

## Информация от фармкомпаний

DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868

Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>, А.Г. Мингаирова<sup>1</sup>, Т.И. Сафонова<sup>2</sup>, И.А. Киршина<sup>1</sup>, З.А. Закирова<sup>2</sup>,  
Т.Ю. Корнеева<sup>2</sup>, А.А. Шевлякова<sup>2</sup>, Т.Я. Лапунова<sup>2</sup>, О.П. Архипова<sup>2</sup>, Н.Ю. Власенко<sup>1</sup>,  
Н.А. Полянская<sup>1</sup>, О.А. Савченко<sup>1</sup>, В.И. Демченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница, Омск, Российская Федерация

# Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев)

## Контактная информация:

Павлинова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 36-28-35, e-mail: 123elena@mail.ru

Статья поступила: 11.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

121

**Актуальность.** Высев антибиотикорезистентной синегнойной палочки у больных муковисцидозом значительно ухудшает функцию легких, что требует поиска новых, современных антибактериальных средств. **Цель.** Изучение клинико-микробиологических особенностей поражения органов дыхания и оценка эффективности элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей на примере регионального центра муковисцидоза.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей Омского центра муковисцидоза ( $n=48$ ) с оценкой клинических и функциональных показателей в зависимости от возраста и микробиологического статуса дыхательных путей. Дана сравнительная оценка эффективности лекарственных препаратов ингаляционного тобрамицина. **Результаты.** В большинстве бактериальных посевов мокроты (66,7%) больных муковисцидозом микроорганизмы высевались в ассоциации. Из клинически значимых патогенов лидировали золотистый стафилококк (18,9%) и синегнойная палочка (16,6%) со значительным преобладанием немуконидных форм. За период 2011–2016 гг. произошло снижение количества чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ко всем используемым антибиотикам, из них значимое снижение отмечено к амикацину (32,7%) и ципрофлоксацину (48,6%). У детей, инфицированных синегнойной палочкой, отмечались более выраженные отклонения в показателях функции внешнего дыхания по данным компьютерной бронхофонографии, спирометрии и чаще встречались изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, чем у больных, свободных от синегнойной инфекции. Смена ингаляционных форм тобрамицина у некоторых больных не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, не увеличила потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии и не повлияла на степень микробной колонизации мокроты. **Заключение.** В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Замена одного ингаляционного тобрамицина на другой не вызвала ухудшения клинического и функционального состояния у 4 проанализированных пациентов и не изменила их микробиологический статус.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, синегнойная инфекция, чувствительность к антибиотикам, ингаляционный тобрамицин.

(Для цитирования: Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киршина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И. Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 121–128. doi: 10.15690/pf.v15i2.1868)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и характеризующееся системным поражением экзокринных желез [1]. Прогноз при муковисцидозе во многом зависит от тяжести поражения органов дыхания. Темпы падения легочной функции во многом определяются течением инфекционного процесса. Одним из наиболее клинически значимых микро-

организмов является *P. aeruginosa*, выявляемая примерно у 19% пациентов до 1 года жизни, у 27% — в 2–5, у 12,2% — в 5–7, у 80% — в возрасте 25–34 лет [2–5].

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, роль которых в хроническом бронхолегочном процессе активно изучается. Клинически важной особенностью этих микроорганизмов является высокая частота резистентности к различным классам антимикробных препаратов, связанная с многочисленными

факторами вирулентности [2, 4, 6–8]. Высеv синегнойной палочки ухудшает функцию легких и повышает риск госпитализаций [5].

Комбинированная длительная высокодозная антибиотикотерапия позволяет отсрочить развитие хронической синегнойной инфекции и увеличить продолжительность жизни больных [2]. Однако у отдельных пациентов остро стоит проблема приобретенной резистентности микроорганизмов к антибиотикам [6, 9].

Использование новых антибактериальных средств с ингаляционным путем введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и уменьшить микробную колонизацию синегнойной палочкой, что приводит к стабилизации функции легких. Вместе с тем снижаются риск госпитализаций, потребность в парентеральной антибактериальной терапии и, следовательно, общая стоимость лечения, уменьшается риск развития побочных эффектов, повышается качество жизни больных муковисцидозом [5].

**Цель работы** — изучить клинико-микробиологические особенности поражения органов дыхания и оценить эффективность элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей на примере регионального центра муковисцидоза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное обсервационное описательное исследование.

## Критерии соответствия

### Критерии включения:

- установленный диагноз муковисцидоза;
- наблюдение в Омском центре муковисцидоза в период 2011–2016 гг.

### Критерии невключения:

- отсутствие данных о проведении микробиологического исследования мокроты в период 2011–2016 гг.

