

Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование

М.Ю. Чернуха¹ ✉, Е.И. Кондратьева², Э.А. Домблидес¹, Л.Р. Аветисян¹, А.Ю. Воронкова², Т.А. Киян², В.Г. Жуховицкий^{1,3}, Н.Б. Поляков¹, Е.И. Бурцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпандимы желудочков), с распространенностью от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 населения. Одна из главных проблем при ПЦД — частые рецидивирующие бактериальные инфекции, которые приводят к снижению функции легких и развитию бронхоэктазов. **Целью** исследования явилось изучение микробного пейзажа дыхательных путей пациентов с ПЦД. **Материалы и методы.** В анализ вошли данные пациентов ($n = 64$) с диагнозом ПЦД. Было проведено бактериологическое исследование 170 образцов из зева, носа и мокроты. Для идентификации микроорганизмов применялись бактериологические методы, вирусологические исследования на возбудителей острой респираторной вирусной инфекции с применением полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, а также масс-спектрометрия MALDI-TOF. **Результаты.** При исследовании выделены 46 видов бактерий, 4 вида вирусов и представители 2 родов грибов. Среди бактерий доминировали *Staphylococcus aureus* (62,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (26,6 %). У пациентов во всех возрастных группах в единичных случаях выделялись *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* и *Moraxella spp.* У 7 пациентов обнаружены вирусы: *Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Rhinoviridae* — в ассоциации с представителями нормальной микрофлоры и клинически значимыми микроорганизмами, такими как *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Среди грибов отмечены *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* **Заключение.** Микрофлора дыхательных путей пациентов с ПЦД характеризуется видовым разнообразием возбудителей. У 79,7 % пациентов микрофлора смешанная, у 10,9 % — наблюдаются вирусно-бактериальные ассоциации. В группе детей и подростков доминирующий возбудитель — *S. aureus* (58,3 % и 82,6 % соответственно), тогда как у взрослых пациентов преобладает *P. aeruginosa* (52,9 %). **Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, инфекции дыхательных путей, ассоциации возбудителей.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе при выполнении бактериологических исследований д. м. н., профессору, академику РАН С.Н. Авдееву, а также сотрудникам Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации А.И. Соловьеву, К.Г. Краснослободцеву, Е.М. Бурмистрову, Н.А. Никитенко, Е.А. Сияновой, О.С. Медведевой, Д.С. Котовой, А.В. Нечаю, Е.Г. Целикиной, сотрудникам Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России С.А. Красовскому, И.Н. Бутюгиной и сотруднику Государственного унитарного предприятия Московский городской центр дезинфекции «Дезстанция 6» А.В. Шамису.

© Чернуха М.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Чернуха М.Ю., Кондратьева Е.И., Домблидес Э.А., Аветисян Л.Р., Воронкова А.Ю., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б., Бурцева Е.И. Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 351–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446

Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study

Marina Yu. Chernukha¹ ✉, Elena I. Kondratyeva², Edward A. Domblides¹, Lusine R. Avetisyan¹, Anna Yu. Voronkova², Tatiana A. Kyian², Vladimir G. Zhukhovitsky^{1,3}, Nikita B. Polyakov¹, Elena I. Burtseva¹

- 1 Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia
- 2 Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- 3 Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease belonging to the group of ciliopathies. PCD is caused by a defect in the ultrastructure of the cilia of the respiratory epithelium and similar structures (sperm flagella, fallopian tube villi, ventricular ependyma) with a prevalence of 1:10,000 to 1:30,000 people. One of the main problems associated with this condition is frequent recurrent bacterial infections, which lead to decreased lung function and the development of bronchiectasis. **The aim** was to study the microbial landscape of the respiratory tract of patients with PCD. **Methods.** We studied the medical history and bacteriological assays of 170 throat, nasal, and sputum samples from 64 patients diagnosed with PCD. virological studies on pathogens of acute respiratory viral infection, using polymerase chain reaction with reverse transcription, and MALDI-TOF mass spectrometry were used to identify microorganisms. **Results.** The assay identified 46 bacterial species, 4 viral species, and representatives of 2 fungal genera. The predominant bacteria were *Staphylococcus aureus* (62.5%) and *Pseudomonas aeruginosa* (26.6%). The identified fungi were *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* Viruses (*Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Rhinoviridae*) were detected in 7 patients in association with representatives of normal microflora and clinically significant microorganisms such as *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*. *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, and *Moraxella spp.* were isolated in individual cases in patients of all age groups. **Conclusion.** The respiratory microflora was characterized by a species diversity of pathogens and was mixed in 79.7% of patients. A viral-bacterial associations was observed in 10.9% of patients. *S. aureus* was the predominant pathogen in the group of children and adolescents (58.3% and 82.6%, respectively), whereas *P. aeruginosa* predominated (52.9%) in the adult patients.

