

С.В. ПОЛИКАРПОВА<sup>1</sup>, к.м.н., Е.И. КОНДРАТЬЕВА<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, Л.А. ШАБАЛОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Н.В. ПИВКИНА<sup>1</sup>, С.В. ЖИЛИНА<sup>1</sup>, А.Ю. ВОРОНКОВА<sup>2</sup>, В.Д. ШЕРМАН<sup>2</sup>, к.м.н., В.С. НИКОНОВА<sup>2</sup>, Н.И. КАПРАНОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, Н.Ю. КАШИРСКАЯ<sup>2</sup>, С.Ю. СЕМЬКИН<sup>3</sup>, Е.Л. АМЕЛИНА<sup>4</sup>, С.А. КРАСОВСКИЙ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр, Москва

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

# МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

## В 15-ЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ (2000–2015 гг.)

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом (МВ) – ведущий фактор, определяющий тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. Цель исследования – изучение ведущей микрофлоры дыхательных путей при МВ и динамики активности антибактериальных препаратов (АБП) за 2000–2015 гг. для оптимизации рекомендаций по антибактериальной терапии. Проанализированы результаты исследования бронхиального секрета больных с МВ с 2000 по 2015 г. Исследовано 9 774 образца, выделено 16 703 штамма микроорганизмов. В 2000–2015 гг. ведущим грамотрицательным патогеном являлась *P. aeruginosa* (плоский и мукоидный морфологические типы). Типичные штаммы *P. aeruginosa* высевали чаще, чем мукоидные морфотипы. В 2000–2015 гг. высеваемость *P. aeruginosa* снизилась с 41,2 до 20,0% ( $p < 0,001$ ). Отмечается увеличение доли *B. cepacia complex* с 1,1 до 7,3%, с подъемом до 11,3% в 2008–2011 гг., а также прирост доли *A. xylosoxidans* с 2,9 до 4,9% ( $p < 0,001$ ). За период наблюдений увеличилось видовое разнообразие изолируемых микроорганизмов.

Активными антисинегнойными АБП остаются колистин (активен в отношении 100% штаммов), карбапенемы (имипенем активен в отношении 70,3–72,2% штаммов, меропенем – в отношении 75,8 и 78,9%). Активность пиперациллин/тазобактама соответствует таковой у карбапенемов. Цефепим уступает по активности цефтазидиму. Активными остаются препараты группы фторхинолонов и тобрамицинов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, микрофлора, антибиотики, резистентность, *P. aeruginosa*, морфотипы.

S.V. POLIKARPOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, E.I. KONDRATYEVA<sup>2</sup>, MD, Prof., L.A. SHABALOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, N.V. PIVKINA<sup>1</sup>, S.V. ZHILINA<sup>1</sup>, A.Y. VORONKOVA<sup>2</sup>, V.D. SHERMAN<sup>2</sup>, PhD in medicine, V.S. NIKONOVA<sup>2</sup>, N.I. KAPRANOV<sup>2</sup>, MD, Prof., N.Y. KASHIRSKAYA<sup>2</sup>, S.Y. Semykin<sup>3</sup>, E.L. AMELINA<sup>4</sup>, S.A. KRASOVSKY<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital №15 named after O.M. Filatov, Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup> Research Centre of Medical Genetics, Moscow

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital MoH RF, Moscow

<sup>4</sup> Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

## MICROFLORA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS BASED ON A 15-YEAR FOLLOW-UP (2000–2015 YEARS)

Chronic lower respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis (CF) is the major factor determining the severity of the clinical course and prognosis of the disease. The purpose of the study was to investigate the prevailing respiratory microflora in patients with CF and changes in the activity of antibacterial medicines (ABM) during the period 2000–2015 in order to optimize guidelines for antibiotic therapy. Bronchial secretion was evaluated in CF patients from 2000 till 2015. 9774 samples were studied, 16.703 microbial strains were obtained. In 2000–2015, *P. aeruginosa* (smooth and mucoid morphological types) was the most widespread gram-negative strain. Typical strains of *P. aeruginosa* were isolated more often than mucoid morphotypes. In 2000–2015, isolation rates for *P. aeruginosa* decreased from 41.2 to 20.0% ( $p < 0.001$ ). The proportion of *B. cepacia complex* increased from 1.1 to 7.3%, up to 11.3% in 2008–2011, and a rise in the proportion *A. xylosoxidans* was registered from 2.9 to 4.9% ( $p < 0.001$ ). During the follow-up period, the diversity of isolated species has grown.