## Условия проведения

Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт (форма № 003/у) пациентов с легочно-кишечной формой муковисцидоза, состоявших на учете в центре муковисцидоза Областной детской клинической больницы города Омска в период 2011–2016 гг. Учитывались результаты бактериальных посевов мокроты и клиническое состояние больных, а также характер получаемой антибактериальной терапии.

## Исходы исследования

### Основной исход исследования

1. Определение состава микрофлоры дыхательных путей и динамики чувствительности ведущих патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у детей Омского центра муковисцидоза за период 2011–2016 гг.
2. Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от микробного пейзажа дыхательных путей.

Elena B. Pavlinova<sup>1</sup>, Aleksandra G. Mingairova<sup>1</sup>, Tat'yana I. Safonova<sup>2</sup>, Irina A. Kirshina<sup>1</sup>, Zul'fiya A. Zakirova<sup>2</sup>, Tat'yana Yu. Korneeva<sup>2</sup>, Anna A. Shevlyakova<sup>2</sup>, Tat'yana Ya. Lapunova<sup>2</sup>, Ol'ga P. Arkhipova<sup>2</sup>, Natal'ya Yu. Vlasenko<sup>1</sup>, Natal'ya A. Polyanskaya<sup>1</sup>, Ol'ga A. Savchenko<sup>1</sup>, Veniamin I. Demchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University, Ministry of Public Health, Russian Federation, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Omsk Regional Pediatric Hospital, Omsk, Russian Federation

## Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series)

*A growth of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa from patients with cystic fibrosis decreases a lung function significantly, which requires searching new, up-to-date antibiotics. Goal.* An investigation of clinical and microbiological features of respiratory lesion and an assessment of elimination therapy at chronic *P. aeruginosa* infection in children on the example of the Regional Cystic Fibrosis Center. **Materials and methods.** A retrospective analysis of case histories of children at the Omsk Cystic Fibrosis Center ( $n=48$ ) was performed, with evaluation of clinical and functional parameters depending on age and microbiological status of respiratory airways. The comparative evaluation of two drugs inhaled tobramycin Bramitob and Tobramycin-Gobbi efficiency was performed. **Results.** An association of microorganisms was identified from the majority of bacterial cultures of cystic fibrosis patients' sputum (66.7%). *Staphylococcus aureus* (18.9%) and *P. aeruginosa* (16.6%) with the significant prevalence of non-mucoid forms were in the lead at the group of clinically relevant pathogens. From 2011 to 2016 amount of *P. aeruginosa* strains, which were sensitive to the all usable antibiotics, decreased, an especially significant decline of sensitivity was registered to amikacin (32.7%) and ciprofloxacin (48.6%). Children infected with *P. aeruginosa* had a lot more deviations of lung function measured by the computed bronchophonography and spirometry, they more often had changes in chest computed tomography than patients free of *P. aeruginosa* infection. Change from inhaled tobramycin Bramitob into inhaled tobramycin Tobramycin-Gobbi in the patients' treatment didn't lead to the elevation of respiratory syndrome exacerbation rates, didn't increase requirement in the intravenous antibacterial treatment and didn't influence to the rank of microbial colonization of sputum. **Conclusion.** In length of time, the increase of *P. aeruginosa* resistance to antipseudomonal antibiotics is observed, which makes reasonable the introduction high-concentrated forms of antibiotics. The replacement of inhaled tobramycin from Bramitob to Tobramycin-Gobbi didn't cause the impairment of patients' clinical and functional condition and didn't change the microbiological status.

**Key words:** cystic fibrosis, *P. aeruginosa* infection, sensitivity to antibiotics, inhaled tobramycin.

**(Forcitation:** Elena B. Pavlinova, Aleksandra G. Mingairova, Tat'yanal. Safonova, Irina A. Kirshina, Zul'fiya A. Zakirova, Tat'yana Yu. Korneeva, Anna A. Shevlyakova, Tat'yana Ya. Lapunova, Ol'ga P. Arkhipova, Natal'ya Yu. Vlasenko, Natal'ya A. Polyanskaya, Ol'ga A. Savchenko, Veniamin I. Demchenko. Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 121–128. doi: 10.15690/pf.v15i2.1868)

3. Оценка влияния ингаляционной антибактериальной терапии на клинический и микробиологический статус больных муковисцидозом.

#### Анализ в подгруппах

С учетом существенного изменения характера микрофлоры респираторного тракта у больных муковисцидозом с возрастом, прогрессивного течения заболевания, с одной стороны, и способности ребенка к проведению спирометрии, с другой, были сформированы две клинические группы. В 1-ю группу были включены дети младше 6 лет, во 2-ю группу — пациенты в возрасте 6 лет и старше. Особенности течения заболевания в каждой группе анализировались отдельно.