Key words: primary ciliary dyskinesia, respiratory tract infections, pathogen associations.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical expertise. The study was performed according to the principles of Helsinki declaration of the World Medical Association and was approved by the Ethical Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Minutes No.4 of 19.04.21). Each patient gave a written informed consent to participate in the study.

Acknowledgments. The authors express their gratitude for assistance in performing bacteriological assays to Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS Avdeev S.N., and to the employees of the Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: Soloviev A.I., Krasnoslobodtsev K.G., Burmistrov E.M., Nikitenko N.A., Sinyanova E.A., Medvedeva O.S., Kotova D.S., Nechay A.V., Tselikina E.G., to the employees of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation Krasovsky S.A., Butyugina I.N. and to the employee of the State Unitary Enterprise Moscow City Disinfection Center “Dezstation 6” Shamis A.V.

© Chernukha M.Yu. et al., 2025

For citation: Chernukha M.Yu., Kondratieva E.I., Domblides E.A., Avetisyan L.R., Voronkova A.Yu., Kiyani T.A., Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B., Burtseva E.I. Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 351–358 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпителии желудочков), приводящий к нарушению их двигательной функции [1]. Частота встречаемости ПЦД составляет от 1 : 10 000 до 1 : 30 000; в кровнородственных браках она может возрастать [2, 3]. Кроме того, почти у половины пациентов с ПЦД обнаруживается синдром Картагенера (распространенность 1 : 30 000–1 : 60 000 [2]), который имеет такие клинические проявления, как обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная деструктардия в совокупности с бронхолегочной симптоматикой.

Основная проблема при ПЦД – респираторные инфекции (бронхиты, пневмонии), которые развиваются из-за нарушения мукоцилиарного клиренса. У пациентов с ПЦД они возникают с рождения и с возрастом прогрессируют, приводя к хронической

инфекции легких (ХИЛ), снижению функции легких и развитию структурных нарушений, таких как бронхоэктазы [1], что снижает качество и продолжительность жизни пациентов [4]. Своевременная микробиологическая диагностика позволяет замедлить развитие ХИЛ.

В литературе имеются ограниченные данные о ХИЛ у пациентов с ПЦД, вызванной *P. aeruginosa* [5], но в целом особенности микрофлоры дыхательных путей у пациентов с ПЦД в настоящее время изучены недостаточно. В Российской Федерации начаты исследования по выявлению доминирующих возбудителей у таких больных.

Целью данной работы явилось изучение микробного пейзажа дыхательных путей пациентов с ПЦД.

Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках проекта «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только...»* (руководители – академик Российской академии наук С.Н.Авдеев, профессор Е.И.Кондратьева). В феврале–декабре 2023 г.

* <https://journal.pulmonology.ru/pulm/pages/view/project>

обследованы пациенты с ПЦД ($n = 64$: 24 ребенка в возрасте 0–10 лет; 23 подростка в возрасте 11–18 лет; 17 взрослых в возрасте 19–53 лет) из различных регионов Российской Федерации (Москва, Московская область, Самара, Екатеринбург, Красноярск, Новосибирск, Омск, Казань, Владимир, Республика Крым). Материалом для исследования стали 170 респираторных образцов (мазки из зева, носа и мокроты).

