

УДК 616-08-031.81

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>

<https://elibrary.ru/USHHCB>



Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом

Юлия Олеговна Васенёва^{1,2✉}, Ирина Вениаминовна Вахлова¹, Екатерина Сергеевна Ворошилина¹, Данила Леонидович Зорников¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ yulya.vaseniyova@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Одним из основных критериев тяжести состояния пациентов с муковисцидозом является бактериальный состав бронхиального секрета, в связи с этим необходимы регулярный мониторинг микробного пейзажа и рациональное использование антибактериальной терапии (АБТ) у этой категории пациентов.

Цель — оценить влияние применения CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в АБТ у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с ноября 2023 г. по май 2024 г. В исследование включено 46 детей с муковисцидозом 2–17 лет, из которых 26 человек получали элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и 20 детей не принимали CFTR-модулятор. Оценка микробиологического состава дыхательных путей проводилась на старте и через 6 мес. наблюдения. Дополнительно изучались продолжительность и кратность парентеральной АБТ в обеих группах детей за 6 мес. до начала наблюдения и в течение 6 мес. после старта исследования.

Результаты. Применение терапии CFTR-модуляторами способствовало снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$), а отсутствие терапии, напротив, приводило к ее увеличению ($p = 0,003$). Существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между группами, принимавшими и не принимавшими таргетную терапию, в динамике не выявлено. Обнаружена тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК ($p = 0,099$) у пациентов, не принимавших CFTR-модулятор. Выявлено нарастание концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов без таргетной терапии в течение 6 мес. ($p = 0,005$).

Закключение. На фоне терапии CFTR-модуляторами выявлено статистически значимое снижение потребности в парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте выявления большей части микроорганизмов, использование ПЦР-РВ позволило выявить колонизацию дыхательных путей у пациентов клинически значимыми бактериями: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Ключевые слова: кистозный фиброз, дети, CFTR-модулятор, микробиом, ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор

Конфликт интересов. И. В. Вахлова — заместитель главного редактора, Е. С. Ворошилина — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 128–141. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>. EDN: <https://elibrary.ru/USHHCB>.

The Impact of CFTR Modulators on the Airway Microbiome and the Need for Antibacterial Therapy in Children with Cystic Fibrosis

Yuliya O. Vasenyova^{1,2✉}, Irina V. Vakhlova¹, Ekaterina S. Voroshilina¹, Danila L. Zornikov¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Abstract

Background. One of the main criteria for the severity of the condition of patients with cystic fibrosis is the bacterial composition of bronchial secretions; in this regard, regular monitoring of the microbial landscape and rational use of antibacterial therapy in this category of patients are necessary.

The aim of the study is to assess the impact of CFTR modulators on the respiratory microbiome and the need for antibacterial therapy in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. From November 2023 to May 2024, an open prospective study compared 46 children with cystic fibrosis (ages 2–17), including 26 on elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and 20 without CFTR modulators. Microbial composition and antibiotic therapy use were evaluated over 6-month pre- and post-study initiation.

Results. The use of CFTR modulator contributed to a decrease in the duration of ABT courses ($p = 0.000$), while the absence of therapy, on the contrary, led to an increase in the duration of ABT courses ($p = 0.003$). No significant differences in the frequency of detection of individual bacterial groups between the groups were found over time. A tendency toward an increase in the amount of bacterial DNA ($p = 0.099$) was found in patients who didn't take the CFTR modulator. An increase in the concentration of *Enterobacteriales* was found in patients without targeted therapy during 6 months of observation ($p = 0.005$).

Conclusion. CFTR modulator therapy significantly reduced ABT needs in cystic fibrosis children. Although no major differences in microbial detection frequencies were found, PCR identified clinically relevant bacterial colonizations: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Keywords: cystic fibrosis, children, CFTR modulator, microbiome, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elxacaftor

Conflict of interest. Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief, Ekaterina S. Voroshilina is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients have signed a standard informed voluntary consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki; approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Vasenyova YO, Vakhlova IV, Voroshilina ES, Zornikov DL. The impact of CFTR modulators on the airway microbiome and the need for antibacterial therapy in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(4):128–141. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.128>. EDN: <https://elibrary.ru/USHHCB>.

