https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4221

Check for updates

Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

О.В.Кондратенко ✉, *Е.Д.Джовмардова, А.В.Лямин*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89

Резюме

Бактериальные осложнения респираторного тракта являются прогностически негативным фактором, при наличии которого снижаются показатели легочной функции, продолжительности и качества жизни пациентов с муковисцидозом (МВ). К настоящему времени недостаточно исследований, по результатам которых либо достоверно доказывается, либо отрицается положительная микробиологическая динамика на фоне таргетной терапии. **Целью** исследования явилась демонстрация результатов серии микробиологических наблюдений за группой пациентов с МВ, проживающих в Самарской области и получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с ноября-декабря 2021 г. Из 8 представленных клинических наблюдений у 7 пациентов на момент начала терапии отмечалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *Burkholderia cenocepacia* ST 208, у 2 – в сочетании с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, у 1 пациента регистрировалась хроническая инфекция *P. aeruginosa* в ассоциации с *Aspergillus fumigatus*. **Заключение.** Во всех случаях продемонстрировано расширение видового состава представителей, выделенных из респираторных образцов. В отношении большинства пациентов наметилась положительная микробиологическая динамика. Таким образом, биохимические и, как следствие, микроэкологические изменения в легких, происходящие на фоне нормализации работы хлорного канала, раскрывают перспективу возможности эрадикации ключевых патогенов на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, бактерии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 204 от 11.12.19) одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 15 лет подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

© Кондратенко О.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратенко О.В., Джовмардова Е.Д., Лямин А.В. Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 904–909. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221

Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Ol'ga V. Kondratenko ✉, *Ekaterina D. Dzhovmardova, Artem V. Lyamin*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

Bacterial complications of the respiratory tract are negative prognostic factors leading to a decrease in pulmonary function, duration, and quality of life of patients with cystic fibrosis. To date, a sufficient number of studies have not been accumulated to reliably prove or reject microbiological improvement during targeted therapy. **The aim** of the study was to collect continuous microbiological data from patients with cystic fibrosis in the Samara region receiving treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor from November-December 2021. The article presents eight clinical observations. At the time of therapy initiation, seven patients had chronic respiratory tract infection associated with *Burkholderia cenocepacia* ST 208, combined with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in two of them. One patient had a chronic *P. aeruginosa* infection in association with *Aspergillus fumigatus*. **Conclusion.** An expansion of the species composition in the respiratory samples was demonstrated in all cases. The majority of patients showed microbiological improvement. Thus, biochemical and, as a result, microecological changes in the lungs against the normalization of chlorine channel function allow suggesting that key pathogens may be eradicated during the therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor.

Key words: cystic fibrosis, targeted therapy, bacteria.
Conflict of interests. There is no conflict of interest.
Funding. There was no financial support for the study.
Ethical review. The study Protocol (No.204) was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation on December 11, 2019. Parents of all children and children aged 15 years confirmed their participation by written informed voluntary consent before the start of the study.
© Kondratenko O.V. et al., 2024

For citation: Kondratenko O.V., Dzhovmardova E.D., Lyamin A.V. Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 904–909 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221

Открытие молекул, способных восстанавливать работу поврежденного белка, стало поворотной вехой в подходе к терапии муковисцидоза (МВ) [1]. Еще более важным и значимым явилась возможность получения препаратов таргетной терапии для детей Российской Федерации. Технологии, еще недавно бывшие недоступными для большинства пациентов с МВ, прежде всего ввиду их стоимости и особенностей логистической доступности, в последнее время стали реальностью также для пациентов из отдаленных регионов нашей страны [2].

При мониторинге пациентов с МВ, получающих препараты таргетной терапии в соответствии с используемыми протоколами, необходимость и кратность регулярного контроля за динамикой микрофлоры респираторных образцов не регламентируется. К настоящему времени не накоплен достаточный объем проведенных исследований, по результатам которых достоверно доказывается, либо отрицается положительная микробиологическая динамика на фоне прохождения таргетной терапии. Основу зарубежных публикаций составляют единичные факты наблюдения, которые не включают данные о мониторинге пациентов, инфицированных штаммами *Burkholderia cenocepacia* [3, 4]. Бактериальные осложнения респираторного тракта, ассоциированные с указанным возбудителем, по-прежнему являются прогностически негативным фактором, обусловливающим снижение легочной функции, продолжительность и качество жизни пациентов с МВ в Российской Федерации [5].