Посевы образцов производились на универсальные питательные (5%-ный кровяной агар и шоколадный агар) и селективные (желточно-солевой агар, среда Сабуро, цетримидный агар, среда Эндо и *Burkholderia cepacia selective agar* – BCSCA, селективный агар для выделения бактерий комплекса *Burkholderia cepacia*) среды. Посевы инкубировались в течение 24–48 ч при температуре 35–37 °С. Для выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) время инкубации увеличивалось до 7 суток при комнатной температуре. Окончательная идентификация проводилась с помощью MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight* – времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией). Пробоподготовка проводилась в соответствии с методикой М.Ю. Чернуха и соавт. [6]. Для выявления вирусов-возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (*real time PCR*) с обратной транскрипцией. Перед проведением исследования респираторные образцы проходили пробоподготовку в соответствии с методическими рекомендациями [7]. Для выделения из клинического материала ДНК / РНК использовались реагенты «РИБО-преп». Набор «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» применялся для идентификации РНК респираторно-синцитиального вируса (*human Respiratory Syncytial Virus* – hRSV), метапневмовируса (*human MetapneumoVirus* – hMpV), вирусов парагриппа 1–4-го типов (*human Parainfluenza Viruses 1–4* – hPiVs), коронавируса OC43, E229, NL63, НКUI (*human CoronaVirus* – hCoV), риновирусов (*human RhinoVirus* – hRV), а также ДНК аденовируса (*human AdenoVirus* – hAdV) и бокавируса (*human BocaVirus* – hBoV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационной флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Для выявления коронавируса SARS-CoV-2, вирусов гриппа *a* и *b* использовали коммерческую тест-систему «SARS-CoV-2 / Грипп Комплекс» («ДНК Технология», Россия).

Результаты

При исследовании образцов были выделены 46 видов бактерий, 4 вида вирусов и представители 2 родов грибов. Бактерии разделены на 2 группы: представители нормальной микрофлоры респираторного тракта и имеющие клиническое значение. Среди первых наиболее часто из респираторного тракта выделялись *Streptococcus spp.* (α -гемолитические), относящиеся к группе *Viridans*, *Neisseria spp.* (непатогенные), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Rothia spp.* Ко 2-й группе были отнесены

микроорганизмы, способные вызывать обострения у пациентов с ПЦД: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella spp.*, бактерии, относящиеся к группе НГОБ и порядку *Enterobacterales* (рис. 1).

По итогам сравнительного анализа результатов 3 возрастных групп – дети, подростки, взрослые – наибольшее разнообразие микроорганизмов наблюдалось в 1-й и 2-й группах (18 и 17 клинически значимых видов соответственно). У взрослых пациентов разнообразие оказалось менее выраженным – выделено 10 клинически значимых видов микроорганизмов.

В группах детей и подростков доминирующим возбудителем, который может вызывать инфекции респираторного тракта, стал *S. aureus* (выделен у 58,3 % детей и 82,6 % подростков). Вторым наиболее часто встречающимся возбудителем в указанных группах были бактерии *P. aeruginosa* (16,6 и 17,4 % соответственно). В группе взрослых этот возбудитель, наоборот, доминировал (выделен у 52,9 % пациентов), а *S. aureus*

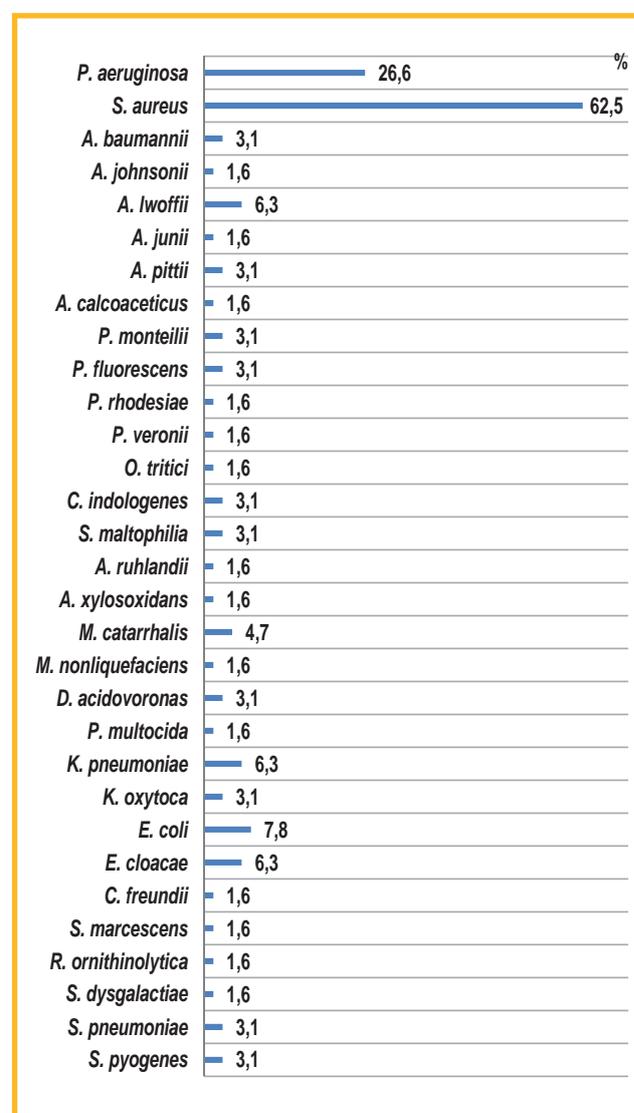


Рис. 1. Клинически значимые микроорганизмы, выделенные от пациентов с первичной цилиарной дискинезией; %