ABM such as colistin (active against 100% of strains), carbapenems (imipenem is active against 70.3–72.2% of strains, and meropenem against 75.8 and 78.9%) remain active against *P. aeruginosa*. The effect of piperacillin/tazobactam is similar to that of carbapenems. Cefepime is less effective than ceftazidime. Fluoroquinolones and tobramycin also remain active.

**Keywords:** cystic fibrosis, microflora, antibiotics, resistance, *P. aeruginosa*, morphotypes.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различ-

ных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae* [1]. Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [2, 3]. В последние годы было конста-

тировано, что среди возбудителей хронической инфекции легких у больных МВ значимое место занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [4.] Среди НГОБ наибольшее клиническое значение принадлежит *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*

Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет существенное значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками с целью элиминации бактериальных патогенов, организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики осложнений со стороны легких у конкретного больного и распространения патогенных микроорганизмов среди больных МВ [1].

Применение внутривенной и ингаляционной терапии значительно повысило качество и продолжительность жизни больных в мире и в стране [5, 6]. В РФ с 1998 г. в качестве антибактериального препарата для лечения обострений бронхолегочного процесса и плановых анти-синежной курсов у больных МВ начал применяться цефалоспориин III поколения – цефтазидим, а с 2003 г. цефепим – цефалоспориин IV поколения и меропенем, относящийся к группе карбапенемов [6]. С 2003 г. для терапии и профилактики обострений начали использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин).

Известно, что при аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности [7]. Одним из наиболее эффективных ингаляционных антибактериальных препаратов, применяемых при разных формах инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, является колистиметат натрия (Колистин). В России Колистин («Кселлия Фармасьютикалс АпС», Дания) (ингаляционный колистиметат натрия) для лечения больных МВ начал применяться периодически с 2002 г., на постоянной основе – с 2009 г. В 2003–2004 гг. сотрудники научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ участвовали в проведении клинического исследования эффективности и безопасности ингаляционного тобрамицина (Брамитоба, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Италия), а в 2008 г. в сравнительном исследовании клинической эффективности ингаляционных тобрамицинов: Тоби («Новартис Фарма АГ», Швейцария) и Брамитоба. В 2009 г. стартовало исследование по эффективности и безопасности применения при муковисцидозе Тоби Подхалера («Новартис Фарма АГ», Швейцария). С 2009 г. пациенты московского региона начали получать лекарственные антибактериальные препараты для ингаляций на постоянной основе (Тоби, Брамитоб, Колистин, Тоби-Подхалер). В настоящее время возможно применение нескольких схем ведения пациентов при синежной колонизации: с применением ингаляционных

антибиотиков (тобрамицинов или колистиметата натрия) в сочетании с оральным ципрофлоксацином [7].

Значимым признаком для *P. aeruginosa*, как и для остальных НГОБ, является природная устойчивость ко многим антибиотикам. Это обусловлено тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва, а среди почвенных микроорганизмов известно достаточное число штаммов-продуцентов антибиотиков. Также НГОБ имеют очень пластичный геном, содержащий значительное многообразие различных внехромосомных элементов (плазмид, бактериофагов), способных нести детерминанты множественной лекарственной устойчивости [1]. Особенности клиники МВ и частые курсы антибактериальной терапии способствуют формированию антибактериальной резистентности микрофлоры дыхательного тракта и диктуют необходимость ее мониторинга.

Цель исследования: изучить ведущую микрофлору дыхательных путей у больных МВ и динамику активности антибактериальных препаратов за 2000–2015 гг. с целью оптимизации рекомендаций по антибактериальной терапии инфекционного процесса дыхательного тракта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты бактериологического исследования бронхиального секрета больных с МВ с 2000 по 2015 г. Были обследованы пациенты стационарного отделения Российской детской клинической больницы и амбулаторного отделения муковисцидоза ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова. Часть исследований проводилась больным, достигшим 18-летнего возраста и наблюдавшимся в НИИ пульмонологии. Всего было исследовано 9 774 образца, выделено 16 703 штамма микроорганизмов. Микробиологическое исследование бронхиального секрета больных МВ проводилось в бактериологической лаборатории ГКБ №15 им. О.М. Филатова г. Москвы (зав. – к.м.н. С.В. Поликарпова).