Целью исследования явилась демонстрация результатов серии микробиологических наблюдений за группой пациентов с МВ в Самарской области, получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. (с ноября-декабря 2021 г.).

В указанную группу вошли пациенты с МВ ($n = 8$: 2 – мужского пола, 6 – женского). У 7 пациентов на момент начала терапии отмечалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208, у 2 из них – в сочетании с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. У 1 пациента регистрировалась хроническая инфекция *P. aeruginosa* в ассоциации с *Aspergillus fumigatus*.

С момента начала терапии все пациенты получили возможность ежемесячного расширенного микробиологического обследования проб мокроты с последующим культивированием проб в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала осуществлялся количественным методом [6]. Все выросшие колонии были идентифицированы с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 1, 2004 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *3849+10kbC->T/E92K*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 12 лет (с 2009 г.). По данным 5-летнего микробиологического анамнеза, до начала лечения в каждой исследованной пробе мокроты получен рост штамма *B. cenocepacia* в количестве от 10^4 (в 20 % проб) до 10^5 КОЕ / мл (в 80 % проб). Кроме этого, за указанный период отмечены однократные эпизоды выделения *P. aeruginosa* – 10^1, *Stenotrophomonas maltophilia* – 10^5, *Staphylococcus aureus* – 10^5, *Commamonas kerstersii* – 10^2; двукратно – *Chryseobacterium hamamense* – 10^4 КОЕ / мл. Во всех пробах, кроме одной, за 5-летний период выявлен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробах составило 3,0.

На момент начала терапии (0-й посев) из пробы мокроты выделена культура *B. cenocepacia* 10^4 КОЕ / мл в ассоциации с представителями нормальной орофарингеальной флоры. Через 1 мес. от начала терапии отмечено снижение микробной нагрузки в пробе до 10^2 КОЕ / мл *B. cenocepacia*, а в пробах, полученных через 2 и 3 мес. проводимой терапии, роста *B. cenocepacia* не получено. Через 4 мес. приема препарата снова получен рост возбудителя в пробе мокроты в количестве 10^2 КОЕ / мл (май 2022 г.); в пробе, взятой на 7-м месяце терапии (август 2022 г.), также получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^1 КОЕ / мл, после этого во всех последующих посевах в оставшихся 7 пробах, полученных в период с 5-го по 12-й месяц терапии, роста возбудителя не получено. Среднее количество видов микроорганизмов в пробе в течение 1-го года терапии составило 5,3.

Таким образом, на фоне проводимой таргетной терапии у пациента сформировалась четкая тенденция к снижению частоты эпизодов и количества выделения штаммов *B. cenocepacia*. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия выделяемой в пробе микрофлоры, что связано с увеличением видового спектра нормальной орофарингеальной флоры.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 2, 2005 года рождения, юноша. Результат генетической диагностики: *F508del/N1303K*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia*

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^3 КОЕ / мл – 20 %, 10^4 КОЕ / мл – 20 %, 10^5 КОЕ / мл – 40 %, 10^6 КОЕ / мл – 20 % проб. Кроме этого, во всех пробах получен рост метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, а также представителей нормальной орофарингеальной микрофлоры. Среднее количество видов бактерий, выделенных в пробе до начала терапии, составило 3,2.

На момент старта терапии из пробы мокроты пациента выделена культура *B. cenocepacia* в количестве10^5 КОЕ / мл, в последующие 3 мес. терапии количество возбудителя в пробах мокроты оставалось неизменным, с 4-го месяца наметилась тенденция к снижению количества выросших колоний в пробах до 10^2 КОЕ / мл (с 7-го до 12-го месяца наблюдения). Среднее количество микроорганизмов, выделенных в пробах на фоне терапии, составило 4,6.