#### Методы регистрации исходов

**Исследование мокроты.** Микробиологическое исследование мокроты осуществлялось на базе бактериологической лаборатории Областной детской клинической больницы г. Омска. Мокрота в объеме не менее 1 мл собиралась до начала антибактериальной терапии. Предварительно по возможности ребенку проводился туалет полости рта, затем пациент старался глубоко откашляться для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей. У детей раннего возраста кашлевой рефлекс вызывался раздражением корня языка стерильным шпателем. Сбор мокроты производился в стерильные контейнеры, которые доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 30 мин — 1 ч с момента получения биоматериала.

Идентификацию выделенных микроорганизмов и чувствительность к антибиотикам проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств с помощью анализатора MicroScan AutoScan-4 (Beckman Coulter, США) под контролем врача-бактериолога.

**Определение микробиологического статуса больного.** Оценка клинического значения микробиоты легких при муковисцидозе проводилась на основании результатов мониторинга микробиологического статуса больных в течение 12 мес, предшествующих проведению исследования. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* регистрировалась при идентификации этого микроорганизма более чем в 50% посевов мокроты, в противном случае течение инфекционного процесса расценивалось как интермиттирующее. Если у больного, имевшего в анамнезе факт колонизации дыхательных путей *P. aeruginosa*, за последний год не было зафиксировано ни одного случая обнаружения патогена в мокроте, то он считался свободным от синегнойной инфекции. Также в отдельную группу были выделены дети, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*.

**Клиническая характеристика больных.** Клиническое состояние детей с муковисцидозом оценивалось по данным шкалы Швахмана–Брасфильда, помимо этого всем пациентам проводилась эхокардиография с измерением уровня давления в легочной артерии.

**Исследование функционального состояния органов дыхания.** Всем больным проводилась компьютерная бронхофонография с определением акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД<sub>2</sub>), измеряемого в мкДж. Значения АРД<sub>2</sub> более 0,2 мкДж свидетельствовали о наличии бронхиальной обструкции. Детям в возрасте старше 6 лет назначали спирометрию, где оценивались величины жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1 сек (в процентах от должностных величин).

Вентиляционные нарушения регистрировались при снижении данных параметров ниже 80%.

**Рентгенологическая диагностика.** Визуальная диагностика структурных изменений бронхов и легочной паренхимы осуществлялась посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Данное исследование проводилось всем детям с муковисцидозом старше 5 лет и по показаниям пациентам более младшего возраста.

#### Этическая экспертиза

Информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании получено.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 6.0, анализ многопольных таблиц осуществлялся с использованием компьютерной программы свободного доступа DoctorStat 1.9.

Для оценки качественных признаков применялся точный критерий Фишера. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку осуществлялось по критерию Краскела–Уоллиса, двух зависимых групп — по критерию Вилкоксона; результаты представлялись в виде  $Me [QL; QU]$ , где  $Me$  — медиана,  $QL$  — нижний квартиль,  $QU$  — верхний квартиль.

Критический уровень значимости ( $p$ ) в данном исследовании принимался равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Участники исследования

В исследование были включены результаты обследования 48 детей со смешанной формой муковисцидоза, из них 23 (47,9%) мальчика и 25 (52,1%) девочек в возрасте от 1 мес до 18 лет. Детей старше 6 лет было 25, младше 6 — 23.

##### Основные результаты исследования

За последние 6 лет из 1040 посевов мокроты у больных муковисцидозом было выделено 2670 бактериальных изолятов, из них 889 (33,3%) были представлены монокультурой, остальные микроорганизмы (1781; 66,7%) высевались в ассоциации. Состав микрофлоры дыхательных путей у больных муковисцидозом представлен в табл. 1.

Структура неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, имеющих наибольшее клиническое значение у больных муковисцидозом, представлена на рис. 1.

В течение последних лет у больных муковисцидозом одним из ведущих патогенов была *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая природную и в особенности приобретенную полирезистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам, мы провели анализ динамики чувствительности данного патогена к основным антисинегнойным антибиотикам у детей Омского центра муковисцидоза. За 6 лет произошло значимое снижение количества чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к амикацину (на 32,7 %) и ципрофлоксацину (на 48,6%) (рис. 2).