Идентификацию изолятов и определение чувствительности проводили с применением рутинных методик, с использованием полуавтоматического анализатора iEMS-Reader, и с 2013 г. на автоматическом микробиологическом анализаторе PhoenixBD. Штаммы *P. aeruginosa* с мукоидным морфотипом обозначали *P. Aeruginosa muc*, типичные штаммы – *P. aeruginosa*.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), а также контроль качества определения чувствительности проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004) [8], а с 2014 г. – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [9].

Существование различных морфотипов *P. aeruginosa* в отделяемом нижних дыхательных путей больных МВ диктовало выбор метода определения чувствительности. Для типичных штаммов *P. Aeruginosa* тестирование выполняли диско-диффузионным методом (ДДМ), методом разведений (в варианте пороговых концентраций), в том числе с

**Таблица 1.** Спектр ведущих микроорганизмов нижних дыхательных путей больных МВ

Микроорганизмы	Количество штаммов	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 905	35,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 550	15,3
<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	2 226	13,3
Burkholderiacepacia complex	1 045	6,3
<i>Stenotrophomona smaltophilia</i>	557	3,3
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	547	3,2
Прочие	3 873	23,3
Всего:	16 703	100

использованием коммерческих тест-систем для визуального и автоматизированного считывания, и с использованием теста пограничных концентраций (Е-теста). Для тестирования колоний с мукоидным морфотипом отдавали предпочтение ДДМ и Е-тесту. Изучая чувствительность *P. aeruginosa*, исследовали широкий спектр antimicrobных препаратов: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин,), карбапенемы (имипенем, меропенем), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), антисинегнойные пенициллины с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (пиперациллин/тазобактам), полимиксины (колистин (полимиксин Е), полимиксин В).

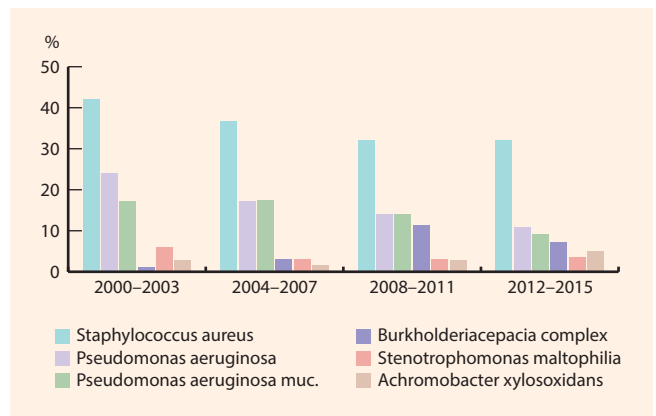
Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили, используя разработанную в бактериологической лаборатории ГКБ №15 им. О. М. Филатова компьютерную программу «Система микробиологического мониторинга «МИКРОБ» (СМММ) [10], а также с использованием методов вариационной статистики [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Видовой состав микрофлоры нижних дыхательных путей у больных МВ представлен в *таблице 1*. Как следует из *таблицы 1*, наибольшее число выделенных штаммов представлено *S. aureus* – выделено 5 905 штаммов (35,3%). Штаммов *P. aeruginosa* выделено – 2 550, *P. aeruginosa muc.* – 2 226 штаммов – 15,3 и 13,3% соответственно. *B. cepacia complex* – 1 045 штаммов (6,3%), *S. maltophilia* было выделено 557 штаммов (3,3%), *A. xylosoxidans* – 547 штаммов (3,2%).

В незначительном количестве были выделены штаммы *H. influenza* (1,4%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (менее 1% каждого вида). Патогенные плесневые грибы были представлены родом *Aspergillus* – выделено 305 штаммов (2,3%).

Количество других высеваемых микроорганизмов было незначительным (менее 1%), что позволило отне-

**Рисунок 1.** Динамика спектра ведущей микрофлоры за 2000–2015 гг.

сти их к так называемой группе *прочие микроорганизмы*. В основном они представлены НГОб. Выделяли представителей рода *Pseudomonas* – *P. alcaligenes* (0,9%), *P. putida* (0,2%), *P. mendocina* (0,1%), *P. stutzeri* (0,1%). 1,3% всех выделенных штаммов являлись представителями рода *Acinetobacter*. Также выделяли *Chryseobacterium spp.*, *Ralstonias pp.*, *Flavobacterium ssp.*, *Ochrobactrum spp.* (менее 1% каждого рода).

