

Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом

Е.К.Жекайте , Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*), при наличии которой определяется тяжесть поражения легких, является наиболее распространенной высокопатогенной флорой у пациентов с муковисцидозом (МВ) и оказывает влияние на продолжительность жизни. По данным регистра больных МВ (2019), в Российской Федерации распространенность инфицирования легких *P. aeruginosa* у пациентов с МВ составляет 34,3 %. Согласно европейским и российским рекомендациям, при эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с МВ препаратом выбора является тобрамицин в ингаляциях, а применение препарата Брамитоб, согласно клиническим исследованиям, у пациентов с МВ позволяет добиться высокого результата в борьбе с синегнойной инфекцией. **Целью** исследования явилась демонстрация эффективности и безопасности эрадикационной терапии (ЭТ) ингаляционным тобрамицином у детей с МВ на примере клинических наблюдений. **Материалы и методы.** Проведен анализ 6 клинических наблюдений эффективной ЭТ *P. aeruginosa* у пациентов с МВ (1 случай представлен для ознакомления с новым подходом к оценке резистентности *P. aeruginosa* при применении ингаляционной антибактериальной терапии тобрамицином). Высев *P. aeruginosa* у всех пациентов подтвержден в специализированных лабораториях (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Все пациенты получали тобрамицин в ингаляциях в течение 1–3 курсов по 300 мг 2 раза в день (курс 28 дней ингаляций / 28 дней — перерыв). **Результаты.** При использовании тобрамицина отмечалась хорошая переносимость препарата у всех детей, при этом 2 больных были моложе 6 лет. Эффективность ЭТ подтверждена отсутствием высева *P. aeruginosa* при динамическом наблюдении с микробиологическим контролем ежеквартально в течение 1 года. Показана оценка резистентности к ингаляционному тобрамицину на примере клинического наблюдения, что особенно важно при полирезистентности патогена. **Заключение.** По данным клинических наблюдений подтверждены клиническая эффективность и широкие возможности применения тобрамицина при ЭТ *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, эрадикация, тобрамицин, ингаляционная антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Funding. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого законного представителя пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И. Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 270–280. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-270-280

Clinical cases of *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis

Elena K. Zhekaite , Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 1115478, Russia

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is the most common highly pathogenic flora in patients with cystic fibrosis. It is associated with severe lung damage and affects life expectancy. According to the register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation (2019), the incidence of *P. aeruginosa* pulmonary infection among them is 34.3%. Inhaled tobramycin is the drug of choice for the eradication of *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis according to European and Russian recommendations. Clinical studies showed that Bramitob is highly effective against *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. **The aim** of the study: to demonstrate the effectiveness and safety of eradication therapy with inhaled tobramycin in several clinical cases of children with cystic fibrosis. **Methods.** The article analyzes 6 clinical cases of effective eradication of *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis, including 1 clinical case that involved a new approach to assessing the resistance of *P. aeruginosa*. Positive culture of *P. aeruginosa* was confirmed in all patients in specialized laboratories (State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow”, Federal State Budgetary Institution “N.F.Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology”, Ministry of Health of the Russian Federation). All patients received inhaled tobramycin 300 mg 2 times a day for 1 – 3 courses (a course of 28 days of inhalations/28 days — a break). **Results.** All children tolerated tobramycin well, and two of them were younger than 6 years old. The effectiveness of eradication was confirmed by negative cultures of *P. aeruginosa* during 1-year follow-up that included quarterly microbiological control. The clinical case that involved assessment of resistance to inhaled tobramycin is especially important because of polyresistance of the pathogen. **Conclusion.** The presented clinical cases of eradication of *P. aeruginosa* with the use of tobramycin confirm its clinical efficacy and wider application possibilities.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, eradication, tobramycin, inhaled antibacterial therapy.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Each legal representative of the patient has received written informed consent to participate in the study.

For citation: Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Clinical cases of *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 270–280 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-270-280

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых распространенных наследственных заболеваний, передающееся по аутосомно-рецессивному типу при наследовании 2 мутантных аллелей и обусловленное мутацией в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) [1]. Вследствие мутации гена нарушается синтез, структура и функция белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (*CFTR*), хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, это вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи [2]. Формирование «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей (ДП), инфекцию и воспаление, является причиной рецидивирующих респираторных эпизодов (бронхиты, бронхолиты, пневмонии) [1, 3, 4].

