlations of the course of cystic fibrosis in Russian children. The first description of eleven new mutations. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018; 17(1): 61–9. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856> <https://elibrary.ru/yugvsv> (in Russian)
19. Savostyanov K.V. Modern algorithms for the genetic diagnosis of rare hereditary diseases in Russian patients: *Informational materials. [Sovremennyye algoritmy geneticheskoy diagnostiki redkikh nasledstvennykh bolezney u rossiyskikh patsientov: Informatsionnyye materialy]*. Scientific publication / K.V. Savostyanov. Moscow: Polygraphist and Publisher, LLC, 2022. (in Russian)
20. Langton Hewer S.C., Smith S., Rowbotham N.J., Yule A., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023; 6(6): CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub6>
21. Mazharov V.N., Klimov L.Ya., Enina E.A., Vodovozova E.V., Shakhgireeva M.R., Mambetova A.M., et al. *Registry of Patients with Cystic Fibrosis in the North Caucasus Federal District of the Russian Federation – 2020 [Regist patsientov s mukovistsidom Severo-Kavkazskogo federal'nogo okruga Rossiyskoy Federatsii – 2020 god]*. Stavropol'; 2022. (in Russian)
22. Cardines R., Giufre M., Pompilio A., Fiscarelli E., Ricciotti G., Di Bonaventura G., et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012; 302(1): 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2011.08.003>
23. Blagovidov D.A., Simonova O.I., Kostinov M.P., Smirnov I.E. *Pseudomonas* infections in patients with chronic nonspecific pulmonary diseases and problems of its vaccine prevention. *Rossiyskiy pедиатрический журнал*. 2015; 18(6): 54–60. <https://elibrary.ru/vk-goot> (in Russian)
24. Yakovlev Ya.Ya., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L., Peresadina M.A., Lavrinova O.V., Solovyova A.N. Microbiota of the lower respiratory tract and its sensitivity to antibacterial drugs in children with cystic fibrosis. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2022; (3): 41–7. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-90-3-41-47> (in Russian)
25. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Roslavtseva E.A. A review of the national consensus “Cystic fibrosis: determination, diagnostic criteria, therapy” for dietitians and gastroenterologists. *Voprosy detskoy dietologii*. 2018; 16(1): 58–74. <https://elibrary.ru/ywrfj> (in Russian)
26. Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Chernevich V.P., Smirnov I.E. Experience of long-term inhalation of tobramycin solution in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pедиатрический журнал*. 2015; 18(3): 50–3. <https://elibrary.ru/uaxnwb> (in Russian)
27. Mukhametzyanov A.M., Kaydanek T.V., Latypov A.A., Valeeva D.S., Ponomareva D.N., Ermolenko I.A., et al. Microbial landscape of the respiratory tract of children with cystic fibrosis: monitoring results. *Meditsina*. 2024; 12(4): 43–59. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-4-43-59> <https://elibrary.ru/dnfxkf> (in Russian)
28. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A. Mysterious *Achromobacter*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2022; 24(1): 4–13. <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.4-13> <https://elibrary.ru/uulbio> (in Russian)
29. Marsac C., Berdah L., Thouvenin G., Sermet-Gaudelus I., Corvol H. *Achromobacter xylosoxidans* airway infection is associated with lung disease severity in children with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2021; 7(2): 00076-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00076-2021>
30. Simmonds N.J., Southern K.W., De Wachter E., De Boeck K., Bodewes F., Mainz J.G., et al. ECFS standards of care on CF-TR-related disorders: Identification and care of the disorders. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23(4): 590–602. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.03.008>
31. Budzinskiy R.M., Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K. Experience of allergic bronchopulmonary aspergillosis therapy in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15(2): 220–4. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15052> <https://elibrary.ru/jlitsa> (in Russian)
32. Terlizzi V., Motisi M.A., Pellegrino R., Galli L., Taccetti G., Chiappini E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. *Ital. J. Pediatr.* 2023; 49(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01440-9>

#### Сведения об авторах:

**Симонова Ольга Игоревна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав., пульмонологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии, «Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); «Морозовская ДГКБ ГБУЗ ДЗ Москвы», руководитель кабинета муковисцидоза, [oisimonova@mail.ru](mailto:oisimonova@mail.ru); **Лазарева Анна Валерьевна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав. лаб. микробиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [lazarevaav@nczd.ru](mailto:lazarevaav@nczd.ru); **Горинова Юлия Викторовна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-пульмонолог пульмонологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [ugorinova@yandex.ru](mailto:ugorinova@yandex.ru); **Пушков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [pushkovgenetika@gmail.com](mailto:pushkovgenetika@gmail.com); **Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, начальник Медико-генетического центра, зав. лаб. медицинской геномики; проф. каф. педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [7443333@gmail.com](mailto:7443333@gmail.com); **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [smirnov@nczd.ru](mailto:smirnov@nczd.ru)