Проведен анализ клинических и функциональных показателей пациентов различного возраста с муковисцидозом. У детей младше 6 лет, по данным за 2016 г., хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* была выявлена в 2/23 (8,7%) случаях, интермиттирующий высеv — в 7/23 (30,4%). Чуть больше 1/3 пациен-

**Таблица 1.** Состав микрофлоры дыхательных путей у детей Омского центра муковисцидоза

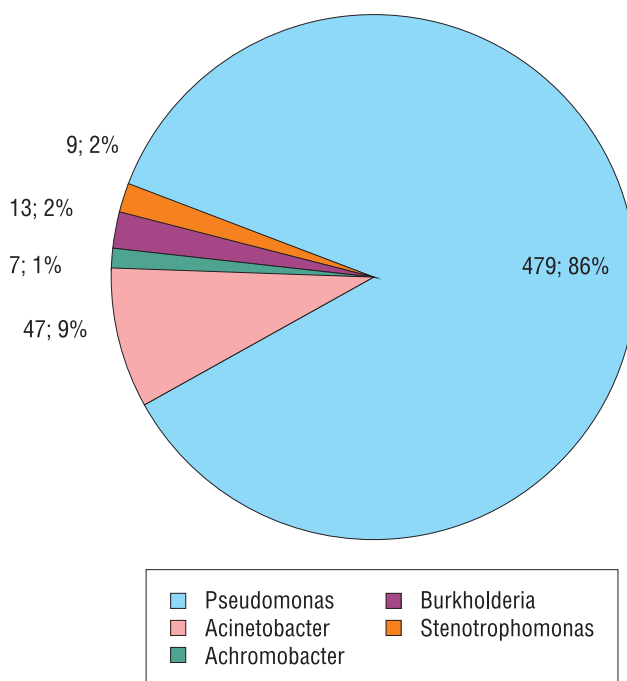
**Table 1.** Lung microbiota in children of the Omsk cystic fibrosis center

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	
	абс. (n=2670)	%
Род <i>Pseudomonas</i> , всего, в том числе:	479	17,94
<i>P. aeruginosa</i> , всего, в том числе:	444	16,63
• немуккоидная форма	410	15,36
• мукоидная форма	34	1,27
<i>P. fluorescens</i>	9	0,34
<i>P. stutzeri</i>	1	0,04
<i>P. alcaligenes</i>	1	0,04
<i>P. species</i>	24	0,90
Род <i>Staphylococcus</i> , всего, в том числе:	575	21,53
<i>S. aureus</i>	504	18,88
<i>S. epidermidis</i>	71	2,66
Род <i>Acinetobacter</i> , всего, в том числе:	47	1,76
<i>A. lwoffii</i>	36	1,35
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0,07
<i>A. baumannii</i>	2	0,07
<i>A. anitratus</i>	1	0,04
<i>A. species</i>	6	0,22
Род <i>Achromobacter</i> , всего, в том числе:	7	0,26
<i>A. xylosoxidans</i>	7	0,26
Род <i>Burkholderia</i> , всего, в том числе:	13	0,49
<i>B. ceparacia</i>	13	0,49
Род <i>Stenotrophomonas</i> , всего, в том числе:	9	0,34
<i>S. maltophilia</i>	9	0,34
Род <i>Streptococcus</i> , всего, в том числе:	564	21,12
<i>S. pyogenes</i>	47	1,76
<i>S. milleri</i>	78	2,92
<i>S. viridans</i>	283	10,60
<i>S. mitis</i>	141	5,28
<i>S. salivarius</i>	14	0,52
<i>S. sanguinis</i>	1	0,04
Род <i>Citrobacter</i> , всего, в том числе:	44	1,65
<i>C. frendii complex</i>	44	1,65
Род <i>Escherichia</i> , всего, в том числе:	141	5,28
<i>E. coli</i>	141	5,28
Род <i>Klebsiella</i> , всего, в том числе:	110	4,12
<i>K. pneumoniae</i>	90	3,37
<i>K. oxytoca</i>	20	0,75
Род <i>Enterobacter</i> , всего, в том числе:	70	2,62
<i>E. cloacae</i>	55	2,06
<i>E. spp.</i>	10	0,37

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	
	абс. (n=2670)	%
<i>E. aerogenes</i>	5	0,19
Род <i>Enterococcus</i> , всего, в том числе:	24	0,90
<i>E. faecalis</i>	8	0,30
<i>E. faecium</i>	16	0,60
Род <i>Proteii</i> , всего, в том числе:	13	0,49
<i>P. vulgaris</i>	1	0,04
<i>P. mirabilis</i>	10	0,37
<i>Providencia rustigianii</i>	2	0,07
Род <i>Serratia</i> , всего, в том числе:	20	0,75
<i>S. marcescens</i>	16	0,60
<i>S. liquefaciens</i>	4	0,15
Род <i>Chryseobacterium</i> , всего, в том числе:	5	0,19
<i>C. indologenes</i>	5	0,19
Род <i>Candida</i> , всего, в том числе:	520	19,47
<i>C. albicans</i>	467	17,49
<i>C. glabrata</i>	18	0,67
<i>C. krusei</i>	24	0,90
<i>C. parapsilosis</i>	9	0,34
<i>C. tropicalis</i>	2	0,07
Плесневые грибки	29	1,09

