

О.И. Симонова^{1,2}, Ю.В. Горина¹, А.В. Лазарева¹, Л.К. Катосова¹, Н.И. Буркина¹, В.П. Черневич¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом

Contacts:

Simonova O'ga Igorevna, PhD, professor, Head of the Department of Pneumology and Allergology, RAMS

Address: Lomonosovskij prospect, 2, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, Tel.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Article received: 27.01.2014, Accepted for publication: 30.01.2014

Обсуждается сложная проблема антибактериальной терапии при синегнойной инфекции у больных муковисцидозом, в том числе ее исторические аспекты. Сравниваются различные лекарственные формы антибиотиков и приводятся дозы для терапии при муковисцидозе. Обсуждается эффективность и безопасность ингаляционной формы раствора тобрамицина у пациентов с муковисцидозом, имеющих хроническую синегнойную инфекцию. Показана целесообразность его назначения при первом высеве в мокроте синегнойной палочки с целью ее эрадикации, а также при хроническом высеве данного патогена для профилактики обострений бронхолегочного процесса, улучшения функции легких и микробиологической стабильности. Приводятся собственные данные по применению препарата, доказывающие его хорошую переносимость и лечебный эффект.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, ингаляционная антибактериальная терапия, раствор тобрамицина.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 66–73)

Муковисцидоз (МВ) — частая моногенно-наследуемая форма патологии у детей, являющаяся важной медико-социальной проблемой для большинства развитых стран. Социальная значимость связана в первую очередь с ранней инвалидизацией больных, дорогостоящим лечением жизненно необходимыми лекарственными препаратами и трудностями диагностики. Следует отметить, что МВ встречается на всех континентах и во всех этнических группах, однако у представителей белой расы чаще (от 1 на 600 до 1 на 25 000 новорожденных) [1].

В последние 10 лет существенно увеличилась средняя продолжительность и улучшилось качество жизни больных МВ. Из летального заболевания детей в настоящее время МВ постепенно переходит в хроническую патологию взрослых. Медиана выживаемости боль-

ных за период с 2002 по 2011 г. составила 37,2 года, что достоверно выше, чем аналогичный показатель за предыдущие 10 лет (25,9 лет) [2].

На первый план при МВ, безусловно, выступают проблемы, связанные с образованием густого и вязкого секрета, образуемого экзокринными железами организма. Вследствие этого в процесс постепенно вовлекаются жизненно важные органы бронхолегочной системы, поджелудочная железа, печень и др. В гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, происходят мутации (их число на данный момент времени составляет более 2000). Это приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции секрета в сторону увеличения доли последней. Секрет становится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки

O.I. Simonova^{1,2}, Yu.V. Gorinova¹, A.V. Lazareva¹, L.K. Katosova¹, N.I. Burkina¹, V.P. Chervich¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Solution of the Problem of Pseudomonas Infection in Children with Cystic Fibrosis

A difficult problem of Pseudomonas infection antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis and its historical aspects are discussed in this article. Different medicinal forms of antibiotics are compared; the dosages for treatment in cystic fibrosis are shown. Efficacy and safety of inhalation form of tobramycin solution in patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas infection are considered. Appropriateness of its administration in order to eradicate Pseudomonas aeruginosa as soon as it is found in the sputum, as well as in chronic persistence of this pathogen to prevent relapses of bronchopulmonary process and improvement of pulmonary function and microbiological stability is shown. The authors demonstrate their own data on usage of this drug, confirming its high tolerability and clinical effect.

Key words: children, cystic fibrosis, chronic Pseudomonas infection, inhalation antibacterial treatment, tobramycin solution.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 66–73)

желез расширяются, впоследствии возникает атрофия железистой ткани, и прогрессирует фиброз [3].

Одной из самых главных проблем этой болезни, какой бы формы и тяжести течения она ни была, является мукостаз — скопление вязкой слизи в протоках экзокринных желез, прежде всего бронхолегочной системы, печени, кишечника, поджелудочной железы, половых и потовых желез. Мукостаз — патологическое явление, которое развивается вследствие ряда взаимодействий сложных компонентов [4].

Ведущую роль в прогнозе заболевания имеет функциональное состояние бронхолегочной системы. В норме в качестве защитного механизма бокаловидные клетки и железы слизистой оболочки дыхательных путей вырабатывают большое количество секрета. Однако при МВ этот секрет характеризуется чрезвычайно высокой вязкостью, что затрудняет его эвакуацию, вызывает его скопление в просвете бронхов и бронхиол и приводит к их полной или частичной обтурации (закупорке). Именно поэтому при МВ уже в детском возрасте (часто даже на первом году жизни) в легких формируются условия для размножения патогенных и условно-патогенных бактерий [5].