Результаты проведенных исследований показали, что ведущими патогенами, выделенными из бронхиального секрета нижних дыхательных путей больных МВ за 2000–2015 гг., являлись *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.*

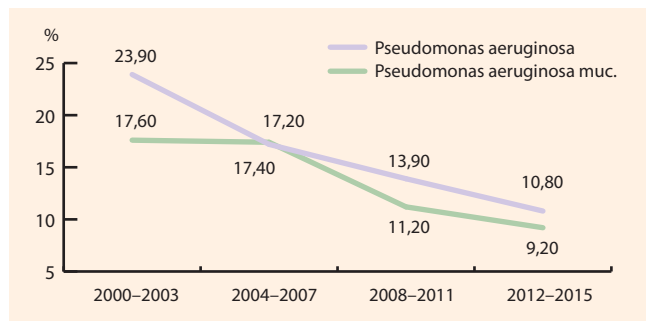
Изучена динамика ведущих видовых патогенов в 2000–2015 гг. (*табл. 2, рис. 1*). Как видно из *таблицы 2* и *рисунка 1*, количество штаммов *S. aureus* из отделяемого нижних дыхательных путей за все время наблюдений доминировало над другими микроорганизмами. Отмечена тенденция к снижению удельного веса штаммов *S. aureus* с 42,1% в 2000–2003 гг. до 32,1% в 2012–2015 гг. ( $p < 0,001$ ).

Типичные штаммы с плоскими колониями *P. aeruginosa* весь период наблюдений высевали чаще, чем мукоидные морфотипы. Удельный вес *P. aeruginosa* с типичными колониями снизился с 23,9% в период 2000–2003 гг. до 10,8% в период 2011–2015 гг. ( $p < 0,001$ ). Высеваемость *P. aeruginosa muc.* значительно снизилась с 17,3% в 2000–2003 гг. до 9,2% в 2012–2015 гг. ( $p < 0,001$ ) (*рис. 2*).

**Таблица 2.** Динамика ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей у больных МВ

Микроорганизмы	% по периодам			
	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2011–2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	42,1	36,6	32,0	32,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23,9	17,2	13,9	10,8
<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	17,3	17,4	13,9	9,2
Burkholderiacepacia complex	1,1	3,0	11,3	7,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6,0	3,1	3,0	3,5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2,9	1,5	2,7	4,9

**Рисунок 2.** Динамика выделения *P. aeruginosa* и *P. Aeruginosa muc.* за 2000–2015 гг.



Настораживающим фактом является увеличение доли *V. ceracia complex* – чрезвычайно опасного микробного агента при МВ с 1,1% в 2000–2003 гг. до 11,3% в период 2008–2011 гг. [12, 13]. Незначительное снижение наблюдалось в 2012–2015 гг. до 7,3%. Удельный вес штаммов *S. maltophilia* снизился с 6,0% в 2000–2003 гг. до 3,5% в 2012–2015 гг. Удельный вес штаммов *A. xylosoxidans* невелик, но обращает на себя внимание статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение числа штаммов данного вида за исследуемый период с 2,9% в 2000–2003 гг. до 4,9% в 2012–2015 гг.

Таким образом, подводя итоги анализа динамики ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ, можно заключить, что за период наблюдения с 2000 г. до 2015 г. видовой состав ее не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов.

Наблюдается снижение количества штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa muc.*, *S. maltophilia* в спектре микрофлоры. Произошло увеличение высеваемости *V. ceracia complex* и *A. xylosoxidans*. На сегодняшний день *P. aeruginosa* является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких и прогноз заболевания [13].

Принципиально важным моментом в диагностике и терапии МВ является наличие локальных данных уровня антибиотикорезистентности ведущих патогенов МВ, наряду с индивидуальным тестированием чувствительности к АБП каждого патогена, изолированного от пациента. Проведение популяционного мониторинга способствует определению политики назначения АБП для адекватной эмпирической терапии и препятствует, таким образом, селекции устойчивых штаммов. Для достижения положительной динамики в терапии хронической респираторной инфекции при МВ у конкретного больного проведение микробиологического исследования с определением чувствительности дает возможность проведения адекватной этиотропной антибиотикотерапии.