Figure 1. Clinically significant microorganisms isolated from patients with primary ciliary dyskinesia; %

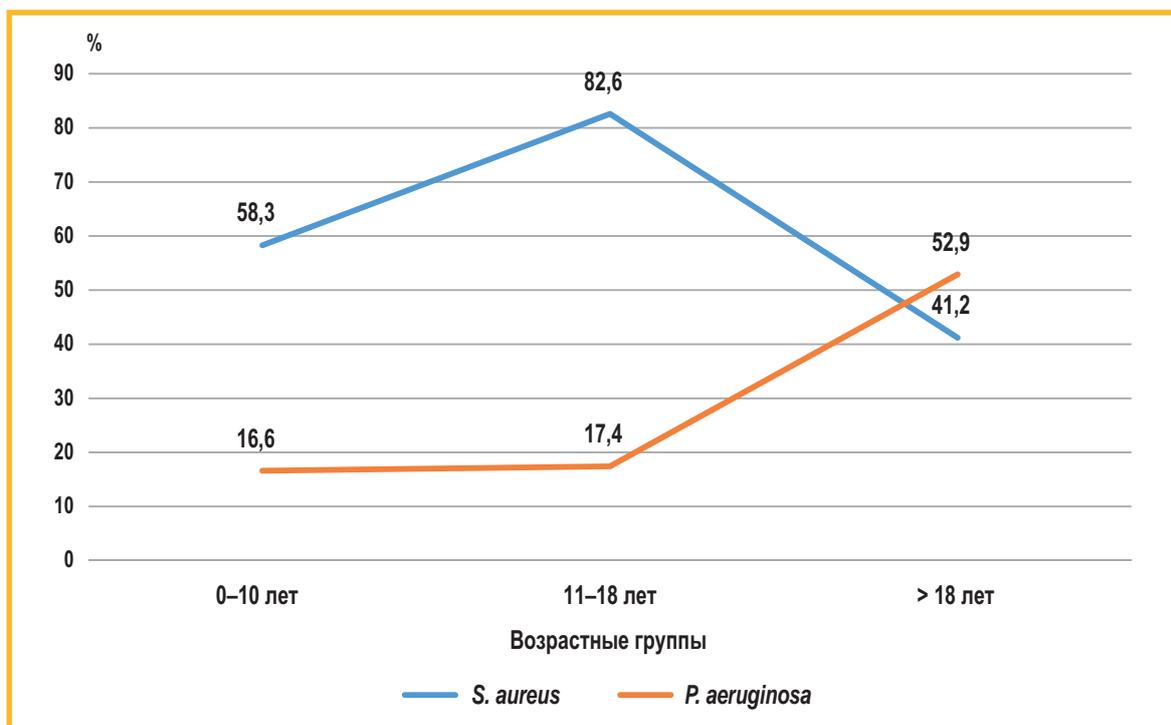


Рис. 2. Частота высева *S. aureus* и *P. aeruginosa* у пациентов разных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией
Figure 2. *S. aureus* and *P. aeruginosa* culture frequency in primary ciliary dyskinesia patients from different age groups

стал вторым по частоте встречаемости (41,2 % случаев) (рис. 2).

При оценке фенотипических свойств изолятов *S. aureus*, выделенных в различных группах пациентов с ПЦД, показано, что они обладают положительной гемолитической (77 %) и лецитиназной (79 %) активностью. Также выяснилось, что 56 % изолятов бактерий *P. aeruginosa* имеют мукоидный фенотип.

У пациентов с ПЦД выделяли и другие НГОБ, аналогично бактериальной картине у пациентов с муковисцидозом (МВ), причем наиболее часто – в группе подростков (11 видов НГОБ, тогда как у детей и взрослых – 10 и 4 соответственно).

