

О.И. Симонова^{1, 2}, Ю.В. Горина¹, А.В. Лазарева¹, Н.И. Буркина¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Результативность длительной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом при первичном высеивании синегнойной палочки

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 25.11.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Длительное высеивание синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) у больных муковисцидозом является признаком повреждения тканей легкого с быстрым прогрессированием заболевания и снижением респираторной функции. Раннее обнаружение патогена необходимо для своевременного назначения антибиотика с целью полной эрадикации *P. aeruginosa*. **Цель исследования:** определить эффективность и безопасность ингаляционной формы антибиотика коллистиметата натрия у детей с муковисцидозом при первичном обнаружении *P. aeruginosa*. **Методы:** в ретроспективном сплошном исследовании анализировали результаты ингаляционного применения коллистиметата натрия в дозе 2 млн ЕД/сут у детей с муковисцидозом среднетяжелого течения с впервые диагностированной *P. aeruginosa*. **Результаты:** в анализ включены данные 25 детей в возрасте 2–10 лет, из них 17 получали коллистиметат натрия в течение 6 мес, 8 — в течение 12 мес. Эрадикация *P. aeruginosa* была зафиксирована у 22 (88%) детей. У детей, получавших антибактериальную терапию в течение 6 мес, к концу лечения произошло увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ-1) с $67,1 \pm 2,2$ до $80,4 \pm 1,9\%$ ($p = 0,012$), но через 3 мес без ингаляций была отмечена тенденция к снижению значений показателя (до $75,9 \pm 5,7\%$; $p = 0,069$). При длительности ингаляций 12 мес значение показателя ОФВ-1 также увеличилось: с $65,9 \pm 3,8$ до $81,5 \pm 3,1\%$ ($p = 0,011$). Вместе с тем в последующие 3 мес без терапии у этих детей существенного снижения ОФВ-1 не происходило ($80,6 \pm 3,4\%$; $p = 0,073$). На фоне лечения аллергических реакций не зарегистрировано; бронхоспазм отмечен у одного ребенка. За весь период наблюдения не было выявлено ни одного резистентного к коллистиметату натрия штамма *P. aeruginosa*. **Заключение:** при первичном обнаружении *P. aeruginosa* у детей с муковисцидозом длительная терапия, включающая ингаляции с коллистиметатом натрия, приводит к эрадикации возбудителя и восстановлению респираторной функции. **Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, лечение, коллистиметат натрия, ингаляции.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 73–77)

O.I. Simonova^{1, 2}, Yu.V. Gorinova¹, A.V. Lazareva¹, N.I. Burkina¹¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

The Performance of a Long-Term Antibacterial Therapy in Children with Cystic Fibrosis during Primary Plating of *Pseudomonas Aeruginosa*

Background: A long-term plating of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis is a sign of damage of the lung tissues with rapid progression of the disease and decrease in a respiratory function. The early pathogen detection is necessary for the timely prescription of an antibiotic for the purpose of a complete eradication of *P. aeruginosa*. **Objective:** Our aim was to determine the efficiency and safety of an inhalation form of the colistimethate sodium antibiotic in children with cystic fibrosis during the initial detection of *P. aeruginosa*. **Methods:** In a retrospective continuous study it was analyzed the results of inhalation use of the colistimethate sodium in a dose of 2 million IU/day in children with moderate cystic fibrosis with newly diagnosed *P. aeruginosa*. **Results:** The analysis included data of 25 children at the age of 2–10 years, 17 of them were treated with colistimethate sodium for 6 months, 8 — for 12 months. *P. aeruginosa* eradication was detected in 22 (88%) children. Children, who received antibiotic therapy for 6 months, at the end of the treatment showed an increase in forced expiratory volume for the 1st second (FEV-1) from 67.1 ± 2.2 to $80.4 \pm 1.9\%$ ($p = 0.012$), but in 3 months without inhalations there was a decrease in indicator values (to $75.9 \pm 5.7\%$; $p = 0.069$). With the duration of inhalations of 12 months, the value FEV-1 indicator also increased: from 65.9 ± 3.8 to $81.5 \pm 3.1\%$ ($p = 0.011$). However, in the following 3 months without therapy these children did not have any significant decrease in FEV-1 ($80.6 \pm 3.4\%$; $p = 0.073$). There were no allergic reactions during the treatment; bronchospasm was observed in one child. For the entire period of management any *P. aeruginosa* strain, resistant to the colistimethate sodium, was not revealed. **Conclusion:** During the initial detection of *P. aeruginosa* in children with cystic fibrosis, a long-term therapy, including inhalations with colistimethate sodium, leads to a bacterial eradication and restoration of a respiratory function.