Таким образом, на фоне проводимой терапии у пациента отмечена тенденция к снижению количества возбудителя в исследуемых пробах и расширение видового разнообразия орофарингеальной микрофлоры.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 3, 2006 года рождения, юноша. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*. В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве от 10^4 КОЕ / мл (33 % проб) до 10^5 КОЕ / мл (67 % проб). Во всех пробах получен рост *P. aeruginosa* в количестве от 10^2 до 10^5 КОЕ / мл, интермиттирующие высевы метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, однократный высев *Klebsiella pneumoniae*. Рост представителей нормальной орофарингеальной микрофлоры получен в 50 % исследуемых проб. Среднее количество видов бактерий, выделенных в пробе до начала терапии – 3,5.

На момент начала терапии в пробе мокроты выявлен рост культуры *B. cenocepacia* (10^5 КОЕ / мл), *P. aeruginosa* (10^4 КОЕ / мл). Через 1 мес. от начала терапии и в течение описываемого периода наблюдений отмечено снижение количества *B. cenocepacia* в пробе от 10^3 (в 11 пробах) до 10^4 КОЕ / мл (однократно в пробе, полученной на 3-м месяце приема препарата). Рост культуры *P. aeruginosa* выявлен через 1, 2 и 3 мес. лечения в количестве 10^3, 10^2 и 10^1 соответственно, а также на 11-м месяце наблюдения в количестве 10^2 КОЕ / мл. По данным всех остальных проб, включая полученную на 12-м месяце лечения, не показано роста указанного возбудителя. Среднее количество бактерий в пробах на фоне терапии составило 6,8.

Таким образом, на фоне терапии у пациента отмечена тенденция к снижению количества *B. cenocepacia* в пробах по сравнению с исходными показателями, в отношении *P. aeruginosa* сформирована тенденция к снижению количества и кратности высевов, что свидетельствует о переходе к интермиттирующему течению инфекции. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия микрофлоры респираторных образцов.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 4, 2008 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). За 5-летний период, предшествующий началу терапии, во всех пробах мокроты получен рост культуры *B. cenocepacia* в количестве 10^4 (55,6 % проб), 10^5 (33,3 %) и 10^6 (11,1 % проб) КОЕ / мл. Кроме этого, отмечались интермиттирующие высевы метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, однократные эпизоды выделения штаммов *Aeromonas veronii, Streptococcus pneumoniae*. В 78 % проб также получен рост представителей нормальной орофарингеальной флоры. Среднее количество штаммов, выделенных в пробе до начала терапии, – 3,2.

На момент начала приема препарата в пробе мокроты получен рост штамма *B. cenocepacia* 10^5 КОЕ / мл. На фоне терапии отмечено снижение количества возбудителя до 10^4 КОЕ / мл в 6 пробах мокроты – на 3, 4, 5, 6, 8 и 10-м месяцах приема препарата, до 10^3 КОЕ / мл в 5 пробах – на 1, 2, 7, 9 и 11-м месяцах. Через 12 мес. терапии концентрация *B. cenocepacia* в мокроте снизилась до 10^2 КОЕ / мл. Среднее количество бактерий в респираторном образце за описываемый период составило 6,0.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечается формирование тенденции к снижению концентрации *B. cenocepacia* в мокроте, а также статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия микрофлоры в пробах.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент 5, 2006 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/CFTR* dele2,3. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*. В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^4 КОЕ / мл в 50,0 % проб, 10^5 КОЕ / мл – в 33,3 % проб и 10^6 КОЕ / мл – в 16,7 % проб. В 83 % случаев получен рост штамма *P. aeruginosa*. Отмечены однократные эпизоды выделения штаммов энтеробактерий (*Leclercia adecarboxylata, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii*), неферментирующих бактерий (*Acinetobacter baumanii, Pseudomonas montelli, Acinetobacter johnsonii*). Более чем в 80 % случаев отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 3,2.