Список сокращений

АБТ — антибактериальная терапия

ГЭ — геном-эквивалент

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с.

ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненная за период измерения от 25 % до 75 % форсированной жизненной емкости легких

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

CFTR — трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе (*англ.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

F — точный двусторонний критерий Фишера

M — среднее значение (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Муковисцидоз — это мультисистемное заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (*англ.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), который кодирует хлоридный и бикарбонатный каналы, расположенные на клеточной мембране различных клеток, включая эпителий дыхательных путей и бронхиальные железы [1–3]. Дефект белка CFTR в дыхательных путях приводит к обезвоживанию секрета бронхиальных желез и нарушению врожденного иммунитета, что способствует колонизации дыхательных путей патогенными бактериями, персистированию инфекции, воспалению в дыхательных путях и необратимому разрушению легочной ткани [4, 5]. Несмотря на современные достижения в лечении муковисцидоза, прогрессирующее поражение бронхолегочной системы остается основной причиной смертности этой категории пациентов [6–8].

Одним из основных критериев тяжести состояния пациентов с муковисцидозом является бактериальный состав бронхиального секрета, в связи с этим необходимы регулярный мониторинг микробного пейзажа и рациональное использование антибактериальной терапии (АБТ) у этой категории больных [9, 10]. Известно, что застой слизи в дыхательных путях провоцирует хронический воспалительный процесс и инфицирование при муковисцидозе [11]. В настоящее время предполагается, что лечение CFTR-модуляторами позволит снизить количество колоний бактерий, вызывающих типичные для муковисцидоза инфекции, например такие как *Pseudomonas aeruginosa*, и облегчить течение бронхолегочного процесса [12].

Важным открытием при исследовании микробиома дыхательных путей при муковисцидозе стала взаимосвязь между снижением бактериального разнообразия и возрастом, кратностью проведения курсов АБТ, снижением функции легких и прогрессированием заболевания [10–12].

Исторически сложилось так, что преимущественно несколько микроорганизмов считалось клинически значимыми при респираторных инфекциях у пациентов с муковисцидо-

зом: к ним относятся *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Achromobacter xylosoxidans* [13]. Как только бактерии колонизируют легкие у больных с муковисцидозом, начинается повторяющийся цикл инфекции, воспаления и повреждения легких [14–16]. Последние достижения в области методов, не основанных на культивировании, позволили по-новому взглянуть на микробиом дыхательных путей при муковисцидозе, подняв вопросы о потенциальной роли тех микроорганизмов, которые затруднительно обнаружить с помощью методов, основанных на культивировании, а также роли относительного богатства и разнообразия различных микробных сообществ в воспалении дыхательных путей и прогрессировании заболевания [17, 18]. Таким образом, детальное понимание состава микробной среды в дыхательных путях при муковисцидозе и ее связи с воспалением дыхательных путей имеет исключительно большое значение для понимания патогенеза осложнений и разработки новых терапевтических и профилактических стратегий для лечения и предотвращения инфекционных осложнений.

Важно отметить, что в исследованиях микробиома в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и орофарингеальных мазках у пациентов с муковисцидозом выявлены заметные различия в бактериальном профиле в каждой из этих сред [19]. У детей, особенно младшего возраста, зачастую затруднительно получить образцы мокроты, поэтому микробиологическое исследование слизи, полученной при заборе орофарингеального мазка, позволяет выявить потенциально патогенные микроорганизмы, которые могут присутствовать в нижних дыхательных путях.

При стандартном культуральном методе исследования мокроты выявляется только ограниченное число патогенов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter*, *Burkholderia* и др. [20–22]. Кроме того, культуральное исследование требует нескольких суток для получения результата и применения специальных питательных сред. В качестве альтернативы для диагностики микробиологического состава дыхательных путей может быть использован метод мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применение этого метода не требует питательных сред, а информацию о микроорганизмах, заселяющих дыхательные пути пациента с муковисцидозом, лечащий врач может получить уже через несколько часов. В течение последнего десятилетия микробиом легких пациентов с муковисцидозом изучался с помощью независимых от посева методов, использующих филогенетическую информацию [23, 24]. Результаты этих исследований показывают, что легкие пациентов с муковисцидозом колонизированы большой группой бактерий, более разнообразных, чем считалось ранее [25].