Key words: children, cystic fibrosis, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, treatment, colistimethate sodium, inhalations.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 73–77)

ОБОСНОВАНИЕ

Роль синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) в прогнозе развития муковисцидоза в настоящее время чрезвычайно высока. Процент высеваемости *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом в России и за рубежом увеличивается, а чувствительность к антибиотикам падает [1–3]. Именно по этим причинам так важны мероприятия по профилактике развития хронической синегнойной инфекции, актуальны пути поиска эффективных противосинегнойных антибиотиков, их новых лекарственных форм и способов их доставки [4]. Оптимальным неинвазивным методом антибактериальной терапии является ингаляционный путь введения антибиотика [5], однако арсенал средств с противосинегнойной активностью для ингаляций ограничен. Особые трудности при подборе терапии хронической инфекции представляет группа детей младшего возраста с муковисцидозом.

Целью исследования было определить эффективность и безопасность ингаляционной формы антибиотика колициметата натрия в форме раствора у детей с муковисцидозом при первичном высевании *P. aeruginosa*.

МЕТОДЫ

План исследования

Ретроспективное сплошное несравнительное исследование.

Критерии соответствия

Учитывали результаты обследования и наблюдения детей с муковисцидозом, у которых впервые был определен рост *P. aeruginosa* в образцах мокроты.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2012–2013 гг.

Описание медицинского вмешательства

Детям в возрасте до 6 лет с муковисцидозом колициметат натрия (Колистин, Forest Laboratories, Нидерланды) назначали по жизненным показаниям, всем детям — при первичном высевании *P. aeruginosa* в мокроте. Ингаляции проводили на небулайзере с распылителем типа LC+. Дети младшего возраста использовали силиконовую маску (№ 3), старшие — мундштук. Доза препарата: 1 млн ЕД (1 флакон) 2 раза/сут (утром и вечером), после ингаляции с бронхолитиком и тщательного откашливания мокроты (дренаж). Время ингаляции в среднем составило 10–12 мин.

Комплексная базисная терапия у всех пациентов состояла из заместительных панкреатических ферментов, муколитиков, калорийной диеты и кинезитерапии.

Методы регистрации исходов

В лаборатории микробиологии Научного центра здоровья детей выполняли специальные микробиологические исследования. Образцы мокроты перед посевом разводили раствором натрия хлорида (0,9%) в соотношении 1:10. Затем биоматериал гомогенизировали механическим способом с помощью стеклянных бус. Посев осуществляли полуколичественным методом с помо-

щью калибровочной петли (5 мм). Посев производили на питательные среды: кровяной агар с 3% содержанием лошадиной сыворотки («Биолот», Россия), шоколадный агар с добавлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) до содержания 10 мкг/мл (Sigma-Aldrich, Германия), *P. aeruginosa*-агар (BioRad, Франция) и Сабуро-агар (BioRad, Франция). Идентификацию микрофлоры осуществляли классическими микробиологическими методами, с помощью баканализатора VITEK-2 (BioMerieux, Франция) и масс-спектрометра MALDI Biotyper MicroFlex (Bruker, Германия).

Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам определяли дискодиффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон, используя критерии Национального комитета по клиническому лабораторному стандарту США (CLSI) [6], European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [7], согласно методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04 [8], а также при помощи баканализатора VITEK-2 (тестирование на баканализаторе происходит согласно EUCAST).

Динамику клинических симптомов болезни и показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали до начала, в течение и по окончании курса лечения. Первичный высеv *P. aeruginosa* определяли по данным регулярного посева образцов мокроты обследованных пациентов.