Механизмы антимикробной защиты, включающие в себя активный мукоцилиарный клиренс, в норме способны противостоять внешним патогенным агентам, подавлять и предупреждать развитие инфекции, при МВ оказываются несостоятельными. Особенно резко ослабевают местные механизмы защиты на фоне респираторных вирусных инфекций, «открывающих ворота» для проникновения патогенных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Скопления вязкой слизи являются питательной средой для микроорганизмов, и в результате их размножения развивается гнойное воспаление. В условиях нарушения мукоцилиарного клиренса обструкция дыхательных путей нарастает, что приводит к утяжелению состояния больного, усиливает повреждение (деструкцию) легочной ткани. Формируется «порочный круг»: обструкция–инфекция–воспаление–обструкция–инфекция и т.д. [6].

Чаще всего первым бактериальным агентом, поражающим нижние дыхательные пути, становится *S. aureus* (наиболее часто его высевают из мокроты детей, больных МВ, в течение первых лет их жизни). Позднее в составе патогенной микрофлоры появляется *P. aeruginosa*. При идентификации *P. aeruginosa*, *S. aureus* и других патогенных бактерий в мокроте у детей младше 6 мес уже с уверенностью можно говорить о хронической колонизации нижних дыхательных путей ребенка этими микроорганизмами.

Прогрессирование хронического инфекционного процесса, вызванного *P. aeruginosa*, обычно сопровождается утяжелением симптомов поражения нижних дыхательных путей и прогрессирующим ухудшением функции легких. Часть возбудителей способна трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы, устойчивые к действию факторов иммунной защиты и противомикробным лекарственным средствам. При развитии хронического инфекционного бронхолегочного процесса, вызванного *P. aeruginosa*, практически невозможно полностью устранить этот патоген из дыхательных путей [7].

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ *P. AERUGINOSA* У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Предполагают, что патоген попадает в нижние дыхательные пути из ротовой или носовой полости. Предложено несколько гипотез для объяснения меха-

низмов специфического взаимодействия *P. aeruginosa* с эпителием легких при МВ. Возможно, имеет место связывание *P. aeruginosa* с компонентами слизистого слоя на верхушке ресничек и неэффективностью удаления густого слизистого секрета из дыхательных путей [8].

В основе патогенеза хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при МВ лежит реакция гиперчувствительности III типа, характеризующаяся выработкой специфических антител к множеству бактериальных антигенов, иммунных комплексов и нейтрофилов [7, 9].

Нейтрофилы образуют большие области гноя вокруг стойко сохраняющихся бактерий, что может приводить к полной обструкции дыхательных путей. Объемы высвобождающихся в больших количествах внеклеточных лизосомальных сериновых протеиназ значительно превосходят эндогенные антипротеиназные возможности. Принято считать, что прогрессирующее протеолитическое нарушение различных защитных механизмов в совокупности с деструкцией эндобронхиальной ткани является основной причиной значительного снижения показателей прогнозируемой продолжительности жизни пациентов с МВ [9].

Инфицирование и колонизация *P. aeruginosa* могут начинаться уже на первом году жизни ребенка [5, 10, 11]. В связи с этим важно учитывать, что раннее терапевтическое вмешательство может замедлить связанное с *P. aeruginosa* прогрессирующее повреждение легких либо даже предотвратить или отсрочить развитие хронической инфекции [12].

Показано, что клиническое прогрессирование заболевания легких с ухудшением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) продолжается даже после элиминации *P. aeruginosa* из образцов мокроты, что указывает на возможную связь функционального состояния легких в т.ч. и с другими бактериями [13]. Более того, эпидемиологические данные свидетельствуют, что развитие инфекции *P. aeruginosa* ограничивается по мере увеличения степени предшествующего поражения легких, а также указывают на то, что *P. aeruginosa*, хотя и приводит к определенному снижению ОФВ₁, не вызывает внезапного ухудшения функции легких у пациентов с МВ [14, 15].

Очевидно, что некоторые пациенты устойчивы к последствиям колонизации *P. aeruginosa* и не имеют снижения функции легких в течение многих лет. Однако у большинства больных МВ, продуцирующих мокроту и пораженных мукоидной формой *P. aeruginosa*, инфекция вызывает немедленное и более быстрое снижение функции легких по сравнению с больными МВ без инфекции [16].