В то же самое время при восстановлении функции хлорного канала с помощью терапии CFTR-модуляторами улучшается мукоцилиарный клиренс и уменьшается вязкость слизи в дыхательных путях, соответственно, появляется основа для снижения колонизации слизистой дыхательных путей патогенными микроорганизмами.

Исходя из перечисленных выше фактов, можно предположить, что метод ПЦР-РВ может быть перспективным для рутинного обнаружения микроорганизмов, составляющих микробиом дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом.

Цель исследования — оценить влияние применения CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы

Представленное наблюдение осуществлено в рамках открытого проспективного сравнительного нерандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом. Ранее опубликованы результаты клинической эффективности CFTR-модуляторов, влияния таргетной терапии муковисцидоза на состояние органов дыхания, пищеварения, а также проведена сравнительная оценка эффективности следующих CFTR-модуляторов: ивакафтор/лумакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор [26, 27]. В рамках продолжающегося наблюдения в исследование включено 46 детей в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз» для оценки микробиома дыхательных путей и потребности в АБТ в условиях таргетной терапии. Диагноз у всех пациентов подтвержден в ходе молекулярно-генетического исследования, а патогенные генетические варианты гена *CFTR* идентифицированы до включения в исследование.

Сформировано 2 группы исследования. Основную группу составили 26 детей в возрасте 6–17 лет, гетерозиготных носителей генетического варианта F508del гена *CFTR*, получавших элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Контрольная группа состояла из 20 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являвшихся носителями иных патогенных генетических вариантов гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших терапию CFTR-модуляторами.

Пациенты обеих групп исследования получали сопоставимый объем базисной терапии муковисцидоза. Статистически значимое различие в лечении заключалось лишь в приеме CFTR-модуляторов ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Терапия муковисцидоза у пациентов, вошедших в исследование, абс. (отн.)

Терапия	Основная группа ($n = 26$)	Контрольная группа ($n = 20$)	p
Дорназа альфа	26 (100)	20 (100)	1,000
Гипертонический раствор натрия хлорида	20 (76,92)	16 (80,00)	0,802
Бронходилататоры	6 (23,08)	4 (20,00)	0,802
Стероиды ингаляционные	3 (11,54)	2 (10,00)	0,869
Урсодезоксихолевая кислота	26 (100)	20 (100)	1,000
Панкреатические ферменты	26 (100)	19 (95,00)	0,250
Жирорастворимые витамины	24 (92,31)	17 (85,00)	0,430
Кинезитерапия	23 (88,46)	19 (95,00)	0,436
CFTR-модуляторы	26 (100)	0 (0)	<0,001

Набор материала осуществлялся в период с ноября 2023 г. по май 2024 г. на базе детского консультативно-диагностического центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) — областного детского центра муковисцидоза — во время амбулаторного приема пульмонолога. В представленную работу включены результаты первого этапа исследования. В настоящее время наблюдение за детьми продолжается.

Критерии включения в основную группу:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 6–17 лет;

- генотип пациентов — носители патогенного генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- назначение CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 6 мес.

Критерий невключения в основную группу — прием иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования.

Критерии включения в контрольную группу:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 6–17 лет;
- генотип пациентов — носители двух патогенных генетических вариантов гена *CFTR* кроме F508del в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- отсутствие получения терапии CFTR-модуляторами.

Критерий исключения пациентов из контрольной группы — инициация таргетной терапии у пациента.

Возраст пациентов основной группы на старте исследования составил 11,5 [10,0; 14,0] года¹; наименьший — 6 лет, наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 57,69 % ($n = 15/26$), соответственно, женского — 42,31 % ($n = 11$). Возраст пациентов контрольной группы на старте исследования составил 7,0 [4,5; 12,0] года; наименьший — 2 года, наибольший — 16 лет. Мальчиков в контрольной группе наблюдалось 55,00 % ($n = 11/20$), девочек — 45,00 % ($n = 9/20$). Исходя из этого, можно сделать вывод, что пациенты групп исследования сопоставимы по полу, однако в контрольной пациенты младше детей основной ($p = 0,010$). Различие в возрасте между группами исследования объясняется возрастными ограничениями для применения таргетной терапии.