Микробиологическую эффективность колициметата натрия оценивали по общепринятым критериям:

- уменьшение концентрации микроорганизма в биоматериале;
 - эрадикация (прекращение выделения) возбудителя.
- Клиническую эффективность аэрозоля колициметата натрия оценивали по следующим критериям:
- самочувствие ребенка во время процедуры;
 - переносимость ингаляций; число обострений на фоне терапии и после отмены в течение 3 мес;
 - число госпитализаций за год;
 - число эпизодов острых респираторных инфекций за год.

Этическая экспертиза

От родителей всех детей было получено информированное согласие на проведение терапии.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для расчета статистических показателей использовали пакет программ STATISTICA v. 8.0 (Statsoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Различия количественных признаков в группах оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проанализированы результаты обследования и наблюдения 25 детей (12 мальчиков и 13 девочек) в возрасте 2–10 лет (в возрасте до 6 лет — 9 пациентов), больных муковисцидозом средней степени тяжести. У всех пациентов при поступлении в стационар было зарегистрировано клиническое обострение бронхолегоч-

ного процесса (плохое самочувствие, влажный упорный кашель, увеличение количества гнойной мокроты, обилие разнокалиберных влажных хрипов в легких). В посевах мокроты у всех больных впервые был зафиксирован рост синегнойной палочки. В последующем 8 детей получали непрерывно колестиметат натрия в течение 12 мес (из них 5 — дети в возрасте до 6 лет), 17 человек — в течение 6 мес. Исследование ФВД было проведено 16 детям старшей возрастной группы.

Основные результаты исследования

Контрольное обследование пациентов через 6 мес лечения колестиметатом натрия показало, что у 22 (88%) детей произошла эрадикация возбудителя, в 3 (12%) случаях *P. aeruginosa* высевалась в меньшем количестве (все дети — с первичным высеиванием мукоидного штамма *P. aeruginosa*). Одному пациенту диагноз был поставлен поздно — в десятилетнем возрасте. Терапию колестиметатом натрия в течение еще 6 мес (общий курс составил 12 мес непрерывного приема препарата) продолжили 8 детей (в т. ч. 3 ребенка с сохранившимся высеиванием *P. aeruginosa*). Наличие в мокроте *P. aeruginosa* сохранилось, но в меньшем титре, у тех же 3 больных. В остальных случаях была зафиксирована эрадикация возбудителя. Через 3 мес контроля без ингаляций колестиметата натрия эрадикация *P. aeruginosa* была вновь подтверждена у 5 пациентов; у 3 больных с сохранявшимся высеиванием *P. aeruginosa* бактерии по-прежнему обнаруживались, но в меньшем титре, по сравнению с началом обследования (табл.). Резистентных к колестиметату натрия штаммов *P. aeruginosa* за время наблюдения обнаружено не было.

Дополнительные результаты исследования

У 16 наблюдаемых детей исследовали ФВД. Анализировали динамику значений показателя объема формируемого выдоха за 1-ю секунду (ОФВ-1), выраженного в процентах от должного значения. После 6 мес лечения, включавшего ингаляции с колестиметатом натрия, было отмечено улучшение респираторной функции: значения ОФВ-1 увеличились с $67,1 \pm 2,2$ до $80,4 \pm 1,9\%$ ($p = 0,012$). В дальнейшем, через 3 мес без терапии, при повторном контрольном исследовании было зафиксировано некоторое снижение респираторной функции (до $75,9 \pm 5,7\%$; $p = 0,069$ в сравнении со значением через 6 мес лечения). У пациентов, которые получали постоянную терапию колестиметатом натрия в течение 12 мес, значения показателя

ОФВ-1 не только повысились к концу периода лечения (с $65,9 \pm 3,8$ до $79,4 \pm 2,4\%$ через 6 мес до $81,5 \pm 3,1\%$ — через 12 мес; $p = 0,041$ при сравнении исходных и последних значений), но и оставались стабильными в последующие 3 мес без лечения ($80,6 \pm 3,4$; $p = 0,063$ в сравнении со значением через 12 мес терапии).