С учетом изложенного выше была сформулирована гипотеза о том, что неконтролируемое развитие инфекции приводит к прогрессирующему тяжелому поражению легких, дыхательной недостаточности и быстрой смерти. Одним из доказательств этой гипотезы является факт значительного увеличения объема мокроты после начала инфекции *P. aeruginosa*. Увеличение объема мокроты коррелирует с усугублением воспаления, увеличением числа нейтрофилов, повышением высвобождения сериновых протеиназ и, следовательно, с нарастанием степени тяжести обструкции легких и деструкции легочной ткани [17, 18].

В ряде исследований, посвященных изучению влияния различных антибиотиков на инфекцию *P. aeruginosa* у пациентов с МВ, получены положительные результаты об улучшении клинического статуса, функции лег-

ких, уменьшении числа колоний *P. aeruginosa* в мокроте и показателей воспаления, нормализации нутритивного статуса и качества жизни больных. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что функция легких является наиболее информативным маркером выживаемости больных МВ [14, 19].

Во избежание развития лекарственной устойчивости и с целью произвести попытку ликвидировать немуконидные штаммы *P. aeruginosa* лечение антибиотиками начинают сразу же после первого выявления этого патогенного микроорганизма. У больных МВ, изначально пораженных мукоидными штаммами *P. aeruginosa*, или у пациентов, у которых немуконидные штаммы уже трансформировались в мукоидные, практически невозможно достичь полной эрадикации патогена. Этим обусловлено разделение курсов антибактериального лечения на 3 варианта:

- «терапия первого высева» для предотвращения хронизации и колонизации *P. aeruginosa*;
- базисное (постоянное) парентеральное лечение для увеличения интервала между обострениями и замедления прогрессирования поражения легких при хронической инфекции;
- терапия при обострении хронического бронхолегочного процесса.

ЛЕЧЕНИЕ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клиническая эффективность внутривенного применения антибиотиков подтверждена большинством исследователей. Противосинежной пенициллины разных групп примерно одинаковы по эффективности [20]. Из цефалоспоринов III поколения высокой эффективностью в отношении *P. aeruginosa* обладает цефтазидим [21].

Ряд исследователей указывают на целесообразность комбинированной терапии антибиотиками, поскольку это позволяет замедлить развитие резистентности и получить синергический антисинежной эффект. Часто назначают комбинацию антибиотиков из группы специальных пенициллинов и аминогликозидов. При МВ необходимо применять более высокие дозы антибактериальных препаратов, что обусловлено преимущественно эндобронхиальной локализацией инфекции *P. aeruginosa*, трудностью проникновения в очаг воспаления из-за плотных гнойных пробок мокроты и наличием мукоидных форм *P. aeruginosa* (табл. 1) [22].

ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

В результате поиска оптимального средства для пероральной терапии инфекции *P. aeruginosa* в 1985 г. появился фторхинолон ципрофлоксацин. Первый опыт его применения был многообещающим [23]. Препарат оказался сопоставим с азлоциллином и гентамицином по эффективности улучшения функции легких, при этом достоверное улучшение показателей стойко сохранялось в течение 6 нед после лечения ципрофлоксацином, чего не наблюдалось в контрольной группе [24]. На фоне терапии зарегистрированы статистически достоверные ступенчатые изменения в клинических параметрах, показателях функции легких и концентрации *P. aeruginosa* в мокроте, однако уже через 1 нед после лечения значения показателей возвращались к исходным [25].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ФОРМЫ АНТИБИОТИКОВ ПРИ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ингаляционные формы антибиотиков с большим успехом широко применяют во всех странах мира для лечения больных МВ уже более 20 лет. Ингаляции антибиотиков позволили заменить традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высева *P. aeruginosa*, а также стали основными средствами базисной терапии хронической синегнойной инфекции. Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске развития системных побочных эффектов [26, 27]. В ряде ведущих периодических изданий опубликованы результаты исследований, проведенных за последние 5 лет, которые убедительно свидетельствуют об эффективности применения ингаляционных форм антисинежной препаратов у пациентов с МВ (табл. 2).

Ингаляционная антибактериальная терапия для больных МВ с хронической синегнойной инфекцией имеет свою историю; совершенствование способов доставки препарата и создание новых лекарственных форм антибиотиков позволило значительно повысить качество жизни этих пациентов (табл. 3).