Материал для исследования получен путем взятия глубокого орофарингеального мазка. Пациенты обследованы на старте наблюдения (основная группа — до инициации таргетной терапии), далее в динамике через 6 мес. наблюдения.

Материал для исследования собирался стерильным урогенитальным зондом, предварительно смоченным в физиологическом растворе, с задней стенки глотки в ходе откашливания пациентом (при условии достижения 3–4 кашлевых толчков). Исследование проводилось в утренние часы, натощак. Полученный материал зондом переносился в стерильную пробирку с физиологическим раствором. Полученные образцы замораживались, затем замороженные образцы транспортировались в лабораторию для проведения исследования методом ПЦР-РВ. Исследование проводилось с помощью набора реагентов «БакСкрин УПМ» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В биологическом материале определялись количество бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), оцениваемой в единицах геном-эквивалента в образце (ГЭ/образец), а также частота (абс. (отн.)) выявления отдельных групп бактерий. ПЦР-исследование проводилось в лаборатории медицинского центра «Гармония» (Екатеринбург).

Все образцы получены вне курсов АБТ. Курс АБТ завершен не менее чем за 14 дней до забора биологического материала. Индуцирующие методы сбора мокроты не применялись. Дополнительно в ходе исследования проанализирована информация о продолжительности и кратности парентеральной АБТ в обеих группах детей за 6 мес. до начала наблюдения и в течение 6 мес. после старта исследования.

¹ Данные представлены в виде медианы (англ. median, Me), 1-го и 3-го квартилей (англ. 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft, США), программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность распределения признаков проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Использовались методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение (*англ.* mean, M), стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD), минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных ($Me [Q_1; Q_3]$). Достоверность различий между частотными показателями оценивалась с использованием точного двустороннего критерия Фишера (F) (если ожидаемое явление принимало значение 5 и менее); χ^2 -критерия Пирсона (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, составляла более 5); между количественными показателями в независимых выборках — U -тестом Манна — Уитни, зависимых — тестом Уилкоксона.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$, при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости p .

Результаты

Состояние 26 (100 %) пациентов основной группы и 20 (100 %) пациентов контрольной на момент старта исследования оценивалось как среднетяжелое или тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Состояние функции внешнего дыхания отражено в опубликованных ранее данных, согласно которым известно, что на старте исследования значения $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ (%) ¹ были статистически значимо ниже в основной группе, чем контрольной, а через 12 мес. терапии в основной группе показатели $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ (%) значимо повысились ($p = 0,000$) и достигли нормы [27]. У пациентов, не получавших таргетную терапию, отмечалась тенденция к снижению $ОФВ_1$ (%) ($p < 0,067$) и $ФЖЕЛ$ (%) ($p < 0,057$) [27].

В основной группе за время использования таргетной терапии в течение 6 мес. частота потребности в парентеральной АБТ на фоне бронхолегочных обострений статистически значимо снижалась с 65,38 % до 26,92 % ($p = 0,010$) в сравнении с равным временным промежутком до начала исследования. В контрольной группе, наоборот, зафиксировано достоверное увеличение частоты использования парентеральной АБТ с 15,00 % до 55,00 % ($p = 0,010$). Таким образом, определена более высокая частота проведения курсов парентеральной АБТ в основной группе в течение 6 мес. до начала таргетной терапии, в сравнении с контрольной — 65,38 % и 15,00 % ($p = 0,009$). И, напротив, после старта таргетной терапии (начала наблюдения в контрольной группе) в течение 6 мес. отмечена тенденция к более высокой частоте парентеральной АБТ в контрольной группе ($p = 0,070$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота бронхолегочных обострений, потребовавших использования парентеральной АБТ, у пациентов с муковисцидозом в динамике наблюдения и лечения, абс. (отн.)

Группа	За 6 мес. до начала наблюдения	В течение 6 мес. после начала наблюдения	$p (F)$
Основная ($n = 26$)	17 (65,38)	7 (26,92)	0,010
Контрольная ($n = 20$)	3 (15,00)	11 (55,00)	0,020
$p (F)$	0,009	0,070	—

¹ $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 с. $ФЖЕЛ$ — форсированная жизненная емкость легких. $СОС_{25-75}$ — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненная за период измерения от 25 % до 75 % $ФЖЕЛ$.