Несмотря на мультисистемный характер заболевания, основной причиной смерти при МВ является дыхательная недостаточность, возникающая в результате хронической легочной инфекции [2]. В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у пациентов с МВ уже в течение 1-го года жизни происходит ин-

фицирование ДП различными микроорганизмами. Хроническое инфицирование ДП патогенной флорой приводит к прогрессирующему разрушению легких и дыхательной недостаточности [5]. Бронхолегочные обострения при МВ оказывают значительное влияние на качество и продолжительность жизни [6]. Наиболее распространенными патогенами, вызывающими хроническую инфекцию легких у пациентов с МВ, являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. По данным национального регистра больных МВ (2019), при оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено увеличение частоты высева грамотрицательной флоры с возрастом больных [7]. Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* отмечалась в возрастных группах 4–8 и 8–12 лет, где она составила 66,3 и 70,2 % соответственно, *P. aeruginosa* чаще регистрировалась в возрастных группах 28–32 и старше 32 лет с частотой 55,2 и 56,4 % соответственно. У детей в возрасте 4–8 и 8–12 лет частота инфицирования *P. aeruginosa* составила 17,0 и 32,6 % соответственно (рис. 1).

Известно, что *P. aeruginosa* обладает большим набором компонентов, которые могут играть роль факторов патогенности, вызывающих повреждение тканей и обеспечивающих выживание *P. aeruginosa*

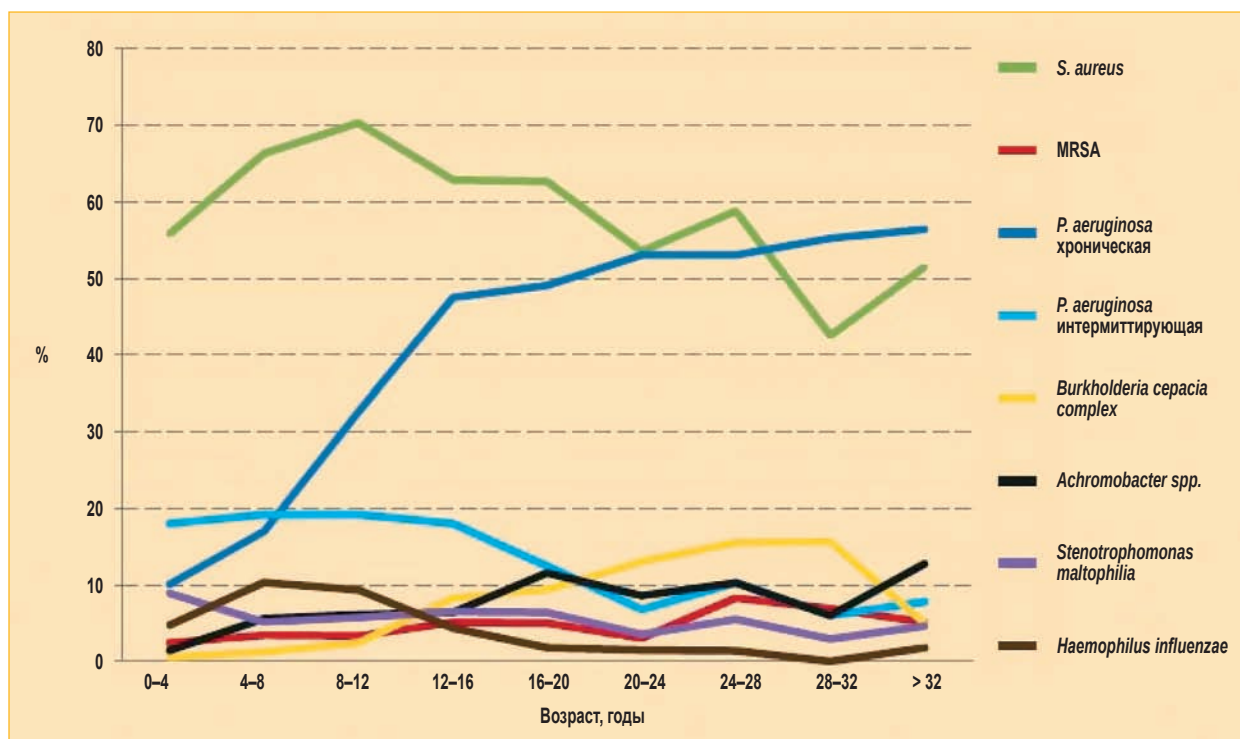


Рис. 1. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста [7]

Примечание: MRSA — метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*.