Таблица 1. Рекомендуемые дозы антисинежной антибактериальных препаратов

Антибиотик	Суточная доза	Путь введения	Число приемов
Амикацин	20–30 мг/кг	в/в	1
Азтреонам	100–150 мг/кг	в/в	4
Тобрамицин	10–12 мг/кг	в/в	1
Ципрофлоксацин	30–50 мг/кг	<i>per os</i>	2
Цефтазидим	150–300 мг/кг	в/в	2–3
Цефепим	150–200 мг/кг	в/в	2–3
Меропенем	100–120 мг/кг	в/в	2–3
Импипенем	75 мг/кг	в/в	3–4
Пиперациллин/тазобактам	90–100 мг/кг	в/в	4
Тикарциллин/клавуланат	200–400 мг/кг	в/в	4
Карбенициллин	500 мг/кг	в/в	4
Колимицин	50 000 ед./кг	в/в	3

Таблица 2. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований по эффективности ингаляционных форм антибиотиков при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом

Название исследования	Резюме
Тобрамицин для ингаляций в течение 28 сут в сравнении с ингаляционным колистином и пероральной формой цiproфлоксацина в течение 3 мес для терапии ранней инфекции <i>P. aeruginosa</i> [28]	Включены 58 пациентов (по 29 в каждой группе). Эрадикация в конце курса лечения была схожей: 90% в группе цiproфлоксацин + колистин и 79% — в группе тобрамицина. Исследование показало, что 3 мес лечения ингаляционным колистином вместе с пероральной формой цiproфлоксацина и 28-дневный курс монотерапии тобрамицином имеют высокую и схожую эффективность с 80–90% эрадикацией <i>P. aeruginosa</i> по окончании курса лечения
Раствор тобрамицина для ингаляций совместно с пероральной формой цiproфлоксацина против раствора колистина для ингаляций и пероральной формой цiproфлоксацина для терапии ранней инфекции <i>P. aeruginosa</i> [29]	Исследование проведено в 2008–2013 гг. Рандомизировано 223 пациента в соотношении: 105 — колистин + цiproфлоксацин, 118 — тобрамицин + цiproфлоксацин. Около 50% пациентов в каждой группе имели предшествующую инфекцию <i>P. aeruginosa</i> до начала курса. Эрадикация инфекции (3 отрицательных анализа в течение последующих 6 мес) составила 63% в группе колистин + цiproфлоксацин и 65% — в группе тобрамицин + цiproфлоксацин. Исследование продемонстрировало, что 28-дневные курсы ингаляций колистина или тобрамицина совместно с приемом перорального цiproфлоксацина являются равноэффективными
Сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии ранней инфекции <i>P. aeruginosa</i> [30]	Использовано 2 режима терапии ингаляционной формой тобрамицина для лечения раннего начала <i>P. aeruginosa</i> . Рандомизировано 88 пациентов, включены 65 человек (31 — 28 сут терапии и 34 — 56 сут терапии). Исследование продемонстрировало высокую эффективность ингаляционной формы тобрамицина для эрадикации <i>P. aeruginosa</i> при первом ее высеве как при 28-, так и при 56-дневном курсе лечения. Доказано преимущество короткого курса перед более длительной терапией
Сравнение 4 режимов лечения, включая ингаляционную форму тобрамицина, для терапии ранней инфекции <i>P. aeruginosa</i> [31]	Рандомизировано 304 пациента, по 76 человек в каждой группе. Исследование направлено на сравнение лечения, назначаемого 4 раза в год вне зависимости от результатов посева мокроты (culture-based), и терапии, назначаемой только при положительном высеве <i>P. aeruginosa</i> 4 раза в год (cycled therapy) в сочетании с системным (цiproфлоксацин) и ингаляционным (раствор тобрамицина для ингаляций) антибиотиком. Пациенты были разделены на 4 группы: 1) циклический раствор тобрамицина для ингаляций и цiproфлоксацин перорально; 2) циклический раствор тобрамицина для ингаляций и плацебо перорально; 3) раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и цiproфлоксацин перорально; 4) раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и плацебо перорально. Режим назначения антибиотиков в течение циклической терапии состоял из раствора тобрамицина по 300 мг 2 раза/сут в течение 28 дней и цiproфлоксацина по 15–20 мг/кг 2 раза/сут или плацебо перорально первые 14 дней. Исследование показало, что оба вида терапии являются одинаково эффективными по клиническим точкам (обострение, рост, функция легких), а также в отношении результатов микробиологического мониторинга. Все режимы терапии высокоэффективны. Добавление цiproфлоксацина к ингаляционной форме тобрамицина не улучшало результат лечения. Монотерапия ингаляционным тобрамицином также эффективна, как и более агрессивные схемы лечения ранней инфекции <i>P. aeruginosa</i>

По нашим данным, мониторинг результатов анализа мокроты больных МВ за прошедшие 5 лет показал, что соотношение ведущих возбудителей в этиологии хронического бронхита осталось прежним, при этом доля

S. aureus уменьшилась на 10%, *P. aeruginosa* — возросла на 5%. Кроме того, в микробном спектре появились новые возбудители: *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, *Achromobacter* (рис. 1) [33].