Аналогичные результаты зафиксированы и при сравнении количества дней проведения АБТ. В основной группе количество дней АБТ статистически значимо уменьшилось с 26 [0; 28] до 0 [0; 14] ($p = 0,000$), а в контрольной, напротив, возросло с 0 [0; 0] до 10,5 [0; 14,0] ($p = 0,003$) (табл. 3).

За 6 мес. до начала лечения продолжительность курсов АБТ была статистически значимо более высокой в основной группе исследования, чем контрольной ($p = 0,001$). После начала лечения и наблюдения в течение последующих 6 мес. отмечена четкая тенденция ($p = 0,090$) к повышению продолжительности АБТ в группе контроля.

Таблица 3

Продолжительность АБТ в группах наблюдения, дни (Me [Q₁; Q₃], min–max)

Группа	За 6 мес. до начала лечения и наблюдения	6 мес. после начала лечения и наблюдения	p (F)
Основная ($n = 26$)	26 [0; 28], 0–53	0 [0; 14], 0–28	0,000
Контрольная ($n = 20$)	0 [0; 0], 0–26	10,5 [0; 14,0], 0–28	0,003
p (F)	0,001	0,090	—

Бактериальная ДНК обнаружена у всех пациентов основной (26/26 (100 %)) и контрольной (20/20 (100 %)) групп. Количество бактериальной ДНК в образцах основной и контрольной групп достоверно не отличалось на старте наблюдения ($p = 0,679$). При этом через 6 мес. наблюдения отмечена тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК в образцах пациентов контрольной группы в сравнении с основной ($p = 0,099$). В то же время достоверных изменений количества бактериальной ДНК внутри групп в динамике наблюдения не зафиксировано ни в основной ($p = 0,575$), ни в контрольной группе ($p = 0,170$) (табл. 4).

Таблица 4

Суммарное количество бактериальной ДНК в образцах орофарингеального мазка у пациентов групп исследования (Me [Q₁; Q₃])

Группа	Количество бактериальной ДНК, ГЭ/образец		p (F)
	На старте	Через 6 мес.	
Основная ($n = 26$)	$10^{6,096}$ ($10^{6,200}$ [10 ^{5,500} ; 10 ^{6,800}])	$10^{6,250}$ ($10^{6,400}$ [10 ^{5,700} ; 10 ^{6,700}])	0,575
Контрольная ($n = 20$)	$10^{6,184}$ ($10^{6,200}$ [10 ^{5,600} ; 10 ^{6,800}])	$10^{6,644}$ ($10^{6,850}$ [10 ^{6,400} ; 10 ^{7,300}])	0,170
p (F)	0,679	0,099	—

Существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между основной и контрольной группами спустя 6 мес. наблюдения не выявлено: *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,184$), *Streptococcus pneumoniae* ($p = 0,498$), *Streptococcus* spp. ($p = 1,000$), *Staphylococcus* spp. ($p = 0,682$), *Staphylococcus aureus* ($p = 0,246$), *Klebsiella pneumoniae* ($p = 1,000$), *Haemophilus* spp. ($p = 1,000$), *Haemophilus influenzae* ($p = 1,000$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 1,000$). Исключение составляла группа *Enterobacteriales*, которая статистически значимо чаще в динамике определялась у пациентов контрольной группы ($p = 0,005$); у детей основной группы зафиксирована тенденция к повышению частоты выявления указанной группы микроорганизмов ($p = 0,083$) (табл. 5). При этом различий между группами в динамике по частоте определения *Enterobacteriales* не определено ($p = 0,435$). Однако отметим, что, несмотря на отсутствие значимой разницы в частоте выявления боль-

шинства микроорганизмов, использование метода ПЦР-РВ позволило за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей, в т. ч. наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Таблица 5

**Частота выявления отдельных групп патогенных и условно-патогенных бактерий
в динамике после начала лечения и наблюдения, абс. (отн.)**