Figure 1. Changes of the respiratory tract microflora of the patients with cystic fibrosis, depending on the age [7]

Note: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

в организме. Факторы патогенности при синегнойной инфекции, к которым относятся наличие подвижности, токсинообразование и продукция гидролитических ферментов, активно действуют на всех этапах инфекционного процесса — адгезии, инвазии, в случае диссеминации и персистенции, а также вызывают прямую интоксикацию и обеспечивают ускользание от иммунного ответа [8]. Прогноз ухудшается при высокой резистентности *P. aeruginosa* к воздействию антибактериальных препаратов (АБП). Известно, что *P. aeruginosa* имеет 2 основных фенотипа — мукоидный и немуконидный. После первичного высева наблюдается прогрессирующее увеличение плотности колоний *P. aeruginosa* в нижних ДП [9]. Исходные изоляты демонстрируют немуконидный фенотип, однако по мере прогрессирования инфекции может преобладать мукоидный фенотип, который труднее поддается эрадикации [10].

Хронической инфекцией ДП при МВ принято считать обнаружение *P. aeruginosa* в 50 % посевов мокроты (или хотя бы 4 посева), собранных в течение 12 мес. [11].

На рис. 2 представлена доля больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa* (хроническая инфекция), проживающих в различных федеральных округах Российской Федерации, которая по стране составила 34,3 %. Доля пациентов с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa* составила 15,8 %.

Наличие *P. aeruginosa* в дыхательных выделениях является основным прогностическим параметром смертности у детей с МВ [12]. Как правило, у инфицированных *P. aeruginosa* отмечается тяжелое течение заболевания с более быстрым снижением функции легких и качества жизни, низкими показателями роста и массы тела, увеличением числа госпитализаций и высокой потребностью в лечении антимикробными препаратами [13]. АБТ при *P. aeruginosa* у больных МВ остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни. При выявле-

нии первичного высева *P. aeruginosa* у пациентов с МВ активное вмешательство с целью предотвращения развития хронической инфекции является решающим. Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, ведущими препаратами для борьбы с *P. aeruginosa* являются ингаляционный тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам [14–17] — препараты с высокой степенью доказательности эффективности и безопасности [18–21]. Ингаляционные формы АБП с большим успехом широко применяются во всех странах мира для лечения больных МВ уже не первое десятилетие. 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 [18, 19].

Впервые эрадикационная терапия (ЭТ) *P. aeruginosa* с помощью раствора тобрамицина предложена в 2001 г. [22]; по данным последующих рандомизированных исследований, эрадикация первичного высева с применением 300 мг раствора тобрамицина 2 раза в день достигалась в течение 28 дней [23]. По результатам исследования ELITE (сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии первого высева *P. aeruginosa*, использовались 2 режима терапии) выявлена высокая эффективность ингаляционной формы тобрамицина для ЭТ *P. aeruginosa* при первом ее высеве как при 28-, так и при 56-дневном курсе лечения. Доказано преимущество короткого курса перед более длительной терапией [17].

Ингаляционная терапия тобрамицином входит в европейские и российские стандарты терапии МВ [24, 15] и является терапией выбора с высокой степенью доказательности.

Целью исследования явилась демонстрация эффективности и безопасности ЭТ ингаляционным тобрамицином у детей с МВ на примере клинических наблюдений.