Таблица 3. Эволюция ингаляционной антибактериальной терапии для больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией

1970-е гг.	1980-е гг.	1990-е гг.	2000-е гг.	2010-е гг.
Средство Ингалировали растворы тобрамицина и гентамицина, предназначенные для в/м и в/в вливания	Средство Раствор полимиксина (колистина) для ингаляций	Средство Раствор тобрамицина для ингаляций	Средство Новая форма раствора для ингаляций тобрамицина	Средство Разработка новых форм антибиотиков и способов доставки [32]
Эффект Решена проблема системной токсичности аминогликозидов	Эффект Существенное повышение эффективности при ранней колонизации	Эффект Длительное лечение хронической инфекции и улучшение функции легких	Эффект Улучшение переносимости терапии, сокращение времени процедуры ингаляции, повышение приверженности больного к длительной постоянной терапии	Эффект Повышение качества жизни пациентов

Рис. 1. Микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (данные за 2006–2011 гг.)

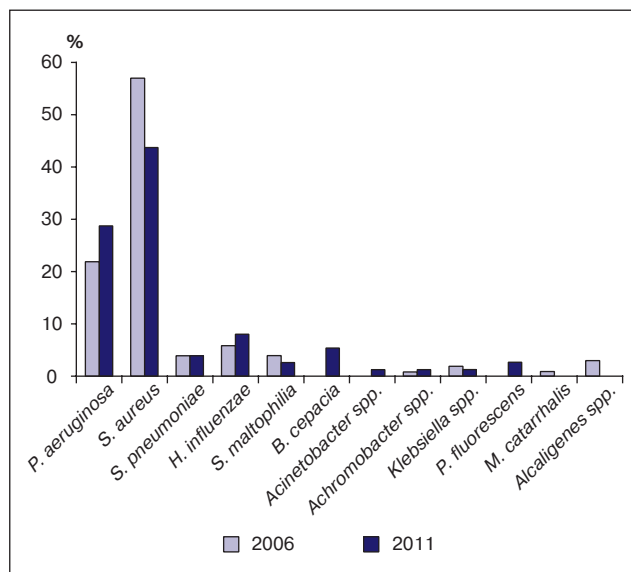
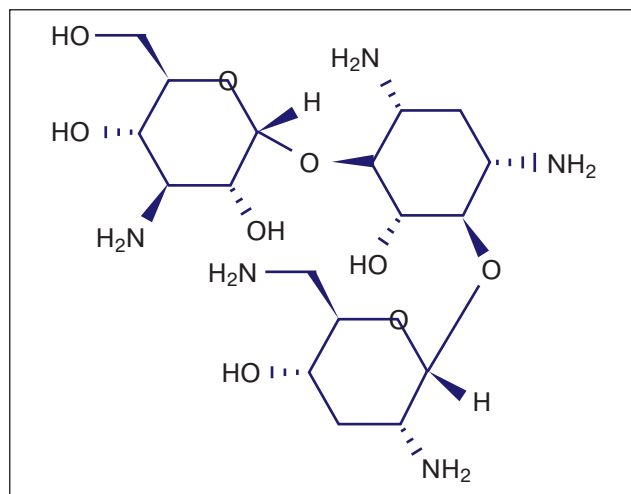


Рис. 2. Химическая формула тобрамицина



КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЫ ТОБРАМИЦИНА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Антибиотик тобрамицин относится к ряду аминогликозидов, продуцируется микроорганизмами рода *Streptomyces tenebrarius* (рис. 2). Препарат оказывает бактерицидное действие в концентрациях равных или несколько превышающих подавляющие. Тобрамицин проявляет главным образом активность в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, обладая

низкой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов и большинства грамположительных бактерий.

По нашим данным, сохраняется чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину по сравнению с другими аминогликозидами (табл. 4) [34]. При ингаляционном введении минимальная подавляющая концентрация тобрамицина в мокроте больных МВ существенно выше, чем при парентеральном введении.