Такие виды, как *Pseudomonas montelii*, *Pseudomonas fluorescens*, а также входящие в тот же комплекс *Pseudomonas veronii* и *Pseudomonas rhodesiae*, высеивались в единичных случаях только в группах детей и подростков.

Бактерии *Acinetobacter spp.* высеивали у пациентов всех возрастных групп. У 5 подростков были идентифицированы *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*. У детей встречались 3 вида: *A. lwoffii* (3 детей), *Acinetobacter pittii* (2 детей) и *Acinetobacter johnsonii* (1 ребенок). В группе взрослых встречался только 1 вид – *A. baumannii* (1 пациент).

Среди других видов бактерий, относящихся к НГОБ, выделен *Chryseobacterium indologenes* (1 ребенок и 1 подросток). У 2 подростков высеивали *S. maltophilia*, у 2 – *Delftia acidovoronas*, по 1 ребенку – *Ochrobactrum tritici* и *Pasteurella multocida*. *Moraxella spp.* (*M. catarrhalis* и *M. nonliquefaciens*) выделены у 2 взрослых пациентов. *M. catarrhalis* обнаружены также у 2 детей.

Учитывая, что для пациентов с МВ при ХИЛ клинически значимы бактерии рода *Achromobacter* и *Burkholderia cepacia complex*, было решено уделить особое внимание высеиванию этих микроорганизмов также у пациентов с ПЦД. *Achromobacter ruhlandii* выделили у 1 ребенка в концентрации 100 КОЕ / мл, а *Achromobacter xylosoxidans* – у 1 взрослого пациента в концентрации 1 000 КОЕ / мл. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* у пациентов с ПЦД не выделены.

Порядок *Enterobacteriales* также было представлено многообразием видов. Доминирующими у детей оказались *Enterobacter cloacae* (3 (12,5 %)), *Klebsiella pneumoniae* (2 (8,3 %)), *Klebsiella oxytoca* (2 (8,3 %) детей). *Escherichia coli* выделены только у 1 ребенка (4,1 %). У взрослых пациентов выявлены *E. coli* (4 (23,5 %)), *K. pneumoniae* (2 (11,7 %)), *Raoultella ornithinolytica* (1 (5,8 %)). В группе подростков в единичных случаях высеивали *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*.

Streptococcus pneumoniae и *Streptococcus dysgalactiae* выявлены у 2 (8,3 %) и 1 (4,1 %) детей соответственно, *Streptococcus pyogenes* – у 1 взрослого пациента и 1 подростка.

Кроме бактерий, у 42 пациентов из всех возрастных групп выделялись грибы рода *Candida* (48,4 %) и рода *Aspergillus* (7,2 %).

Исследование микробного пейзажа показало, что у пациентов с ПЦД может встречаться как моно-, так и смешанная инфекция. Моноинфекция обнаружена у 13 (20,3 %) пациентов: 16,6 % – дети, 26 % – подростки и 17,6 % – взрослые. Причиной моноинфекции в 10 случаях из 13 был *S. aureus*, еще в 3 – *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. xylosoxidans*. В остальных случаях инфекция респираторного тракта у пациентов с ПЦД вызвана ассоциациями микроорганизмов.

Таблица
Смешанная вирусно-бактериальная инфекция у пациентов с первичной цилиарной дискинезией
Table
Mixed viral-bacterial infections in primary ciliary dyskinesia patients

Пациент	Возраст, годы	Респираторный образец	Дата проведения анализа	Вирусы	Бактерии, КОЕ / мл	Грибы, КОЕ / мл
№ 1	16	Мокрота	31.03.23	hAdV	<i>S. aureus</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> – 2 × 10 ¹
					<i>S. pyogenes</i> – 10 ³	
					<i>N. subflava</i> – 10 ²	
					<i>Enterococcus spp.</i> – 10 ⁵	
№ 2	5	Мазок из зева	29.04.23	hAdV	<i>K. pneumoniae</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> – 10 ¹
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 3	25	Мокрота	27.03.23	hRV	<i>S. aureus</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 4	7	Мазок из зева	17.06.23	hRV	<i>S. aureus</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> 2 КОЕ
					<i>N. perflava</i> – 10 ²	
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 5	17	Мазок из носа	20.06.23	hRV	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> – 10 ³	Не выделялись
					<i>S. epidermidis</i> – 10 ³	
					<i>Acinetobacter spp.</i> – 10 ²	
№ 6	19	Мазок из носа	29.04.23	2019-nCoV	<i>K. pneumoniae</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>P. aeruginosa</i> – 5 КОЕ	
					<i>S. aureus</i> – 2 КОЕ	
№ 7	11	Мокрота	13.01.23	HCoV-OC43	<i>S. aureus</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ³	

Примечание: hAdV – human AdenoVirus; hRV – human RhinoVirus; 2019-nCoV – 2019-novel-CoronaVirus; HCoV-OC43 – Human CoronaVirus OC43.