Проведен анализ активности АБП и ее динамики в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* у больных МВ в 2000–2015 гг. (табл. 3).

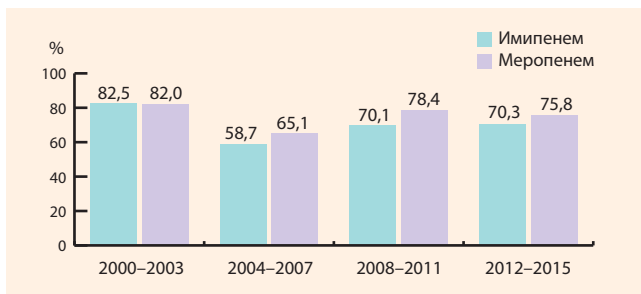
При сравнительном анализе активности антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* были выявлены следующие закономерности. Активность гентамицина и тобрамицина в отношении *P. aeruginosa* статистически не отличалась от активности данных антибиотиков в отношении *P. aeruginosa muc.* ( $p > 0,05$ ). В период 2000–2003 гг.

**Таблица 3.** Сравнительная активность и динамика активности антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* (n = 2 103) и *P. aeruginosa muc.* (n = 1 835)

Антибиотик	% чувствительных штаммов							
	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015	
	sm.	muc.	sm.	muc.	sm.	muc.	sm.	muc.
Амикацин	71,6	65,1	53,4	59,1	62,4	58,3	62,4	58,0
Гентамицин	55,0	54,8	46,0	58,0	57,3	55,5	57,6	55,9
Тобрамицин	69,0	66,8	59,6	72,3	69,8	70,3	67,5	68,0
Имипенем	82,5	77,9	58,7	69,1	70,1	75,4	70,3	72,2
Меропенем	82,0	82,0	65,1	75,7	78,4	87,0	75,8	78,9
Цефтазидим	59,5	60,6	60,3	69,2	73,3	78,7	75,5	76,4
Цефепим	49,8	47,8	45,2	52,0	58,5	58,1	59,3*	58,5*
Ципрофлоксацин	65,1	60,8	65,6	72,2	70,9	72,1	71,8	70,0
Левифлоксацин	ND*	ND*	ND	ND	51,1	64,9	57,4	54,8
Пиперацillin/тазобактам	ND	ND	75,0	76,4	57,5	65,0	75,9	78,8
Колистин	ND	ND	100	100	100	100	100	100
Полимиксин В	100	100	100	100	100	100	100	100

Примечание: sm. – штаммы *P. Aeruginosa* с плоскими формами колоний; muc. – мукоидные штаммы *P. aeruginosa*; ND – не тестировалась активность в отношении данного антибиотика,  $p < 0,001$  – разница между активностью цефепима в отношении обоих морфотипов *P. aeruginosa* и активностью карбапенемов (меропенем).

**Рисунок 3.** Динамика активности *P. aeruginosa* к карбапенемам

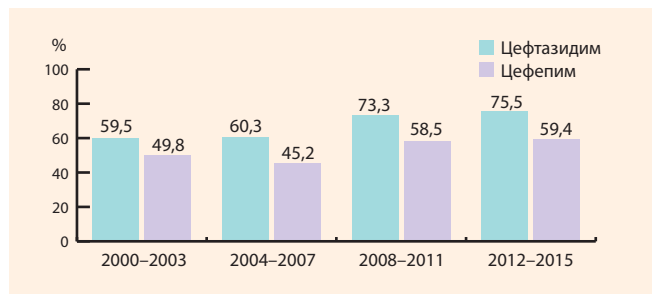


гентамицин был активен в отношении 55,0 и 54,8% штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно, а в 2012–2015 гг. – в отношении 57,6 и 55,9%. Данная ситуация с невысокой активностью гентамицина привела к тому, что препарат в настоящее время не используется для терапии больных МВ. К тому же известны его нежелательные побочные реакции (НПР). Активность тобрамицина оставалась стабильной: 69,0 и 66,8% чувствительных штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно в 2000–2003 гг. и 67,5 и 68,0% – в 2012–2015 гг. Активность амикацина снизилась с 71,6% в 2000–2003 гг. до 62,4% в 2012–2015 гг. в отношении типичных штаммов *P. aeruginosa* и с 65,1 до 58,0% за тот же период в отношении *P. aeruginosa muc.* Статистической разницы в активности амикацина для плоских и мукоидных штаммов не наблюдалось ( $p < 0,001$ ).