В настоящее время на российском рынке раствор тобрамицина для ингаляций представлен препаратом Брамитоб (Chiesi Farmaceuti SpA, Италия). Средство предназначено для базисной терапии больных МВ, имеющих инфицирование дыхательного тракта *P. aeruginosa*.

Один пластиковый флакон ингаляционной формы препарата содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл (75 мг/мл) 0,45% раствора хлорида натрия (pH = 5,5). Объем препарата уменьшен для сокращения времени ингаляций. В отличие от других растворов антибиотиков для ингаляций раствор тобрамицина указанной марки представляет собой изо- или слабогиперосмолярный раствор, т.е. его осмолярность приближена к физиологическому состоянию секрета бронхов у пациентов с МВ, что снижает риск бронхоспазма, возникающего в момент ингаляции.

Среднее время ингаляции составляет 15 мин, что на 30% меньше по сравнению с другими ингаляциями [35]. Препарат имеет длительные сроки хранения благодаря высокой стабильности раствора: при температуре, не превышающей +8 °С — в течение 24 мес, при комнатной температуре — 3 мес.

Более высокая концентрация раствора тобрамицина при ингаляции Брамитоба обеспечивает более быстрое и эффективное достижение терапевтических концентраций действующего вещества в секрете бронхов [35]. Высокий процент эрадикации синегнойной инфекции у больных МВ объясняется высокой антимикробной активностью препарата, подтвержденной значительным улучшением микробиологических показателей в сравнении с группой плацебо [36]. Хорошая переносимость средства, отсутствие у него неприятного привкуса (раствор не содержит консервантов), редкие бронхоспазмы и кровохаркание, высокая безопасность, минимальный процент системного всасывания увеличили приверженность пациентов к терапии до 98,5% [36, 37]. Ототоксичности, по данным аудиометрических исследований, и нефротоксичности на фоне лечения не отмечено. Качество жизни пациентов с МВ значительно повышается, процент нуждающихся в госпитализации и в курсах антисинегнойных парентеральных препаратов существенно снижается [36–38].

Под нашим наблюдением находились 32 пациента с МВ, которые получали лечение данным препаратом. Возраст детей составлял от 2 до 14 лет (средний возраст 8 лет). Исходно у всех детей высевалась *P. aeruginosa*. В монокультуре *P. aeruginosa* встречалась у 13 (40,6%)

Таблица 4. Частота встречаемости чувствительных к аминогликозидам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных муковисцидозом в 2006 и 2009 гг.

Антибиотик	2006 г.			2009 г.		
	Число штаммов	Чувствительные штаммы		Число штаммов	Чувствительные штаммы	
		Абс.	%		Абс.	%
Гентамицин	54	39	72,2	118	82	69,5
Амикацин	55	43	78,9	118	87	73,7
Нетилмицин	46	38	82,6	117	91	77,8
Тобрамицин	51	41	80,1	116	92	79,3

Таблица 5. Бактериологическая эффективность ингаляционной терапии раствором тобрамицина

Число курсов	Полная эрадикация
1	17 (53,1%)
2	2 (6,2%)
3	4 (12,5%)
Всего:	23 (71,9%)

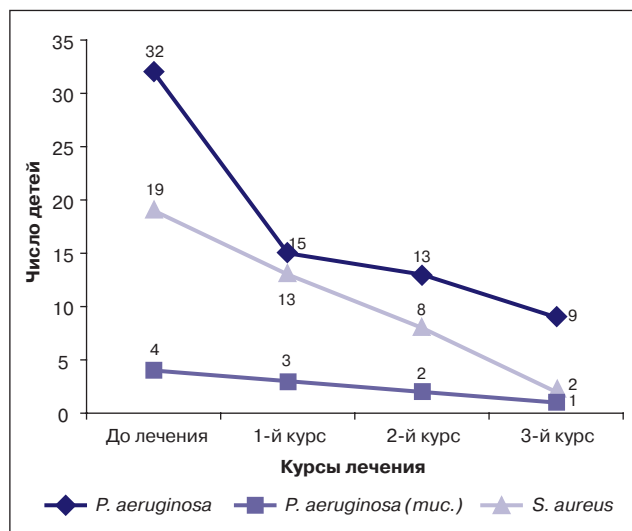
Таблица 6. Динамика микрофлоры бронхиального секрета до и после ингаляций раствором тобрамицина