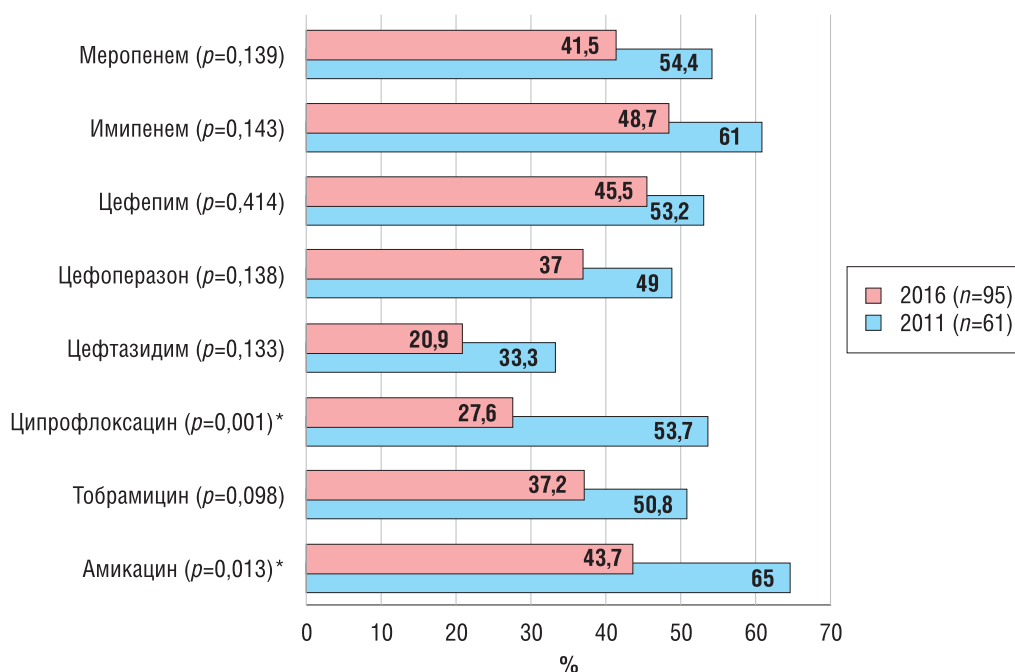
**Рис. 1.** Частота встречаемости неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов у детей с муковисцидозом (абс.; %)

**Fig. 1.** The frequency of occurrence of non-fermented gram-negative bacteria in children with cystic fibrosis (total, %)



**Рис. 2.** Чувствительность штаммов синегнойной палочки к антибиотикам за период 2011–2016 гг.

**Fig. 2.** The sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* strains to antibiotics from 2011 to 2016



Примечание. \* —  $p < 0,05$ , различия между группами значимы (точный критерий Фишера).

Note. \* —  $p < 0,05$ , differences between groups were significant (Fisher's test).

тов (8/23; 34,8%) имели статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, а практически каждый четвертый ребенок (6/23; 26,1%) никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Установлено негативное влияние хронической синегнойной инфекции на клиничко-функциональное состояние органов дыхания у детей раннего и дошкольного возраста. Несмотря на то, что клинический статус больных был сопоставим, при оценке состояния функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии отмечено, максимальное повышение  $APD_2$  до 0,327 [0,323; 0,331] мкДж было зарегистрировано у детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,025$ ). У этих больных уровень среднего давления в системе легочной артерии был значимо выше, чем у не инфицированных *P. aeruginosa* лиц и достигал 40,0 мм.рт.ст (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,034$ ), что косвенно подтверждало более тяжелое течение респираторного синдрома при хронической синегнойной инфекции.

МСКТ органов грудной клетки была выполнена 17 пациентам в возрасте младше 6 лет. Косвенные признаки бронхолита и явления мукостаза регистрировались у обоих больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и практически не наблюдались у детей с иным микробиологическим статусом.

С возрастом ожидаемо отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. Среди пациентов 2-й группы хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12/25 (48%) человек, существенно реже отмечался интермиттирующий высев патогена (5/25; 20%). Статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7/25 (28%) детей, и всего 1/25 (4%) ребенок никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Как и у пациентов дошкольного возраста, во 2-й группе отмечено отрицательное влияние хронической инфекции *P. aeruginosa* на состояние органов дыхания. Больные муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией

имели значимо меньший балл по шкале Швахмана–Брасфильда, особенно в сравнении с детьми с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa* (табл. 2). Худшие показатели легочной функции были получены у детей с хроническим высевом *P. aeruginosa*. Так, по данным спирометрии у них наблюдались значимо более низкие значения объема форсированного выдоха за 1 сек, особенно в сравнении с пациентами, имевшими интермиттирующую синегнойную инфекцию, однако результаты компьютерной бронхофонографии больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией не имели значимых отличий от остальных групп.