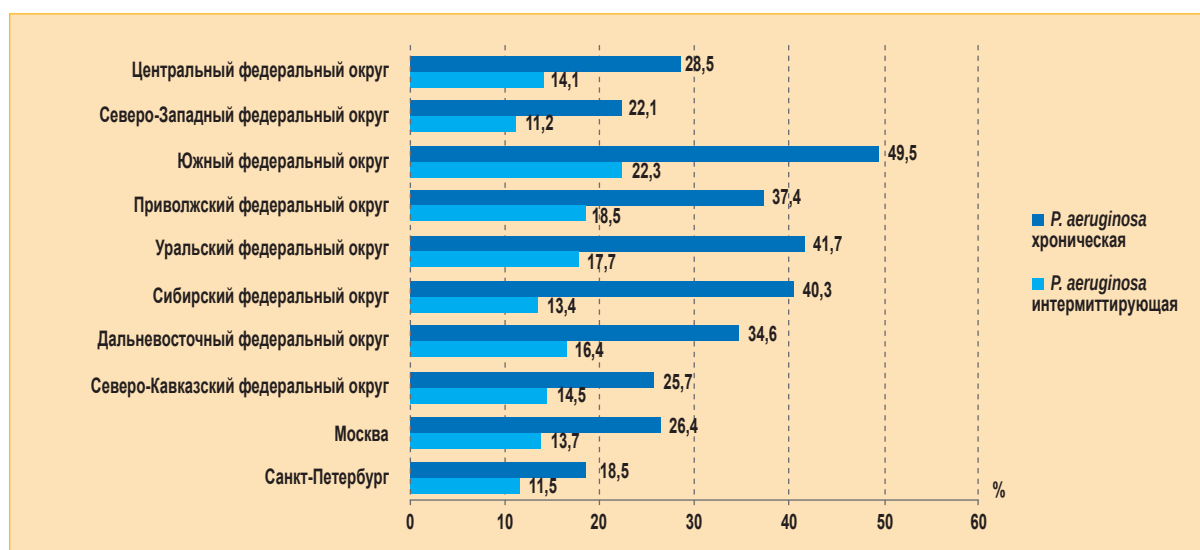


Рис. 2. Доля больных муковисцидозом, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* [7]

Figure 2. The proportion of patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa* [7]

Материалы и методы

В отделении МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» наблюдались пациенты ($n = 6$), получавшие ингаляционный тобрамицин с целью эрадикации *P. aeruginosa*.

Средний возраст обследованных здоровых детей (3 (50 %) мальчика и 3 (50 %) девочки) составил $6,6 \pm 4,9$ года. Клинический случай 6-го пациента представлен для ознакомления с новым подходом к оценке резистентности *P. aeruginosa* при применении ингаляционной антибактериальной терапии (АБТ) тобрамицином.

Ингаляционный тобрамицин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в виде ингаляции 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней. Все пациенты получали базисную терапию согласно рекомендациям национального консенсуса [1].

Представлены случаи использования 1–3 курсов ингаляций тобрамицина (цикл: 28 дней ингаляций / 28 дней – перерыв). Длительность наблюдения после отсутствия высева *P. aeruginosa* составила 12 мес.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с общей медицинской практикой, стандартами и клиническими рекомендациями. Проводились физикальный осмотр, включая оценку сопутствующих заболеваний, а также все необходимые лабораторные и инструментальные анализы [24].

При проведении спирометрии у детей старше 6 лет определялись объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, л, %_{дож.}) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л, %_{дож.}) в соответствии со стандартными рекомендациями Американ-

ского торакального и Европейского респираторного обществ [25].

Высев *P. aeruginosa* у всех пациентов был подтвержден в специализированных лабораториях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Микробиологические исследования флоры ДП после АБТ при динамическом наблюдении проводились в лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации согласно рекомендациям [24]. Для определения чувствительности и резистентности микроорганизмов к АБП применялся дискодиффузионный метод (по Кирби–Бауэр); интерпретация результатов проводилась согласно МУК 4.2.1890-04.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого законного представителя пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В соответствии с целью исследования проведен анализ 6 случаев инфицирования *P. aeruginosa* ДП пациентов с МВ, у которых с целью эрадикации применялся ингаляционный тобрамицин – Брамитоб (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика больных муковисцидозом с успешной эрадикацией *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1
Characteristics of patients with cystic fibrosis with successful eradication of *Pseudomonas aeruginosa*