В посеве пробы мокроты, взятом до начала терапии, получен рост штаммов *B. cenocepacia* в количестве 10^3 КОЕ / мл. На фоне проводимого лечения отмечен рост штамма в аналогичном титре на 1-м и 7-м месяцах терапии в количестве 10^2 КОЕ / мл на 4-м месяце терапии, рост единичной колонии (10^1 КОЕ / мл) выявлен на 10-м месяце приема препарата. Во всех остальных посевах, взятых от пациента в течение 1 года наблюдений, роста *B. cenocepacia* не выявлено. Рост штамма *P. aeruginosa* отмечен только в пробах, взятых на 1, 2 и 4-м месяцах наблюдения в количестве 10^2, 10^3 и 10^1 КОЕ / мл соответственно. Среднее количество бактерий в пробе на фоне терапии составило 6,1.

Пульмонология • Pul'monologiya. 2024; 34 (6): 904–909. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221

Таким образом, на фоне проводимого лечения у пациента отмечена тенденция к снижению частоты эпизодов и количества выделения штаммов *B. cenocepacia* и *P. aeruginosa*. Обращает на себя внимание статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение видового разнообразия выделяемой в пробе микрофлоры, что связано с расширением видового состава нормальной орофарингеальной флоры.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 6, 2004 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* преимущественно в количестве 10^5 КОЕ / мл (83,3 % проб), 10^4 и 10^6 КОЕ / мл – по 8,4 % проб соответственно. Отмечены однократные эпизоды выделения метициллинчувствительного штамма *S. aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Более чем в 80 % случаев отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 2,3.

Ввиду достижения пациентом возраста 18 лет в период терапии динамика наблюдений ограничена полугодовым периодом. За указанный временной промежуток концентрация *B. cenocepacia* в пробах мокроты снизилась с 10^5 КОЕ / мл на момент начала терапии до 10^3 КОЕ / мл – на момент совершеннолетия пациента, среднее количество бактерий в пробе увеличилось до 6,5. Во 2-м полугодии на фоне отмены терапии отмечен возврат к исходным микробиологическим параметрам – концентрация возбудителя в пробах мокроты возросла до 10^5 КОЕ / мл, отмечено снижение индекса видового разнообразия до 2,5.

Клиническое наблюдение № 7

Пациент 7, 2007 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/2184insA*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). Во всех посевах мокроты за 5-летний период, предшествующий терапии, получен рост культуры *B. cenocepacia,* преимущественно в количестве 10^5 КОЕ / мл (69,2 % проб), реже – 10^3, 10^4 и 10^6 КОЕ / мл (в 7,7; 15,4 и 7,7 % случаев соответственно). Роста других клинически значимых бактериальных патогенов за указанный период не выявлено. В 69,2 % посевов отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 2,4.

На момент начала терапии в пробе мокроты получен рост культуры *B. cenocepacia* 10^5 КОЕ / мл. В течение 1 года наблюдений за динамикой микробиологических изменений получен рост указанного штамма в пробах, взятых на 4-м и 6-м месяцах терапии в количестве 10^1 КОЕ / мл. Роста *B. cenocepacia* в остальных пробах не показано. Среднее количество бактерий в пробе на фоне приема препарата составило 5,6.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечена тенденция к снижению кратности высевов и количества возбудителя в пробе, а также статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия бактерий в респираторном образце.

Клиническое наблюдение № 8

Пациент 8, 2007 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (2-я мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa* и *A. fumigatus*. Установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез. В 5-летний период, предшествующий началу терапии, рост *P. aeruginosa* получен в 9 (47,4 %) посевах из 19 выполненных в количестве от 10^3 до 10^5 КОЕ / мл, рост *A. fumigatus* – в 8 (42,2 %). При этом в 2017 и 2018 гг. на фоне терапии не выявлено роста *P. aeruginosa* ни в одном из посевов в течение 1 года. В каждом году с 2017-го по 2021-й хотя бы в 1 посеве получен рост *A. fumigatus*. В 90 % случаев отмечен рост представителей нормальной орофарингеальной флоры. Среднее количество видов микроорганизмов в пробе составило 2,5.