Нежелательные явления

Наблюдение показало, что переносимость препарата была хорошей, в т. ч. у детей младшего возраста. Аллергических реакций не зарегистрировано. Кровохаркание не наблюдали ни у одного больного. Терапия колестиметатом натрия не влияла на частоту обнаружения прожилок крови в мокроте пациентов с этим симптомом в анамнезе. У одного ребенка в возрасте 4 лет зарегистрирован бронхоспазм, который был устранен с помощью ингаляций с фенотеролом + ипратропия бромидом, проводимых в плановом порядке за 5 мин до начала ингаляций с колестиметатом натрия. У девочки в возрасте 9 лет на протяжении первых 10 сут лечения имел место кашель в начале процедуры. Случаев госпитализаций, обусловленных обострением бронхолегочного процесса, за период наблюдения не было; в плановом порядке стационарно обследовались 8 детей; легкое течение острых респираторных инфекций имело место у 6, количество мокроты уменьшилось у 17, значительно прибавили в весе 19 человек. Положительная динамика аускультативных признаков болезни зарегистрирована у 20 детей: уменьшение хрипов в легких — у 4, исчезновение — у 16.

ОБСУЖДЕНИЕ

Муковисцидоз относится к заболеваниям, течение которых всегда осложняется развитием хронического микробного воспаления [9]. Гнойное воспаление развивается быстро, и его очаг служит благоприятной питательной средой для микроорганизмов. При этом отмечается рост одного или нескольких патогенных микроорганизмов, обладающих определенной чувствительностью к антибиотикам. Нормальная работа мукоцилиарного транспорта при муковисцидозе практически отсутствует, что «выключает» противомикробный защитный механизм. Все это приводит к развитию известного «порочного круга» — обструкции дыхательных путей (обтурация бронхов и бронхиол вязким секретом — мукостаз ↔ присоединение инфекции ↔ активность воспалительных реакций ↔ усиление обструкции ↔ и т. д.) [10]. Условия для размножения бактерий в легких

Таблица. Эффективность схемы лечения, включавшей колестиметат натрия, у детей с муковисцидозом (по данным бактериологического исследования)

Курс терапии	Степень обсемененности, КОЕ/мл	До лечения	Через 6 мес терапии	Через 3 мес после курса терапии	
6 мес (n = 17)	10^7	10	-	-	
	10^5	4	-	-	
	10^3	3	-	-	
Курс терапии	Степень обсемененности, КОЕ/мл	До лечения	6 мес терапии	12 мес терапии	Через 3 мес после курса терапии
12 мес (n = 8)	10^7	5	-	-	-
	10^5	3	1	-	1
	10^3	-	2	3	2
	Эрадикация	-	5	5	5

формируются даже у детей на первом году жизни [11, 12]. Обычно первыми микроорганизмами, которые заселяют дыхательные пути, являются *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, в старшем возрасте присоединяется *P. aeruginosa*. У некоторых детей *P. aeruginosa* может быть первым патогеном. Мониторинг микробиоты мокроты необходимо осуществлять постоянно. Так, анализ результатов пятилетнего мониторинга показал, что высеваемость *P. aeruginosa* у наблюдаемых детей возросла на 5%, а доля *S. aureus* уменьшилась на 10% [1]. *P. aeruginosa* является агрессивным микробом, способным вызывать глубокую необратимую деструкцию легочной ткани [2]. Ее присоединение неизбежно приводит к частым обострениям бронхолегочного процесса, ухудшению легочной функции и прогрессированию хронического инфекционного процесса в легких. Сложности сразу возникают в случае, когда микроорганизм образует новые мукоидные колонии (слизистые штаммы) [3]. Повторяющееся высеивание *P. aeruginosa* в течение 6–8 мес считается хроническим и трудно поддается полной эрадикации.

Важно не пропустить первичное обнаружение *P. aeruginosa*, чтобы немедленно начать принимать меры по ее эрадикации. Согласно Европейскому консенсусу и первому Российскому национальному консенсусу по муковисцидозу, с этой целью применяют ингаляционные формы антибиотиков (раствор и порошок): тобрамицины и полимиксины [13–15]. Введение антибиотика посредством ингаляций позволяет доставить препарат непосредственно в инфекционный очаг в достаточно высокой терапевтической концентрации (значительно превышающей возможности внутривенного введения) и с минимальным системным эффектом [4].