Карбапенемы имеют высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* (рис. 3). В 2000–2003 гг. имипенем был активен для 82% типичных штаммов *P. aeruginosa* и 77,9% *P. aeruginosa muc.* В 2012–2015 гг. активность снизилась до 70,3% для плоских штаммов и 72,2% для мукоидных. В 2000–2003 гг. меропенем был активен в отношении 82,5 и 82% плоских и мукоидных штаммов соответственно, в 2012–2015 гг. – для 75,8 и 78,9%. Статистически достоверной разницы в активности между плоскими и мукоидными разновидностями *P. aeruginosa* не выявлено ( $p > 0,05$ ). На настоящий момент имипенем и меропенем остаются наиболее активными АБП в отношении типичных плоских и мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*. В связи с этим использование препаратов данной группы продолжает быть определяющим при терапии первичного высева *P. aeruginosa* и хронической синегнойной инфекции [7].

Анализ чувствительности *P. aeruginosa* к антисинегнойным цефалоспорином показал следующее: активность цефтазидима и цефепима в отношении *P. aeruginosa muc.* аналогична активности для плоского морфотипа. В 2000–2003 гг. цефтазидим активен в отношении 59,5 и 60,6% *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно; цефепим – в отношении 49,8 и 47,8% *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно ( $p > 0,05$ ). В 2012–2015 гг. цефтазидим активен в отношении 75,5 и 76,4% плоских штаммов и мукоидных штаммов соответственно, а цефепим – для 59,3 и 58,5%. Активность цефепима в отношении обоих морфотипов *P. aeruginosa* значительно ниже, чем активность кар-

**Рисунок 4.** Динамика активности *P. aeruginosa* к цефалоспорином с антисинегнойным действием



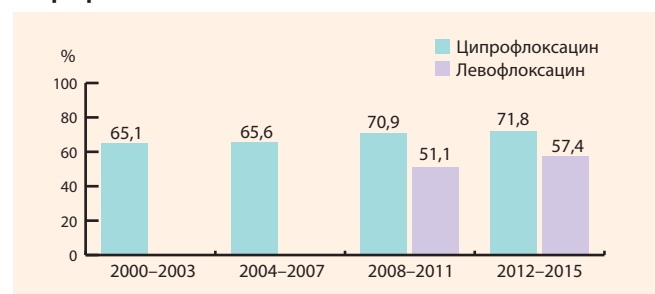
бапенемов (меропенем – 78,9% чувствительных штаммов против 59,3% для цефепима). Разница статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). Данный факт следует учитывать при назначении внутривенной терапии. Целесообразность применения цефтазидима сохраняется (рис. 4).

Известна эффективность назначения антибиотиков группы фторхинолонов в отношении *P. aeruginosa*-инфекций. Активность цiproфлоксацина для *P. aeruginosa* сопоставима с таковой для *P. Aeruginosa muc.* – 65,1 и 60,8% чувствительных штаммов в 2000–2003 гг. и 71,8 и 70,0% соответственно в 2012–2015 гг. Поэтому препарат широко используется при эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высева, лечении синегнойной инфекции (интермиттирующей и хронической), а также для профилактики обострений бронхолегочного процесса на фоне ОРЗ [7]. Левофлоксацин для тестирования чувствительности штаммов *P. aeruginosa* у больных МВ был включен в протоколы исследования в 2008 г. За период 2008–2011 гг. активность в отношении как плоских, так и мукоидных штаммов составляла 51,1 и 64,9% соответственно. В 2012–2015 гг. активность статистически достоверно не изменилась и составила 64,9 и 54,8% соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 5). Однако препарат по чувствительности уступает цiproфлоксацину.

Пиперациллин/тазобактам применяется в РФ при МВ с 2009 г., при этом его активность соответствует таковой у карбапенемов (75,9–78,8% чувствительных штаммов), что свидетельствует о перспективности его применения при МВ.