Группа микроорганизмов	Основная группа (n = 26)		Контрольная группа (n = 20)		p			
	1. Старт	2. 6 мес.	3. Старт	4. 6 мес.	1 : 2	1 : 3	2 : 4	3 : 4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (3,85)	0 (0)	0 (0)	2 (10,00)	1,000	1,000	0,184	0,487
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Burkholderia spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (3,85)	2 (7,69)	1 (5,0)	0 (0)	1,000	1,000	0,498	1,000
<i>Streptococcus spp.</i>	26 (100)	26 (100)	20 (100)	20 (100)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,85)	3 (11,54)	1 (5,00)	0 (0)	0,609	1,000	0,246	1,000
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (15,38)	3 (11,54)	1 (5,00)	4 (20,00)	0,709	0,369	0,682	0,342
<i>K. pneumoniae</i> + <i>K. oxytoca</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)	1 (3,85)	0 (0)	1 (5,00)	0,469	1,000	1,000	1,000
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Haemophilus spp.</i>	23 (88,46)	23 (88,46)	18 (90,00)	18 (90,00)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (19,23)	4 (15,38)	5 (25,00)	3 (15,00)	1,000	0,726	1,000	0,695
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Enterobacteriales</i>	13 (50,00)	20 (76,92)	9 (45,00)	18 (90,00)	0,083	0,774	0,435	0,005
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,85)	1 (3,85)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Proteus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Achromobacter ruhlandii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000	1,000

Обсуждение

Основная цель повышения выживаемости пациентов, страдающих муковисцидозом, — эффективная борьба с хронической полирезистентной инфекционной флорой дыхательных путей [28]. В ходе проведенных ранее зарубежных и российских исследований показано, что пациенты, характеризующиеся стабильным течением заболевания, имеют более разнообразный состав микрофлоры дыхательных путей по сравнению с больными, кото-

рые переносят частые бронхолегочные обострения [29]. Кроме этого, в некоторых работах показано, что основные бактерии в микробиоме дыхательных путей при муковисцидозе устойчивы к антибиотикам [29, 30]. Исследования микробного разнообразия после применения антибиотиков также неоднозначны: в некоторых из них наблюдается снижение разнообразия, в то время как в других работах изменений в разнообразии не наблюдается [29, 30]. Уровень детализации, доступный при использовании метода ПЦР-РВ, может дать новую информацию об индивидуальной численности бактерий и микробном разнообразии в дыхательных путях при муковисцидозе в ответ на применение антибиотиков. Известно, что показателем эффективности терапии CFTR-модуляторами является уменьшение потребности в парентеральной АБТ для лечения бронхолегочных обострений. После старта лечения (начала наблюдения в контрольной группе) в течение 6 мес. нами отмечена тенденция к более высокой частоте парентеральной АБТ в условиях отсутствия приема CFTR-модулятора ($p = 0,070$), чем на фоне таргетной терапии. Прогрессирование заболевания при отсутствии терапии CFTR-модуляторами приводило к появлению необратимых изменений в дыхательных путях, развитию воспалительного процесса в бронхах на фоне мукостаза. В качестве подтверждения этого факта нами зафиксирована увеличенная потребность в проведении АБТ.

В ходе дополнительного анализа количества дней АБТ мы установили, что прием CFTR-модулятора статистически значимо способствовал снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$), а отсутствие терапии, наоборот, привело к увеличению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,003$).

Количество бактериальной ДНК, выявленное методом ПЦР-РВ, достоверно не отличалось для образцов пациентов, получавших и не получавших CFTR-модуляторы на старте и спустя 6 мес. наблюдения. Исходя из этого, на основании имеющихся данных определено, что прием CFTR-модулятора не оказывал статистически значимого влияния на изменение общей бактериальной массы через 6 мес. В то же время тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК в динамике наблюдения в контрольной группе ($p = 0,099$) может свидетельствовать о положительном влиянии CFTR-модуляторов на клиренс дыхательных путей, благодаря чему снижается уровень бактериальной колонизации у детей с муковисцидозом. Этот факт можно объяснить еще и тем, что дети, не получавшие таргетную терапию, значимо младше больных, которые получали такую терапию ($p = 0,010$), а пациенты младшего возраста, как правило, характеризуются более стабильным течением заболевания. Подтверждают эту гипотезу и результаты проведенных ранее исследований, свидетельствующих о том, что у клинически стабильных пациентов в раннем возрасте микрофлора более разнообразна, чем у больных старшего возраста с тяжелым течением бронхолегочного процесса [31–33]. Кроме этого, частично такой результат можно объяснить еще и тем, что пациенты, которым была показана терапия CFTR-модуляторами, имели большую степень поражения органов дыхания на старте наблюдения, чем больные контрольной группы.