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Возраст, годы	12 лет 8 мес.	1 год 7 мес.	7 лет 10 мес.	10 лет 5 мес.	6 лет 1 мес.
Пол	Женский	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Генотип	F508del/F508del	F508del/2143delT	F508del/F508del	F508del/S1196X	F508del/F508del
Панкреатическая недостаточность	+	–	+	+	+
ОФВ ₁ в зависимости от инфицирования <i>P. aeruginosa</i> , л (% _{дож.}):					
• до	1,42 (84)		1,04 (75)	1,48 (86)	
• после	1,54 (80)		1,47 (91)	1,56 (77)	
• после эрадикации	2,04 (78)		1,78 (102)	1,65 (81)	
Коморбидные состояния	Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет	Нет	Хронический полипозный риносинусит	Хронический полипозный риносинусит	Детский церебральный паралич
	Хронический гастродуоденит		Фиброз печени	Хронический гастродуоденит	Гипотрофия 3-й степени

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Пациенты 2 и 5 на момент высева *P. aeruginosa* не могли выполнить спирометрию в связи с возрастными ограничениями.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 2005 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма (Е 84.8), тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Распространенные бронхиоло-, бронхоэктазы обеих легких. ДН 0–1-й степени. Хронический риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Микробиологический диагноз — хроническая стафилококковая инфекция. Высев *P. aeruginosa* — в 2018, 2020 гг.

Генетический диагноз — гомозигота *F508del*.

Сопутствующий диагноз — хронический гастродуоденит, стадия неполной ремиссии. МВ-ассоциированный сахарный диабет.

Диагноз МВ установлен в возрасте 4 лет на основании данных клинической картины заболевания (частый жирный стул, плохая прибавка массы тела, частый кашель) и положительного результата потовой пробы, полученного при помощи аппарата Нанодакт (100 ммоль / л; норма ≤ 50 ммоль / л). Диагноз подтвержден по результатам генетического обследования (выявлен патогенный вариант гена *CFTR F508del* в гомозиготном состоянии) при низком уровне панкреатической эластазы (< 15 мкг / г; норма > 200 мкг / г). При микробиологическом исследовании мокроты в 2017 г. отмечен хронический высев метициллин-чувствительного *S. aureus* (MSSA), периодически — *Streptococcus viridans*, *Neisseria perflava*. В январе 2018 г. перенесла ветрянную оспу. В феврале 2018 г. (возраст пациентки на момент высева составлял 12 лет 8 мес.) — первый высев *P. aeruginosa*, чувствительной к имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину. Клинических проявлений обострения бронхолегочного процесса при инфицировании *P. aeruginosa* не установлено. По данным компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух выявлены признаки ринополисинусита и правостороннее искривление носовой перегородки; КТ органов грудной клетки — бронхиоло-, бронхоэктазы обеих легких.

С марта 2018 г. начата ингаляционная АБТ препаратом тобрамицин. Ингаляции проводились с помощью ингаляторов PARI согласно рекомендациям национального консенсуса [1]. Длительность терапии препаратом составила 28 дней (1 курс). Переносимость лечения была удовлетворительной, среднее время ингаляций составляло 15 мин. В базисную терапию также были включены дорназа-альфа, панкреатические ферменты, витамины, урсодезоксихолевая кислота, кинезитерапия. Эрадикация возбудителя установлена после 1-го курса терапии.

На фоне инфицирования *P. aeruginosa* отмечалось снижение ОФВ₁ (с 84 до 80 %). Одновременно у пациентки диагностировано нарушение толерантности к глюкозе; при последующей спирометрии показатели ОФВ₁ были также снижены (78 %).

В контрольных посевах от 03.04.18, 08.05.18, 27.08.18, 25.09.18 и 30.01.19 *P. aeruginosa* не обнаружена. За прошедший год тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено, госпитализаций не требовалось, АБТ проводилась таблетированными препаратами при острой респираторной инфекции (ОРИ). Наблюдается у эндокринолога по поводу МВ-ассоциированного сахарного диабета (суточная доза инсулина длительного действия — 9 Ед.).

В октябре 2020 г. (через 2 года после АБТ) при микробиологическом исследовании обнаружен новый высев *P. aeruginosa* на фоне удовлетворительного самочувствия и отсутствия клинических проявлений со стороны ДП. Назначен курс препарата Брамитоб 300 мг 2 раза в течение 28 дней. В посевах от 11.11.20, 16.02.21, 21.04.21 и 28.05.21 *P. aeruginosa* не обнаружена (табл. 2).