Поражение органов дыхания при хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных школьного возраста характеризовалось наличием выраженных рентгенологических изменений. На МСКТ-снимках у данной категории пациентов значимо чаще обнаруживались бронхоэктазы, признаки эмфиземы и мукостаза (табл. 3).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 4 больных муковисцидозом (из них 3 девочки и 1 мальчик в возрасте 10 [9,0; 13,5] лет), получавших лечение препаратом Тобрамицин-Гобби (далее Препарат 1) во II–III квартале 2017 г. (3 курса ингаляционной терапии). Выполнено сопоставление клинических и функциональных параметров пациентов на фоне терапии данным препаратом в сравнении с 3-курсовым циклом лечения препаратом Брамитоб (далее Препарат 2), который эти пациенты получили в 2016 – I квартале 2017 г. Исследование показало, что клиническое состояние пациентов на фоне терапии любым из этих препаратов было сопоставимым. К моменту завершения всех курсов лечения дети не имели значимых отличий в величине балла по шкале Швахмана–Брасфильда. Смена антибактериальной терапии не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, в том числе с эпизодами кислородозависимости, и не увеличила потребности в назначении внутривенной антибактериальной терапии (табл. 4).

**Таблица 2.** Клинико-функциональная характеристика больных муковисцидозом в возрасте старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

**Table 2.** Clinical and functional parameters of cystic fibrosis patients older the age of 6 depending on the microbiological status, Me [QL; QU]

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			p (критерий Краскела–Уоллиса)
	Хроническая инфекция n=12	Интермиттирующий высев n=5	Статус «свободные» n=7	
Возраст, лет	12,5 [8,9; 14,8]	9,4 [8,3; 11,6]	12,8 [8,2; 15,3]	0,672
Балл по шкале Швахмана–Брасфильда	45,0 [37,5; 55,0]*	65,0 [55,0; 80,0]*	55,0 [45,0; 65,0]	0,022
Давление в легочной артерии, мм. рт.ст.	26,0 [20,0; 28,5]	22,0 [18,0; 24,0]	29,0 [22,0; 32,0]	0,395
АРД <sub>2</sub> , мкДж	0,268 [0,169; 0,303]	0,066 [0,047; 0,089]	0,119 [0,016; 0,292]	0,090
ЖЕЛ, %	63,5 [58,0; 81,5]	84,0 [74,0; 87,0]	87,0 [73,0; 103,0]	0,129
ОФВ <sub>1</sub> , %	57,5 [45,0; 71,5]*	88,0 [80,0; 96,0]*	78,0 [64,0; 95,0]	0,016

Примечание. \* —  $p < 0,05$ . АРД<sub>2</sub> — акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Note. \* —  $p < 0,05$ . ARD<sub>2</sub> — acoustic component of the work of breathing in the high-frequency range, ZhEL — vital capacity, OFV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second.

**Таблица 3.** Изменения по данным МСКТ органов грудной клетки у детей с муковисцидозом в возрасте старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс.

**Table 3.** Changes in chest computed tomography in cystic fibrosis children older the age of 6 depending on the microbiological status, total

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			p (точный критерий Фишера)
	Хроническая инфекция n=12	Интермиттирующий высев n=5	Статус «свободные» n=7	
Эмфизема	9*	1	1*	0,024
Бронхоэктазы	12*	2*	4*	0,011
Признаки мукостаза	9*	0*	1	0,003
Бронхиолит	9	1	2	0,071
Фиброателектазы	3	0	1	0,783

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , различия между группами значимы. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Note. \* —  $p < 0,05$ , differences between groups were significant. MSCT — a multi-slice helical computed tomography scan.

**Таблица 4.** Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от проводимой антибактериальной терапии, Me [QL; QU]

**Table 4.** Clinical and functional features of cystic fibrosis depending on the assigned antibacterial therapy, Me [QL; QU]

Показатель	Ингаляционный тобрамицин	
	Препарат 2 n=4	Препарат 1 n=4
Балл по шкале Швахмана–Брасфильда	57,5 [42,5; 67,5]	57,5 [42,5; 70,0]
Количество обострений, абс. в т.ч. с кислородозависимостью, абс.	1,5 [0,0; 3,0] 0,0 [0,0; 1,5]	1,0 [0,0; 2,5] 0,5 [0,0; 1,0]
Назначение внутривенной антибактериальной терапии, абс.	2,0 [0,5; 3,0]	1,5 [0,5; 2,5]
ЖЕЛ, %	68,0 [46,5; 88,5]	68,0 [50,0; 81,0]
ОФВ <sub>1</sub> , %	61,5 [41,5; 86,5]	62,0 [42,5; 80,0]

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Note. ZhEL — vital capacity, OFV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second.