Результаты этого исследования показали, что частота выявления отдельных групп бактерий достоверно не отличалась спустя 6 мес. наблюдения для образцов у пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию. Этот факт может быть объяснен тем, что в ходе забора орофарингеального мазка есть возможность забрать ограниченное количество слизи из дыхательных путей, которая может быть представлена для диагностики. Однако такое ограничение встречается и при стандартном культуральном методе исследования отделяемого дыхательных путей. Несмотря на это, удалось определить статистически значимое на-

растание ($p = 0,005$) концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов контрольной группы в течение 6 мес. наблюдения. У детей с муковисцидозом может встречаться хроническая колонизация дыхательных путей микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*. Выявление этих микроорганизмов важно для пациентов, т.к. *Enterobacteriales* являются представителями грамотрицательной флоры, инфицирование которыми требует АБТ независимо от количественных показателей; но при этом *Enterobacteriales* не признаны как клинически значимые для пациентов с муковисцидозом.

Важным преимуществом представленного в настоящем исследовании метода мультиплексной ПЦР-РВ необходимо отметить возможность в течение нескольких часов получить информацию о микроорганизмах, заселяющих дыхательные пути пациента с муковисцидозом. Так, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в частоте выявления большей части микроорганизмов, использование этого метода диагностики позволило выявить колонизацию дыхательных путей у пациентов групп наблюдения такими клинически значимыми бактериями, как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Основным ограничением настоящего исследования является малый объем выборки, что не позволяет в полной мере адекватно оценить различия микробиологического состава дыхательных путей у пациентов, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами. Для определения роли метода ПЦР-РВ для исследования микробиома дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом необходимо продолжить наблюдение за представленными пациентами.

Заключение

Проведение терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом способствовало статистически значимому снижению продолжительности курсов АБТ ($p = 0,000$); в условиях отсутствия таргетной терапии, напротив, отмечено увеличение продолжительности применения АБТ ($p = 0,003$).

Использование метода ПЦР-РВ позволило:

- определить бактериальную ДНК в 100 % тестируемых образцов орофарингеальных мазков у пациентов с муковисцидозом;
- обнаружить тенденцию к увеличению количества бактериальной ДНК ($p = 0,099$) у пациентов с отсутствием терапии CFTR-модуляторами в сравнении с пациентами, получавшими таргетную терапию;
- выявить статистически значимое нарастание ($p = 0,005$) концентрации группы *Enterobacteriales* у пациентов без таргетной терапии в течение 6 мес. наблюдения.

Список источников | References

1. Palla J, Thapa S, Venkatachalam A, Runge JK, Laguna TA, Luna RA. The upper airway microbiome in Hispanic children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2023;58(8):2298–2307. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26484>.
2. Kirst ME, Baker D, Li E, Abu-Hasan M, Wang GP. Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation. *PLoS One*. 2019;14(9): e0222323. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222323>.
3. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Stevens MJ, Szeffler SJ, Accurso FJ, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):221–229. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-310OC>.