Своевременное назначение противосинегнойного антибиотика играет решающую роль в прогнозе заболевания. Борьбу с возбудителем и выбор антибактериального препарата следует начинать немедленно. Доступным в настоящее время с этой целью антибиотиком в виде лекарственной формы, созданной специально для ингаляционного пути введения, является колистиметат натрия.

Колистиметат натрия эффективен в отношении не только псевдомонад, но и ряда других микроорганизмов, что является важной информацией для практикующих врачей [16]. В большинстве случаев, кроме *P. aeruginosa*, к нему имеется чувствительность и у других грамотрицательных бактерий: *H. influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Esherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, а также бактерий кишечной группы типа *Enterobacter spp.* [17]. Важно знать, что изначально резистентными к колистиметату натрия являются ограниченный круг микроорганизмов: *Burkholderia cepacia*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, нейссерии [18].

Антибиотик широко применяют в клинической практике при детекции синегнойной инфекции у больных с различной патологией. Высокая клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность ингаляций препарата были показаны при лечении поздней нозокомиальной пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [19]. Эффективность ингаляций колистиметата натрия у детей с муковисцидозом была описана различными исследователями на небольшой группе детей, в основном при хроническом высеивании патогена [20–22].

Колистиметат натрия представляет собой катионный полипептидный антибиотик, относящийся к классу полимиксинов, который производится бациллой *Bacillus polymyxa*, подвидами *colistinus*. В 1980 г. появились публикации о нефрологическом побочном действии препарата, и частота его использования снизилась. Однако в связи с возросшей резистентностью микробов (в особенности грамотрицательных бактерий) к антибиотикам пришлось пересмотреть лечебные свойства полимиксинов в их пользу [23].

В настоящее время в России зарегистрирована одна форма препарата: колистиметат натрия, используемый для ингаляционной терапии, а также применяемый внутривенно.

Принцип действия антибиотика заключается в том, что положительно заряженное пептидное кольцо колистиметата натрия связывается с анионоактивными молекулами липополисахарида микроорганизма → кальций и магний высвобождаются из наружной мембраны грамотрицательной бактерии → проницаемость клеточной оболочки увеличивается → содержимое клетки вытекает → бактериальная клетка погибает. У колистиметата натрия есть еще одно свойство: в результате присоединения к липополисахариду подавляется активность эндотоксинов, а следовательно, снижается содержание сывороточного эндотоксина и фактора некроза опухоли α [23].

В отличие от других антибиотиков, колистиметат натрия обладает особым механизмом действия на бактериальную клетку, что позволяет ему легко связываться с ее клеточной мембраной [18]. В результате изменяется структура и функция бактерии, что приводит к ее гибели (бактерицидный эффект). Именно поэтому препарат эффективен даже в случае с полирезистентными к антибиотикам штаммами возбудителя. Колистиметат натрия оказывает воздействие как на активные микроорганизмы, так и на микробные клетки, находящиеся в состоянии покоя, и следовательно, бактерицидный эффект не зависит от метаболизма бактериальной клетки [24].

В зарубежной литературе описано эффективное применение препарата не только в виде ингаляций, но и путем внутримышечного и внутривенного введения, у детей, подростков и взрослых [23].

В ходе мультицентрового исследования с участием 30 пациентов, получавших ингаляции в дозе 1 млн ЕД $\times 2$ раза/сут, было установлено, что максимальной концентрации в мокроте колистиметат натрия достигал через 1 ч после ингаляции, в сыворотке — через 1,5 ч. При этом содержание препарата в мокроте даже через 12 ч после ингаляции было довольно высоким (4 мг/л) [25].

В исследовании, опубликованном в 2003 г., убедительно показана не только эффективность препарата, но и выявлена низкая резистентность псевдомонад к колистиметату натрия. Первые резистентные штаммы появились лишь спустя 11 лет (1995 г.) у 5% больных. Появление резистентных штаммов не отражалось на течении заболевания (самочувствие больного не менялось, значения показателей респираторной функции не снижались) [26].