Эрадикация *P. aeruginosa* произошла после 28-дневного курса тобрамицина.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 2015 года рождения, диагноз МВ, преимущественно легочная форма (Е 84.8). Хронический гнойный обструктивный бронхит.

Микробиологический диагноз — рост MSSA, высев *P. aeruginosa* (2017).

Генетический диагноз — *F508del/2143delT*.

МВ установлен в возрасте 1 мес. по данным неонатального скрининга (уровень иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) — 251 нг / мл (норма ≤ 65 нг / мл), ретест — 240 нг / мл (норма — 40 нг / мл)), подтвержден положительной потовой пробой при помощи аппарата Нанодакт (проводимость — 116 ммоль / л при норме 50 ммоль / л) и наличием 2 патогенных мутаций в гене *CFTR F508del/2143delT*. Показатели панкреатической эластазы неоднократно — в пределах нормы (> 200 мкг / г). Течение заболевания стабильное, ОРИ — 2–3 раза в год (терапия пероральными АБП).

В посеве мокроты от 14.03.17 (возраст пациентки на момент исследования составлял 1 год 7 мес.) на фоне удовлетворительного состояния и самочувствия установлен рост MSSA, *P. aeruginosa*, чувствительной к цефтазидиму, тобрамицину, цiproфлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, азтреонаму, колистину.

С целью эрадикации *P. aeruginosa* назначен курс ингаляционного тобрамицина, который пациентка получала в течение 28 дней. Следует отметить, что применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, при условии подписания информированного согласия родителями (законным представителем) и ребенком в возрасте старше 15 лет [24]. Терапию перенесла хорошо, нежелательных явлений не зарегистрировано.

По завершении курса ингаляционной АБТ сдан контрольный бактериологический анализ, в котором *P. aeruginosa* не обнаружилась. В посевах через 3, 6, 9 и 12 мес. *P. aeruginosa* не идентифицировалась (см. табл. 2).

По результатам клинического наблюдения продемонстрирована успешность терапии и хорошая переносимость у ребенка до 6 лет.

Клиническое наблюдение № 3

Ребенок 2011 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение (Е 84.8). Хронический гнойный обструктивный бронхит, диффузный пневмофиброз, ДН — 0–1-й степени. Хронический гнойный полипозный гайморит, состояние после оперативного лечения — двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия (май 2019 г.) Хроническая панкреатическая недостаточность. Холестаз. Фиброз печени, F2-3 METAVIR.

Микробиологический диагноз — хроническая MSSA. *P. aeruginosa* (первый высев — 27.05.19, новый высев — 19.05.21).

Генетический диагноз — гомозигота по *F508del*.

Таблица 2

Динамика посевов мокроты пациентов в течение 1 года после проведения эрадикационного курса
Pseudomonas aeruginosa ингаляционным тобрамицином

Table 2

Dynamics of sputum cultures during 1 year after the *Pseudomonas aeruginosa* eradication course
with inhaled tobramycin

Бактериологический статус в течение 12 мес. после инфицирования	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Первичная идентификация <i>P. aeruginosa</i>	28.02.18	14.03.17	27.05.19	01.08.17	08.04.19
	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ КОЕ / мл, чувствительность к цефтазидиму, тобрамицину, цiproфлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, азтреонаму, колистину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ КОЕ / мл, чувствительность к пиперациллину, тикарциллину, клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, дорипенему, гентамицину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, колистину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительный ко всему спектру, кроме эритромицина, цефалексина, левофлоксацина	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительный ко всему спектру, кроме эритромицина, цефалексина, левофлоксацина		<i>Enterobacter cloacae</i> , чувствительность к цефтазидиму, цефтриаксону, цефперазону, цефотаксиму, цефепиму, триметоприму, левофлоксацину, цiproфлоксацину	
1 мес.	03.04.18	17.05.17	25.06.19	12.09.17	23.05.19
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 5 КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	Патогенной флоры не обнаружено	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. viridans</i> 10 ⁵ КОЕ / мл		
		<i>Enterococcus spp.</i>			
3 мес.	08.05.18	31.07.17	27.08.19	15.11.17	26.09.19
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
		<i>E. coli</i>	<i>S. viridans</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. viridans</i>	<i>R. pickettii</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
			<i>Candida albicans</i> 10 ² КОЕ / мл		
6 мес.	27.08.18	03.10.17	26.11.19	16.01.18	27.11.19
	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>			<i>S. viridans</i>	<i>R. pickettii</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
					<i>S. maltophilia</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
9 мес.	25.09.18	25.01.18	13.02.20	16.01.18	13.02.20
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>		<i>N. perflava</i>	<i>S. viridans</i>	<i>S. maltophilia</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
12 мес.	30.01.19	02.04.18	09.09.20	29.08.18	19.05.20
	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>	<i>E. coli</i>			<i>S. viridans</i> 10 ⁵ КОЕ / мл
					<i>Candida albicans</i> 10 ² КОЕ / мл