Отрицательной динамики функции внешнего дыхания на фоне терапии Препаратом 1 не установлено. Учитывая малые размеры выборки, необходимо дальнейшее изучение влияния данного препарата на функцию внешнего дыхания у детей с муковисцидозом.

В процессе наблюдения значимой динамики микробиологического статуса больных на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии не зарегистрировано (точный критерий Фишера,  $p=1,000$ ). При терапии Препаратом 1, как и в случае с Препаратом 2, у 3 из 4 пациентов высеv *P. aeruginosa* носил хронический характер, и только у 1 ребенка в процессе наблюдения была отмечена трансформация статуса больного, свободного от синегнойной инфекции, в интермиттирующий высеv *P. aeruginosa*. Степень колонизации дыхательных путей синегнойной палочкой была сопоставимой и составила 4,0 [1,5; 6,0] и 5,5 [2,0; 7,0] соответственно по завершении 3 курсов лечения (критерий Вилкоксона,  $p=0,686$ ).

Отмечена хорошая переносимость терапии Препаратом 1, побочных эффектов и нежелательных реакций не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Микробный пейзаж больных муковисцидозом отличался большим разнообразием: наряду с доминированием характерных для данного заболевания патогенов практически в каждом пятом исследовании отмечался рост условно-патогенных бактерий, колонизирующих полость рта. Вероятно, это было связано с возрастными особенностями сбора мокроты у детей и большой вероятностью контаминации исследуемого материала флорой верхних дыхательных путей, а также с предметов окружающей обстановки. Учитывая это, мы выделили наиболее клинически значимые микроорганизмы, которым принадлежит основная роль в прогрессировании бронхолегочного процесса у этой категории больных [2, 4, 6]. Среди них лидировали золотистый стафилококк (504 бактериальных изолята; 18,9%) и синегнойная палочка (444 бактериальных изолята; 16,6%) со значительным преобладанием немуккоидных форм, остальные бактериальные штаммы встречались значительно реже. Как следствие антибактериальной терапии в ассоциации микроорганизмов при смешанной легочной инфекции часто присутствовали грибки рода *Candida* (520 штаммов; 19,5%). В 29 (1,09%) исследованиях мокроты обнаруживались плесневые грибки (без идентификации лабораторией родовой принадлежности). В ряде случаев они были выделены от больных с нестабильным течением легочного синдрома. Таким образом, основной спектр возбудителей хронической инфекции легких на протяжении 6 лет оставался типичным для муковисцидоза, с характерным увеличением частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов у больных старшего возраста.

Действие токсинов и ферментов *P. aeruginosa* на легочные структуры в условиях хронической колонизации способствовало деструкции мышечного и фиброзно-хрящевых слоев стенок бронхов [1], что клинически реализовывалось значимо более частым развитием бронхоэктазов у данной категории больных. Активация на фоне бактериального инфицирования воспалительного процесса приводила к образованию большого количества внеклеточной ДНК, что усугубляло имеющиеся вследствие генетического дефекта явля-

ния мукостаза [10]. По данным нашего исследования, мукоидные пробки были весьма типичной находкой на МСКТ легких больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Следствием описанных выше процессов было развитие obstructивных нарушений вентиляции, в том числе у пациентов младшего возраста. Так, величина  $APD_2$  у детей, постоянно выделяющих синегнойную палочку, была практически в 1,5 раза выше, чем у больных с иным микробиологическим статусом, и отражала наличие obstructии мелких дыхательных путей. Необходимо дальнейшее изучение диагностических возможностей компьютерной бронхофонографии у детей с муковисцидозом, учитывая ограниченное количество методов, позволяющих оценить функцию внешнего дыхания у детей раннего возраста. Требуется разработка алгоритма, позволяющего минимизировать случаи ложноотрицательной интерпретации результатов исследования.

За прошедшие 6 лет отмечено нарастание приобретенной устойчивости синегнойной палочки ко всем антибиотикам, в особенности к ципрофлоксацину и амикацину. Вероятно, это связано с частым назначением данных антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах. К сожалению, улучшение контроля над инфекционным процессом только за счет повышения дозы назначаемых системно антибиотиков было невозможным вследствие того, что максимальная концентрация действующего вещества создавалась в сыворотке крови, а не в очаге инфекции, что обуславливало больший риск возникновения побочных действий [2]. Одним из путей решения данной проблемы стало использование ингаляционных форм антибиотиков, способных создать высокие концентрации лекарственного вещества непосредственно в дыхательных путях, что позволило контролировать течение бронхолегочного процесса у больных.

### Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой объем выборки больных, обусловленный малым количеством случаев муковисцидоза среди населения Омской области.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди респираторных патогенов у больных муковисцидозом Омского центра на протяжении 6 лет преобладают *Staphylococcus aureus* и немуккоидная форма *P. aeruginosa*. Течение хронической синегнойной инфекции у детей независимо от возраста ассоциировано с формированием obstructивных нарушений вентиляции и явлений мукостаза, а у больных старше 6 лет — с большей частотой развития бронхоэктазов и эмфиземы легких.

В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что требует индивидуального подхода к назначению антибактериальной терапии, а также делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков.

Использование ингаляционного Препарата Тобрамицина Гобби у наблюдаемых нами 4-х пациентов не привело к ухудшению клинического состояния и функциональных параметров пациентов, однако небольшое количество наблюдений делает обоснованным дальнейшее изучение эффективности данного препарата.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья издается при поддержке компании «Генфа».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Павлинова Елена Борисовна**

<https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>

**Мингаирова Александра Геннадьевна**

<https://orcid.org/0000-0001-9859-1141>

**Киршина Ирина Алексеевна**

<https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>

**Власенко Наталья Юрьевна**

<https://orcid.org/0000-0001-5669-1718>

**Полянская Наталья Александровна**

<https://orcid.org/0000-0002-8555-8761>

**Савченко Ольга Анатольевна**

<https://orcid.org/0000-0003-2035-5653>

**Демченко Вениамин Иванович**

<https://orcid.org/0000-0002-0132-2007>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе. В кн.: *Орфанные заболевания легких у детей* / Под ред. Розиновой Н.Н., Мизерницкого Ю.Л. — М.: Медпрактика-М; 2015. — С. 124–146. [Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Kondrat'eva EI. *Porazhenie bronho-legochnoi sistemy pri mukovistsidoze*. In: *Orfannye zabolevaniya legkikh u detei*. Ed by Rozinova N.N., Mizernitskii Yu.L. Moscow: Medpraktika-M. 2015. pp. 124–146. (In Russ).]
2. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. — М.; 2016. [Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya. *Natsional'nyi konsensus*. Moscow; 2016. (In Russ).]
3. Горина Ю.В., Симонова О.И. Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — №3 — С. 38–45. [Gorinova YuV, Simonova OI. Modern opportunities for controlling pseudomonas infection under cystic fibrosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(3):38–45. (In Russ).]
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Эпидемиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. В кн.: *Муковисцидоз* / Под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. — М.: Медпрактика-М; 2014. — С. 108–116. [Shaginyan IA, Chernukha MYu. *Epidemiologiya khronicheskoi infektsii legkikh u bol'nykh mukovistsidozom*. In: *Cystic fibrosis (Mucoviscidosis)*. Ed by Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Moscow: Medpraktika-M; 2014. pp. 108–116. (In Russ).]
5. Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза. В фокусе — ингаляционные антибиотики // *Медицинский совет*. — 2013. — №11 — С. 62–69. [Kapranov NI. *Pharmacotherapy of cystic fibrosis: inhaled antibiotics*. *Meditsinskii sovet*. 2013;(11):62–69. (In Russ).]
6. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т.95. — №4 — С. 187–197. [Kondrat'eva EI, Loshkova EV, Chernukha MYu, Shaginyan IA. Pseudomonas infection in childhood: current state of the problem. *Pediatriia*. 2016;95(4):187–197. (In Russ).]
7. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., и др. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2015. — Т.17. — №3 — С. 170–186. [Lazareva AV, Tchebotar' IV, Kryzhanovskaya OA, et al. P. aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2015;17(3):170–186. (In Russ).]
8. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., и др. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №9–10 — С. 39–50. [Chebotar' IV, Lazareva AV, Masalov YK, et al. Acinetobacter: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):39–50. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1130.
9. Павлинова Е.Б., Брейль А.П., Сафонова Т.И., Юровский С.Г. Клиническая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №5 — С. 6–8. [Pavlinova EB, Breil' AP, Safonova TI, Yurovsky SG. Clinical and pharmacoeconomical efficiency of cefoperazone + sulbactam in children, suffering from cystic fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(5):6–8. (In Russ).]
10. Тарасова О.В. Вентиляционная функция легких у детей, больных муковисцидозом, на современном этапе: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 108 с. [Tarasova OV. *Ventilyatsionnaya funktsiya legkikh u detei, bol'nykh mukovistsidozom, na sovremennom etape*. [dissertation] Moscow; 2014. 108 p. (In Russ).]