В основном они состояли из 2–3 культур, но в 3 случаях встретились ассоциации из 4 микроорганизмов: *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *A. ruhlandii* + *C. albicans*; *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *S. marcescens* + *C. albicans* и *S. aureus* + *P. monteilii* + *A. pittii* + *C. albicans*. Доминирующими ассоциациями у пациентов с ПЦД были *P. aeruginosa* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans* (по 10,9 % для каждой).

P. aeruginosa, *S. aureus*, *C. albicans* и *Aspergillus spp.* – наиболее частые виды, входившие в большинство ассоциаций с НГОБ или порядком *Enterobacteriales*. В процессе исследования высеивали ассоциации, включающие в себя представителей порядка *Enterobacteriales* и грибов: *K. pneumoniae* + *C. albicans* или *K. oxytoca* + *C. albicans*; представителей НГОБ и грибов: *S. maltophilia* + *C. albicans*; также представителей *Enterobacteriales* и НГОБ: *P. aeruginosa* + *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* + *E. coli*; или только энтеробактерий: *K. pneumoniae* + *E. coli*; или только НГОБ: *C. indologenes* + *A. calcoaceticus*.

Ассоциации из 3 микроорганизмов также были достаточно разнообразны в своем видовом составе. Например, встретилась ассоциация, состоящая из *S. aureus*, энтеробактерии и представителя НГОБ: *S. aureus* + *E. cloacae* + *A. johnsonii*; или из представителя НГОБ, энтеробактерий и грибов: *C. indologenes* + *E. cloacae* + *C. albicans*. Также встречались редкие ассоциации: *S. aureus* + *P. multocida*, *P. rhodesiae* + *D. aci-*

dovoronas + *C. albicans*, *Ochrobactrum tritici* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *Moraxella nonliquefaciens*, *A. baumannii* + *Aspergillus niger* + *C. albicans*.

У 7 пациентов с ПЦД, кроме бактерий и грибов, в ассоциации входили вирусы. В таблице представлена группа пациентов, у которых выделены *human Adenovirus* (hAdV), *human Rhinovirus* (hRV), *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2, ранее – 2019-nCoV), *Human Coronavirus OC43* (HCoV-OC43). Самым распространенным оказался человеческий риновирус (hRV), обнаруженный у 3 пациентов. Наиболее интересный вариант ассоциации наблюдался у пациента, имевшего коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Помимо выявленного вируса, в микробиоме носа присутствовали бактерии *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, которые могут значительно влиять на тяжесть течения вирусной инфекции и вызвать осложнения – бактериальные пневмонии.

Обсуждение

Одна из особенностей бактериального статуса пациентов с ПЦД – смешанная инфекция дыхательных путей, которая наблюдается у 83,4 % детей, 74 % подростков и 82,4 % взрослых пациентов. Микробный пейзаж дыхательных путей пациентов с ПЦД недостаточно изучен, и предположения об их колонизации различными микроорганизмами основываются на данных

о микрофлоре при МВ [8]. Учитывая тот факт, что бактериальные инфекции связаны с заболеваемостью и смертностью пациентов с ПЦД, глубокое понимание микробиологии дыхательных путей имеет основополагающее значение для их адекватного лечения [1].

По результатам исследования показано видовое разнообразие микрофлоры дыхательных путей у пациентов с ПЦД. Наибольшее разнообразие наблюдалось у детей и подростков. Наименее разнообразным оказался микробиом у взрослых, что, вероятно, обусловлено установлением у большинства таких пациентов инфекции, вызванной конкретным возбудителем. Это характерно и для больных МВ [9].

В отличие от зарубежных данных, где доминирующим микроорганизмом в группах детей и подростков является *Haemophilus influenzae* [4, 8, 10], по нашим данным, в аналогичной группе преобладает *S. aureus* (58,3 и 82,6 % соответственно), а у взрослых пациентов — *P. aeruginosa* (52,9 %), что согласуется с данными зарубежных исследователей [4, 8], т. е. с увеличением возраста пациента происходит смена доминирующего возбудителя, так же, как у пациентов с МВ.