МВ установлен по результатам положительного неонатального скрининга на МВ (ИРТ — 165,4 нг / мл (норма ≤ 70 нг / мл); ретест не проводился), положительной потовой пробы в лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского» (проводимость пота — 118 ммоль / л (норма ≤ 50 ммоль / л) установлена при помощи аппарата Нанодакт; результат повторной потовой пробы в центре муковисцидоза — 102 ммоль / л). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом — выявлен патогенный вариант гена *CFTR F508del* в гомозиготном состоянии (II класс, «тяжелый» генотип). Панкреатическая эластаза кала — < 15 мкг / г (норма > 200 мкг / г). Проявления заболевания с первых месяцев жизни, респираторный синдром в виде навязчивого кашля, кишечный синдром с рождения — плохая прибавка массы тела, частый жирный стул. По данным рентгенографии органов грудной клетки в возрасте 1 мес. — усиление бронхолегочного рисунка.

Получает базовую терапию (дорназа альфа, гипертонический раствор, панкреатические ферменты). В 2011–2018 гг. состояние стабильное, ОРИ — 3–4 раза в год (получала АБП перорально), при микробиологических исследованиях — хронический высев *MSSA*, *E. coli*.

В мае 2019 г. — первый высев *P. aeruginosa* (возраст пациентки на момент посева составлял 7 лет 10 мес.). В июне 2019 г. ребенку проведена двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия. Получала ингаляции тобрамицина в течение 3 мес. подряд в связи с оперативным лечением, в первые 3 нед. — в сочетании с ципрофлоксацином в дозе 750 мг в сутки. По завершении курса ЭТ показатели функции легких повысились (с 91 до 102 %). В контрольных микробиологических исследованиях мокроты в 2019–2020 гг. роста *P. aeruginosa* не обнаружено (см. табл. 2).

19.05.21 отмечен новый высев *P. aeruginosa*, назначена терапия.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2007 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма (Е 84.8), среднетяжелое течение.

Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Полипозный риносинусит (полипотомия в 2017 г.).

Микробиологический диагноз — хроническая стафилококковая инфекция. Первый высев *P. aeruginosa* — 01.08.17. Генетический диагноз — *F508del/S1196X*.

Сопутствующий диагноз — хронический гастродуоденит, период неполной ремиссии.

МВ установлен по данным неонатального скрининга (ИРТ — 172 нг / мл, ретест — 94 нг / мл), положительных потовых проб, выявленных при помощи аппарата Нанодакт (112, 110 ммоль / л), клинической картины (кишечный синдром, респираторный синдром), анализа панкреатической эластазы кала — 15 мкг / г (норма > 200 мкг / г), ДНК-диагностики (выявлено 2 патогенных варианта в гене *CFTR*).

Получает базовую терапию (дорназа альфа, маннитол в ингаляциях, панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота). В 2007–2016 гг. — состояние стабильное, болел редко. В июне 2016 г. отмечено бронхолегочное обострение со снижением сатурации кислорода до 92 %, проведено лечение пероральными АБП. В июле 2017 г. проведена двусторонняя эндоназальная эндоскопическая гайморэтомидосфеномия. При микробиологическом исследовании от 01.08.17 (возраст пациента — 10 лет 5 мес.) выделена *P. aeruginosa* 10^5 КОЕ / мл, чувствительная к пипе-

рациллину, тикарциллину, клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, дорипенему, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, колистину.