4. Hoppe JE, Towler E, Wagner BD, Accurso FJ, Sagel SD, Zemanick ET. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(7):638–646. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23150>.
5. Yi B, Dalpke AH, Boutin S. Changes in the cystic fibrosis airway microbiome in response to CFTR modulator therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:548613. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.548613>.
6. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2010;5(6):e11044. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011044>.
7. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, Carmody LA, Foster BK, Petrosino JF, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *PNAS*. 2012;109(15):5809–5814. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1120577109>.
8. Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Scientific Reports*. 2015;5:10241. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep10241>.
9. Allemann A, Kraemer JG, Korten I, Ramsey K, Casaulta C, Wüthrich D, et al. Nasal resistome development in infants with cystic fibrosis in the first year of life. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:212. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00212>.
10. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(9):1216–1225. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2158OC>.
11. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(12):1617–1628. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1954OC>.
12. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(5):515–519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.004>.
13. Miller AC, Harris LM. The rapid reduction of infection-related visits and antibiotic use among people with cystic fibrosis after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(7):1115–1122. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac117>.
14. Migliorisi G, Collura M, Ficili F, Pensabene T, Bongiorno D, Collura A, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor as a final frontier in the treatment of cystic fibrosis: Definition of the clinical and microbiological implications in a case-control study. *Pharmaceuticals*. 2022;15(5):606. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15050606>.
15. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: A longitudinal analysis. *Thorax*. 2017;72:1104–1112. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209279>.
16. Pittman JE, Wylie KM, Akers K, Storch GA, Hatch J, Quante J, et al. Association of antibiotics, airway microbiome, and inflammation in infants with cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(10):1548–1555. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-121OC>.
17. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Ahrens RC, Chmiel JF, Clancy JP, et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(5):1700832. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00832-2017>.
18. Larionova EE, Andrievskaya IY, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Microbiological diagnosis of coincident mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):65–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SDSJTA>.
19. Flight WG, Smith A, Paisey C, Marchesi JR, Bull MJ, Norville PJ, et al. Rapid detection of emerging pathogens and loss of microbial diversity associated with severe lung disease in cystic fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(7):2022–2029. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00432-15>.
20. Renwick J, McNally P, John B, DeSantis T, Linnane B, Murphy P. The microbial community of the cystic fibrosis airway is disrupted in early life. *PLoS One*. 2014;9(12):e109798. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109798>.
21. Cribbs SK, Beck JM. Microbiome in the pathogenesis of cystic fibrosis and lung transplant-related disease. *Translational Research*. 2017;179:84–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.022>.
22. Whelan FJ, Surette MG. Clinical insights into pulmonary exacerbations in cystic fibrosis from the microbiome. What are we missing? *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(Suppl 2):207–211. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-353AW>.
23. Rogers GB, Bruce KD, Hoffman LR. How can the cystic fibrosis respiratory microbiome influence our clinical decision-making? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(6):536–543. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000419>.

24. Feigelman R, Kahlert CR, Baty F, Rassouli F, Kleiner RL, Kohler P, et al. Sputum DNA sequencing in cystic fibrosis: Non-invasive access to the lung microbiome and to pathogen details. *Microbiome*. 2017;5(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0234-1>.
25. Granchelli AM, Adler FR, Keogh RH, Kartsonaki C, Cox DR, Liou TG. Microbial interactions in the cystic fibrosis airway. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(8):e00354–18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00354-18>.
26. Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Evaluation of the effectiveness of using the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor in children with cystic fibrosis in the Sverdlovsk Region (prospective cohort study). *Pediatric Pharmacology*. 2024;21(4):309–319. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>.
27. Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Results of comparative effectiveness of pathogenetic therapy with CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):95–108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>.
28. Whelan FJ, Heirali AA, Rossi L, Rabin HR, Parkins MD, Surette MG. Longitudinal sampling of the lung microbiota in individuals with cystic fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172811. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172811>.
29. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1):174. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0339-5>.
30. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, Oliver A, Green LE, Daniels TW, et al. Respiratory microbiota resistance and resilience to pulmonary exacerbation and subsequent antimicrobial intervention. *The ISME Journal*. 2016;10(5):1081–1091. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.198>.
31. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062917>.
32. Fodor AA, Klem ER, Gilpin DE, Elborn JS, Boucher RC, Tunney MM, et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One*. 2012;7(9):e45001. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045001>.
33. Price KE, Hampton TH, Gifford AH, Doben EL, Hogan DA, Morrison HG, et al. Unique microbial communities persist in individual cystic fibrosis patients throughout clinical exacerbation. *Microbiome*. 2013;1(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-27>.

Информация об авторах

Юлия Олеговна Васенёва  — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; пульмонолог детского-консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Екатерина Сергеевна Ворошилина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Данила Леонидович Зорников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Information about the authors

Yulia O. Vaseneva [✉] — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pulmonologist of the Children's Consultative Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pediatria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Ekaterina S. Voroshilina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Danila L. Zornikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: zornikovdl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>

Рукопись получена: 12 июля 2025. Одобрена после рецензирования: 5 августа 2025. Принята к публикации: 8 августа 2025.

Received: 12 July 2025. Revised: 5 August 2025. Accepted: 8 August 2025.