Виды микроорганизмов до лечения	Число видов микроорганизмов до лечения	Вновь появившиеся штаммы
<i>P. aeruginosa</i>	32	0
<i>P. aeruginosa (muc.)</i>	4	0
<i>S. aureus</i>	19	5
<i>S. pneumoniae</i>	0	3
<i>H. influenzae</i>	0	2
<i>S. maltophilia</i>	0	2
<i>B. cepacia</i>	0	1
<i>Alcaligenes spp.</i>	1	0

человек, в ассоциациях с *S. aureus* — у 19 (59,4%). У 22 (68,8%) больных инфекция имела хроническую форму, у 10 (31,2%) синегнойная палочка была выделена впервые. Все штаммы *P. aeruginosa*, полученные от этих больных, были чувствительны к тобрамицину. Ингаляции проводили с помощью компрессионного небулайзера по 300 мг в 4 мл 2 раза в день. Курс ингаляций составил 28 сут, затем — 28 сут перерыва. Посев мокроты осуществляли через 14 сут от начала курса лечения.

Обязательным условием для всех пациентов было проведение специальной техники ингаляции в сочетании с кинезитерапией, что обеспечивает полноценное проникновение антибиотика в дистальные отделы дыхательных путей. Выполнение правильного респираторного маневра во время ингаляции повышает ее лечебную эффективность, и наоборот, при невнимательном отношении к технике дыхания невозможно достичь желаемого положительного результата [39, 40].

Рис. 3. Динамика эрадикации *P. aeruginosa* и *S. aureus* при ингаляциях раствором тобрамицина



После первого курса ингаляционной терапии эрадикация возбудителя произошла у 17 (53,1%) больных, после второго курса — у 2 (6,2%), после третьего курса — у 4 (12,5%). У 5 (15,6%) пациентов полной эрадикации возбудителя не зарегистрировано, но уменьшилось содержание микробных клеток в мокроте (табл. 5), и только у 4 (12,5%) детей не было отмечено положительной динамики, при этом 2 ребенка получили 2 курса терапии, 1 ребенок — 3 курса и 1–4 курса.

У детей с высевом *P. aeruginosa* в монокультуре в 4 случаях произошла смена возбудителя. У больных, которые имели ассоциацию *P. aeruginosa* с *S. aureus*, на смену *P. aeruginosa* пришли новые возбудители; в 5 случаях *S. aureus* выделялся в монокультуре (рис. 3). В 3 случаях ассоциаций *P. aeruginosa* и *S. aureus* второй возбудитель элиминировал (табл. 6).

При оценке эффективности применения ингаляционной формы тобрамицина отмечено, что уже после первого курса терапии в 1/2 случаев произошла эрадикация синегнойной палочки. У большинства детей отмечен положительный клинико-бактериологический эффект. После третьего курса ингаляций 71,9% больных не имели *P. aeruginosa* в посевах мокроты.

Установлена хорошая переносимость препарата пациентами. Только у одного ребенка был зафиксирован бронхоспазм, у двоих — осиплость голоса. Самочувствие детей во время применения и после отмены препарата было удовлетворительным. Пациенты получали базисную терапию, клинически обострения бронхолегочного процесса зарегистрировано не было.

Таким образом, ингаляционная форма раствора тобрамицина Брамитоб является препаратом выбора при хронической синегнойной инфекции у больных с МВ, в т. ч. у детей. Препарат может применяться с высокой эффективностью при первом же обнаружении синегнойной палочки, при длительной базисной терапии хронической синегнойной инфекции и при лечении обострений хронического бронхолегочного процесса при МВ. На фоне применения раствора тобрамицина достоверно улучшаются функции легких, и происходит эрадикация патогена после

первого курса лечения. Препарат имеет хорошую переносимость и высокую безопасность, удобен в применении. Концентрация раствора в 4 мл является оптимальной, что позволяет уменьшить время ингаляции до 15 мин.