Особого внимания заслуживает колистин (колиместат натрия), к которому на протяжении всего периода наблюдения резистентность не развивалась (100% чувствительных штаммов). Колистин – циклический полипептидный антибиотик – производится *Bacillus polymyxa*, подвидами

**Рисунок 5.** Динамика активности *P. aeruginosa* к фторхинолонам



*colistin*, относится к группе полимиксинов. Оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, находящиеся в стадии деления и покоя, путем изменения структуры и функции наружной и цитоплазматической мембраны. Препарат разрушает архитектуру клеточной стенки бактерии путем тесного связывания с липосахаридными остатками и замещения ионов магния, необходимых для стабильности наружной мембраны, проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель. В настоящее время у больных МВ колистин широко используется при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa* [7].

Таким образом:

1. За пятнадцатилетний период наблюдения с 2000 г. до 2015 г. видовой состав микрофлоры дыхательного тракта у больных МВ не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов.
2. *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* продолжают оставаться ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей у больных МВ.
3. Не установлено статистически достоверной разницы в активности антибиотиков *in vitro* в отношении плоских и мукоидных морфологических типов *P. aeruginosa*.
4. Активными антисинегнойными антибактериальными препаратами остаются колистин, карбапенемы (имипенем и меропенем), пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, тобрамицины, ципрофлоксацин. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. и др. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе (консенсус). *Педиатр*, 2016, 7(1): 80-97.
2. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24: 1-70.
3. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю. и соавт. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер.*, 2014, 16,(4): 276-290.
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер.*, 2005, 7(3): 271-285.
5. Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: treating the basic defect. *European Respiratory Review*, 2013, 22: 3-5.
6. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и соавт. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией (ретроспективный анализ 1993–2013 годы). *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 4: 503-508.
7. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия*, 2014, 93(4): 107-123.
8. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004).
9. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». 2014 г.
10. Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Лукин И.Н. и др. Система регистрации и анализа в работе микробиологических лабораторий. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2000, 5: 36-41.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 27-121.
12. Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 821-830.
13. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer Sm, Davis RD, Woods CW, LiPuma JJ. Survival after lung transplantation on cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cenocepacia. *Am J Transplant*, 2008, 8: 1025-1030.

## БРИТАНЦЫ ЗАЯВИЛИ ОБ ИЗЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА ОТ ВИЧ

Экспериментальное лечение привело к полной эрадикации всех форм вируса у 44-летнего пациента.

Ученым из нескольких британских исследовательских институтов удалось добиться элиминации ВИЧ у участника клинических испытаний нового комбинированного препарата. Если дальнейшие наблюдения подтвердят отсутствие ВИЧ, то 44-летний британец станет первым человеком, которому удалось избавиться от вируса при помощи медикаментозной терапии.

По словам ученых, в предложенном ими методе терапии используется противораковый препарат вориностат, способный активировать вирус в «спящих» клетках для последующего его уничтожения. Также в комбинированную терапию входит вакцина для лечения ВИЧ, она помогает иммунной системе опознавать зараженные клетки и уничтожать их. В клинических исследованиях нового метода приняли участие 50 человек.

У первого пациента, имя которого не раскрывается, после прохождения экспериментальной терапии уровень вирусной нагрузки снизился до неопределяемого уровня. Наблюдение за ним

будет продолжаться еще 5 лет, если за этого время не произойдет активация вируса, то можно будет говорить о первом случае выздоровления ВИЧ-инфицированного пациента благодаря медикаментозному лечению.

Используемые в настоящее время антиретровирусные препараты препятствуют репликации вируса в клетках иммунной системы, имеющих на своей поверхности рецепторы CD4. Тем не менее вирусный геном остается в «спящих» клетках, которые формируют так называемый «вирусный резервуар». В случае прекращения приема антиретровирусных препаратов репликация ВИЧ возобновляется и заболевание начинает прогрессировать.

Ранее ученые обнаружили, что используемый при терапии алкоголизма препарат дисульфирам также способен активировать ВИЧ в «спящих» клетках. Первое клиническое исследование, проведенное в 2015 г., показало, что после введения препарата у пациентов наблюдался скачок уровня вирусной нагрузки, что свидетельствует об активации вируса.