На момент начала терапии в пробе мокроты получен рост культуры *P. aeruginosa* в количестве 10^4 КОЕ / мл. В течение 1 года приема препарата рост указанного возбудителя выявлен в 5 пробах из 12 – на 1, 3, 4, 6 и 10-м месяцах наблюдения. При этом на 1-м месяце отмечено снижение количества бактерий в пробе до 10^1 КОЕ / мл, с последующим увеличением к 3-му месяцу до 10^4 КОЕ / мл, снижением к 4-му и 6-му месяцам до 10^2 и 10^1 КОЕ / мл соответственно и ростом на 10-м месяце до 10^3 КОЕ / мл. Во всех оставшихся пробах не выявлен рост *P. aeruginosa*. На фоне терапии однократно в пробе, полученной через 1 мес. от начала приема препарата, выявлен рост грибов *A. fumigatus*. Среднее количество видов бактерий в пробе в период описываемых наблюдений составило 5,1.

Таким образом, на фоне лечения у пациента выявлено снижение количества *P. aeruginosa* в пробах, отмечено также статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия респираторных образцов.

Сводная картина динамики микробиологических показателей наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Обсуждение

Широкое терапевтическое применение препаратов таргетной терапии МВ привлекает внимание исследователей в отношении не только оценки динамики клинических показателей у наблюдаемых пациентов, но и изменений биологического разнообразия и степени микробной нагрузки респираторных образцов. К настоящему времени происходит накопление данных по этому вопросу, однако становятся очевидными преимущества терапии тройным препаратом по сравнению с монотерапией ивакафтором. Так, к примеру, в исследовании *J.Kirk Harris et al.* показано отсутствие положительной микробиологической динамики у пациентов с МВ, колонизированных *P. aeruginosa*, а также отсутствие расширения индекса видового разнообразия на фоне терапии ивакафтором [3]. Группой немецких исследователей убедительно показано увеличение видового разнообразия на фоне тройной терапии [4].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица

Сводная динамика микробиологических показателей пациентов с муковисцидозом, получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с учетом анамнестических данных

Table

Summary microbiological parameters of patients with cystic fibrosis receiving therapy with the fixed combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor + ivacaftor, together with their historical data

Пациент	Микроорганизм	Исходные микробиологические показатели за 5-летний период предшествующий терапии, КОЕ / мл												
		2017 г.			2018 г.			2019 г.			2020 г.		2021 г.	
1	*B. cenocepacia*	10^5	10^5	10^4	10^4	10^5	–	10^5	10^5	10^5	10^5	–	10^5	–
2	*B. cenocepacia*	10^4	–	–	10^5	–	–	10^5	–	–	–	–	10^3	–
3	*B. cenocepacia*	10^5	10^5	–	10^4	10^4	10^4	10^4	–	–	10^5	–	10^5	10^5
	P. aeruginosa	10^5	РН	–	10^3	10^3	10^3	10^5	–	–	10^2	–	10^3	10^4
4	*B. cenocepacia*	10^4	10^4	–	10^4	10^4	–	10^5	10^5	–	10^6	–	10^4	10^5
5	*B. cenocepacia*	10^6	10^5	–	10^4	10^4	10^5	10^6	10^2	–	10^5	10^4	10^4	10^4
	P. aeruginosa	РН	10^4	–	РН	10^3	10^3	10^4	10^2	–	10^3	РН	10^3	10^3
6	*B. cenocepacia*	НД	–	–	10^4	10^5	10^5	10^5	10^4	10^5	10^5	10^5	10^5	10^6
7	*B. cenocepacia*	10^4	–	–	10^3	10^3	10^5	10^6	10^5	10^5	10^5	10^4	10^5	10^5
8	*P. aeruginosa*	РН	РН	–	РН	РН	РН	10^5	10^5	10^4	10^4	10^4	10^5	10^3
Пациент	Микроорганизм	Содержание в посеве мокроты в период получения терапии*, КОЕ / мл												
		0-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й
1	*B. cenocepacia*	10^4	10^2	РН	РН	10^2	РН	РН	10^1	РН	РН	РН	РН	РН
2	*B. cenocepacia*	10^5	10^5	10^5	10^5	10^4	10^4	10^3	10^2	10^2	10^2	10^2	10^2	10^2
3	*B. cenocepacia*	10^5	10^3	10^3	10^4	10^3	10^3	10^3	10^3	10^3	10^3	10^3	10^3	10^3
	P. aeruginosa	10^4	10^3	10^2	10^1	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН	10^2	РН
4	*B. cenocepacia*	10^5	10^3	10^3	10^4	10^4	10^4	10^4	10^3	10^4	10^3	10^4	10^3	10^2
5	*B. cenocepacia*	10^3	10^3	РН	РН	10^2	РН	РН	10^3	РН	10^1	РН	РН	РН
	P. aeruginosa	РН	10^2	10^3	РН	10^1	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН
6**	*B. cenocepacia*	10^5	10^3	РН	10^3	10^3	10^3	10^3	10^4	10^5	10^5	10^5	10^5	10^5
7	*B. cenocepacia*	10^5	РН	РН	РН	10^1	РН	10^1	РН	РН	РН	РН	РН	РН
8	*P. aeruginosa*	10^4	10^1	РН	10^4	10^2	РН	10^1	РН	РН	РН	10^3	РН	РН