REFERENCES

1. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. *Eur. Respir. J.* 2006; 20: 4–51.
2. Krasovskij S.A., Chernjak A.V., Amelina E.L., Nikonova V.S., Voronkova A.Ju., Samojlenko V.A., Naumenko Zh.K., Kashirskaja N. Ju., Kapranov N.I., Sherman V.D., Shabalova L.A., Chistjakova V.P., Simonova O.I., Semykin S.Ju., Gorinova Ju.V., Avakjan L.V., Petrova P.N., Kusova Z.A., Usacheva M.V., Samsonova M.V. *Pul'monologija — Pulmonology.* 2012; 3: 79–87.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database, www.genet.sickkids.on.ca/cftr
4. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2011; 10 (4): 145–152.
5. Armstrong D.S., Grimwood K., Carlin J.B. et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1197–1204.
6. 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.
7. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1982; 301: 33–54.
8. Botzenhart K., Doring G. Epidemiology and ecology of *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen.* M. Campa, M. Bendineli, H. Friedman (eds.). New York: Plenum Press. 1993. P. 1–18.
9. Doring G., Knight R., Bellon G. Immunology of cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of Pseudomonas aeruginosa.* M.E. Morlin, G.L. Hedges, A.L. Smith, J.L. Burns (eds.). *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 1027–1030.
10. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis.* M.E. Hodson, D. Geddes (eds.). London: Chapman and Hall. 1995. P. 131–149.
11. 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.
12. Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–335.
13. Sharma G.D., Tosi M.F., Stern R.C., Davis P.B. Progression of pulmonary disease after disappearance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 169–173.
14. Corey M., Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143: 1007–1017.
15. Kerem E., Corey M., Gold R., Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Pediatr.* 1990; 116: 714–719.
16. 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 (2): 277–287.
17. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease. *Cell.* 1998; 95: 1005–1015.
18. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of CF patients. *Clin. Invest.* 2002; 109: 317–325.
19. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
20. Michel B.C. Antibacterial therapy in cystic fibrosis. A review of the literature published between 1980 and February 1987. *Chest.* 1988; 94: 129–140.
21. Blumer J.L., Stern R.C., Klinger J.D. et al. Ceftazidime therapy in patients with cystic fibrosis and multiply-drug-resistant *Pseudomonas*. *Am. J. Med.* 1985; 79: 37–46.
22. Doring G., Conway S.P. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 749–767.
23. Smith M.J., White L.O., Bowyer H., Willis J., Hodson M.E. Pharmacokinetics and sputum penetration of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; 30: 614–616.
24. Hodson M.E., Roberts C.M., Butland R.J., Smith M.J. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *P. aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet.* 1987; 1: 235–237.
25. Shalit I., Stutman H.R., Marks M.I., Chartrand S.A., Hilman B.C. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 189–195.
26. Noah T.L., Ivins S.S., Abode K.A., Stewart P.W., Michelson P.H., Harris W.T., Henry M.M., Leigh M.W. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (3): 281–290.
27. Lillquist Y.P., Cho E., Davidson A.G. *Economic effects of an eradication protocol for first appearance of Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: 1995 vs. 2009. *J. Cyst. Fibrosis.* 2011; 10 (3): 175–180.
28. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis.* 2013; 12 (1): 29–34.
29. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859.
30. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291.
31. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165 (9): 847–856.
32. Kondrat'eva I.I., Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju., Sherman V.D. *Pediatrija im. G.N. Speranskogo — PEDIATRIYA-MOSCOW.* 2014; 92 (4): 142–144.

33. Simonova O.I., Lazareva A.V., Motuzova O.V., Ponomarenko O.A., Katosova L.K., Chistjakova V.P., Burkina N.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013; 12 (1): 123–130.
34. Lazareva A.V. *Sovremennyy spektr vzbuditelej hronicheskogo vospaleniya pri boleznyah organov dyhanija u detej i optimizacija antibakterial'noj terapii. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk* [Current range of causative agents of chronic child diseases of respiratory system and adjustment of antibacterial therapy. Author's abstract]. Moscow, 2010. 24 p.
35. Poli G. et al. Clinical pharmacology study of Bramitob, a Tobramycin Solution for Nebulization, in Comparison with Tobi. *Pediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 3–9.
36. Chuchalin A., Kapranov N. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (BramitobR) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31.
37. Amelina E.L., Chuchalin A.G. Ingaljacionnyj tobramicin v lechenii sinegnojnoj infekcii u bol'nyh mukoviscidozom [*Mukoviscidoz*]. *Pul'monologija — Pulmonology*. 2009; 5: 120–126.
38. Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Drugs*. 2007; 9: 11–20.
39. Simonova O.I. *Ingaljacionnaja terapija: ot chego zavisit ee jeffektivnost'?* [Inhalation therapy: what its activity depend on?]. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2008; 7 (4): 126–131.
40. Hrushhev S.V., Simonova O.I. *Fizicheskaja kul'tura detej s zabolevanijami organov dyhanija: uch. pos. dlja studentov vuzov* [Physical education of children suffering from diseases of the respiratory system: study letter for students]. Moscow, Akademija, 2006. 304 p.