Прочие выделенные микроорганизмы относились к порядку *Enterobacterales*, грибам (*C. albicans* и *Aspergillus spp.*), а также НГОБ, которые характеризуются видовым разнообразием, как и у пациентов с МВ [9].

Доминирующими ассоциациями с одинаковой частотой (10,9 %) оказались *P. aeruginosa* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans*. С той же частотой наблюдалась смешанная вирусно-бактериальная инфекция; в состав ассоциаций ее возбудителей вошли такие вирусы, как hAdV, hRV, SARS-CoV-2, hCoV, и это необходимо учитывать при диагностике и лечении инфекций респираторного тракта у пациентов с ПЦД.

В целом такие исследования весьма актуальны при данной патологии для определения причин обострения. Аналогичные исследования также активно проводятся при изучении МВ [9].

Заключение

Необходимо дальнейшее изучение микробиома у пациентов с ПЦД, выявление его особенностей, доминирующих ассоциаций, учет пускового фактора обострений и определение мер профилактики, необходимых для снижения их частоты. Особое внимание следует уделять регулярному динамическому микробиологическому мониторингу — не реже 1 раза в 3–6 мес., если обострение не возникает раньше. Это позволит своевременно установить этиологию респираторной инфекции и рационально подойти к выбору лечения, в т. ч. антибактериальными, противовирусными и антимикотическими препаратами.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.

2. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Cohen-Cymbarknoh M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of pseudomonas aeruginosa colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
6. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г. и др. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (4): 327–334. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p327/cm-ac-2017-t19-n4-p327.pdf>
7. Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. М.; 2021. Доступно на: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf
8. Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
9. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
10. Бурмистров Е.М., Краснослободцев К.Г., Аветисян Л.Р. и др. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496.

Поступила: 12.01.24
Принята к печати: 03.10.24

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Cohen-Cymbarknoh M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of pseudomonas aeruginosa colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
6. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Zhukhovitskiy V.G. et al. [Use of the MALDI Biotyper system and the microbiological diagnosis algorithm for identification of non-fermenting bacteria isolated from respiratory tract in cystic fibrosis patients]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya*. 2017; 19 (4): 327–334. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p327/cm-ac-2017-t19-n4-p327.pdf> (in Russian).
7. Domonova E.A., Tvorogova M.G., Podkolzin A.T. et al. [Collection, transportation, storage of biological material for PCR diagnostics: methodological recommendations]. Moscow; 2021. Available at: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf (in Russian).

8. Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
9. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
10. Burmistrov E.M., Krasnoslobodtsev K.G., Avetisyan L.R. et al. [Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496 (in Russian).

Received: January 12, 2024

Accepted for publication: October 03, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Чернуха Марина Юрьевна – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499)193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (Scopus ID: 36737150600; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (Scopus ID: 36737150600; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Домблидес Эдвард Артурович – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: domblides@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7835-8891>)

Edward A. Dombldes, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: domblides@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7835-8891>)

Аветисян Лусине Ремуальдовна – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Lusine R. Avetisyan, Doctor of Medicine, head of the Laboratory of epidemiology of opportunistic infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (Scopus ID: 57189352251; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry

of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (Scopus ID: 57189352251; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Киян Татьяна Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Жуховицкий Владимир Григорьевич – к. м. н., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Vladimir G. Zhukhovitsky, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; Associate Professor, Department Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Laboratory Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Поляков Никита Борисович – научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Nikita B. Polyakov, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Elena I. Burtseva, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Участие авторов

Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. — разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, редактирование текста, написание статьи

Домблидес Э.А. — дизайн бактериологических и вирусологических исследований, сбор и анализ данных, написание статьи

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Киян Т.А. — разработка концепции исследования, анализ данных, написание статьи

Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б. — идентификация микроорганизмов, анализ данных

Бурцева Е.И. — проведение вирусологического исследования, интерпретация и анализ полученных результатов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. — development of the design and concept of the study, data analysis, writing the article, text editing

Domblides E.A. — design of bacteriological and virological assays, data collection and analysis, writing the article

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kyian T.A. — development of the study concept, data analysis, writing the article

Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B. — identification of microorganisms, data analysis

Burtseva E.I. — conducting the virological assays, interpretation and analysis of the findings

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.