Примечание: РН – роста микроорганизма в пробе не выявлено; * – порядковый номер месяца приема терапии; ** – пациент получал таргетную терапию в течение первых 6 мес.

Note: *, serial number of the month of therapy; **, the patient received targeted therapy during the first 6 months.

Следует отметить, что ни у одного пациента не выявлено отрицательной микробиологической динамики на фоне приема препарата. Во всех случаях продемонстрировано расширение видового состава представителей микрофлоры, выделенных из респираторных образцов. В отношении 6 пациентов этот показатель был статистически достоверным, что также соотносится с данными зарубежных исследований. В отношении большинства пациентов наметилась положительная микробиологическая динамика, в т. ч. у пациентов с хронической инфекцией, ассоциированной с *B. cenocepacia*. В то же время у Пациента 6 после отмены препарата, связанной с техническими организационными особенностями, отмечено ухудшение микробиологической картины с возвратом к исходным показателям.

Заключение

Безусловно, описываемый период наблюдений и полученные на данном этапе результаты не позволяют ставить вопрос о возможности эрадикации ключевых патогенов на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Однако биохимические и, как следствие, микроэкологические изменения в легких, происходящие на фоне нормализации работы хлорного канала, раскрывают эту перспективу как вероятную для пациентов данной группы в дальнейшем [4].

Литература

1. Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
2. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора / ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12.
3. Harris J.K., Wagner B.D., Zemanick E.T. et al. Changes in airway microbiome and inflammation with Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (2): 212–220. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201907-493OC.
4. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway

microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.
5. Красовский С.А., Афанасьева М.В., Амелина Е.Л. и др. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами B. cepacia complex как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94.
6. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. и др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Тверь: Триада; 2019.

Поступила: 12.01.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med*. 2017; 15 (1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
2. Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. [Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region]. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12 (in Russian).
3. Harris J.K., Wagner B.D., Zemanick E.T. et al. Changes in airway microbiome and inflammation with Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2020; 17 (2): 212–220. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201907-493OC.
4. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.
5. Krasovskiy S.A., Afanasjeva M.V., Amelina E.L. et al. [Respiratory tract infection by micro-organisms B. cepacia complex as unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94 (in Russian).
6. Polikarpova S.V. [Guidelines for microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Tver: Triada; 2019 (in Russian).

Received: January 12, 2023
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кондратенко Ольга Владимировна – д. м. н., доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7750-9468)*

Ol'ga V. Kondratenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7750-9468*)

Джовмардова Екатерина Дмитриевна – аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 730-02-15; e-mail:katemed96@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-9995-1006*)

Ekaterina D. Dzhovmardova, Postgraduate student, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 730-02-15; e-mail: katemed96@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-9995-1006*)

Лямин Артем Викторович – д. м. н., доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 696-88-29; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5905-1895*)

Artem V. Lyamin, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 696-88-29; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5905-1895*)

Участие авторов

Кондратенко О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, редактирование текста
Джовмардова Е.Д. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста
Лямин А.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kondratenko O.V. – concept and design of the study, collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text, text editing

Dzhovmardova E.D. – collection and processing of the material, analysis and interpretation of the data, writing the text
Lyamin A.V. – research concept and design, writing the text, text editing

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/