При пятнадцатилетнем наблюдении (1989–2004 гг.) за больными муковисцидозом, у которых имело место интермиттирующее высеивание *P. aeruginosa*, и которые получали по этому поводу ингаляции с колистиметатом натрия в дозе 2 млн ЕД/сут в сочетании с приемом

ципрофлоксацина внутрь, не было обнаружено ни одной колонии, резистентной к этому препарату, а процент устойчивых к ципрофлоксацину штаммов был небольшим (4%) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное наблюдение за больными муковисцидозом со среднетяжелым течением заболевания, которые получили шести- и двенадцатимесячные курсы ингаляций коллистиметатом натрия в обычной дозировке по поводу первого высева в мокроте *P. aeruginosa*, показало, что препарат безопасен, в т.ч. у детей младшего (2–6 лет) возраста. На фоне применения коллистиметата натрия

отмечены повышение значений показателей респираторной функции (оценивалось по ОФВ-1), уменьшение числа госпитализаций в связи с обострениями хронического бронхолегочного процесса. Препарат имеет высокую микробиологическую эффективность в случае длительного и постоянного применения при первичном высеве *P. aeruginosa*. Длительные ингаляции с коллистиметатом натрия у детей с муковисцидозом позволяют добиться полной эрадикации возбудителя либо снижения его титров в мокроте (при наличии мукоидных штаммов *P. aeruginosa*). В результате лечения не было обнаружено ни одного резистентного к коллистиметату натрия штамма микроорганизма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О.И. Симонова — чтение лекций для компании ООО «Ринфарм».

Ю.В. Горина, А.В. Лазарева, Н.И. Буркина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Чистякова В.П., Буркина Н.И. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 123–130.
2. Соловьёва Ю.В. Клиническое значение протеолиза-антипротеолиза у детей с врожденными пороками развития бронхолегочной системы и муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2013. 25 с.
3. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1982; 301: 33–54.
4. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S., Ramsey B., Gibson R.L. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 91–100.
5. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A., Tracewell W.G., Ramsey B.W. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 122: 219–226.
6. URL: <http://www.clsi.org> (дата обращения: 04.12.2014).
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). URL: <http://www.eucast.org>. (дата обращения: 04.12.2014).
8. URL: <http://www.docs.cntd.ru>. (дата обращения: 04.12.2014).
9. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика-М. 2014. С. 37–191.
10. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
11. Armstrong D.S., Grimwood K., Carlin J.B., Carzino R., Gutierrez J.P., Hull J. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1197–1204.
12. Rosenfeld M., Ramsey B.W., Gibson R.L. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (6): 492–497.
13. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A., Ratjen F., Schwarzenberg S.J., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13: 23–42.
14. Doring G., Conway S.P., Heijerman H.G., Hodson M.E., Hoiby N., Smyth A., Touw D.J. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (4): 749–767.
15. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Анти-микробная терапия». *Педиатрия*. 2014; 93 (4): 107–123.
16. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4 (52): 11–19.
17. Gales A.C., Reis A.O., Jones R.N. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 183–190.
18. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 434–440.
19. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З., Мамонтова О.А. Эффективность коллистиметата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ. *Инфекции в хирургии*. 2009; 7 (4): 16–19.
20. Лазарева А.В., Симонова О.И., Катосова Л.К. Коллистиметат натрия в терапии у детей с муковисцидозом (опыт применения). *Российский педиатрический журнал*. 2009; 5: 29–31.
21. Christenson J.C. *In vitro* activity of meropenem, imipenem, cefepim and цефтазидим against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 899–901.
22. Falagasa M.E., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 33 (503): 1–13.
23. Tamma P., Newland J., Pannaraj P., Metjian T., Banerjee R., Gerber J. The use of intravenous Colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 534–535.
24. Li J., Turnidge J., Milne R., Nation R.L., Coulthard K. *In vitro* pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 781–785.
25. Ratjen F., Rietschel E., Kasel D., Schwiertz R., Starke K., Beier H. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57 (2): 306–311.
26. Johansen N.K. Prolonged inhalation introduction of colistin is safe for patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis*. 2003; 2 (39): 143.
27. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonisation in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibrosis*. 2006; 5 (Suppl. 1): 22.