В сентябре 2017 г. начата ингаляционная АБТ тобрамицином. В посеве от сентября и ноября 2017 г. и 16.01.18 выделен стафилококк, чувствительный ко всему спектру АБП, кроме эритромицина. В течение осени 2017 г. — зимы 2018 г. получил курс ципрофлоксацина в связи с острой респираторной вирусной инфекцией и 3 курса тобрамицина. После проведения курса ЭТ отмечена положительная динамика ОФВ₁. В 2019–2020 гг. по результатам серии динамических микробиологических исследований *P. aeruginosa* не высеивалась (см. табл. 2). Несмотря на постоянную консервативную терапию полипозного риносинусита, у пациента наблюдается отрицательная динамика. По данным анализа от 28.01.21 выявлена *P. aeruginosa* в незначительном количестве (6 КОЕ / мл). Назначены 2 курса ингаляционного тобрамицина с перерывом 28 дней между курсами. Согласно клиническим рекомендациям, в связи с прогрессированием полипозного риносинусита 1 раз в сутки пациент получал ингаляцию препарата через мундштук, 2-й раз — через носовые канюли при помощи ингалятора *Pari Sinus*. Переносимость терапии была удовлетворительной. В контрольных микробиологических анализах (06.04.21, 19.05.21) *P. aeruginosa* не обнаружена.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент 2013 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Состояние после оперативного лечения кишечной непроходимости. Двусторонний синусит, искривление носовой перегородки.

Микробиологический диагноз — *P. aeruginosa*, первый высев — 08.04.19.

Генетический диагноз — гомозигота *F508del*.

Сопутствующий диагноз — аденоиды III степени. Детский церебральный паралич. Спастическая диплегия. Задержка психомоторного развития. Сходящееся косоглазие. Гипотрофия III степени.

МВ установлен на основании положительного неонатального скрининга на МВ (ИРТ — 154 нг / мл, ретест — 65 нг / мл), положительной потовой пробы, выявленной при помощи аппарата Нанодакт (121, 123 ммоль / л), результата ДНК-диагностики МВ (выявлена мутация *F508del* в гомозиготном положении, анализа панкреатической эластазы кала — 15 мкг / г). За период наблюдения состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым.

В ноябре 2015 г. отмечено обострение хронического бронхита на фоне ОРИ, получал пероральную АБТ (сумамед), в феврале госпитализирован в стационар с клинической картиной динамической кишечной непроходимости. С 2016 г. диагностирована белково-энергетическая недостаточность II степени, проводится коррекция специализированным энтеральным питанием. В 2017–2018 г. — частые ОРИ, ежемесячно получает пероральные курсы АБТ внутрь в связи с усилением кашля. В феврале 2019 г. отмечена ОРИ без подъема температуры, с ухудшением носового дыхания, отхождением густого слизисто-гнояного отделяемого. На фоне АБТ (флуимуцил-антибиотик в ингаляциях, сумамед внутрь) достигнута положительная динамика, однако после отмены АБП клиническая картина ринита возобновилась. При микробиологическом обследовании от 08.04.19 — первый высев *P. aeruginosa* (возраст пациента — 6 лет 1 мес.).

С 17.04.19 назначен курс ЭТ ингаляциями тобрамицина, проведено 2 курса, при последующих микробиологических исследованиях в 2019–2020 гг. роста *P. aeruginosa* не получено.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 2020 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Атрезия тощей кишки. Внутритрубный перитонит. Перфорация толстой кишки. Состояние после оперативного лечения от 25.02.20 и 15.03.20. Белково-энергетическая недостаточность.

Микробиологический диагноз: первый высеv *P. aeruginosa* — 02.06.21.

Генетический диагноз — *F508del/2721del*.

МВ заподозрен на 20-й неделе беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (гиперэхогенный кишечник); в 27 нед. по данным УЗИ — кишечная непроходимость у плода, роды в срок, доношенный ребенок, оценка по Апгар — 5 / 7 баллов, масса тела — 3 790 г, признаки врожденной кишечной непроходимости, положительный неонатальный скрининг на МВ (ИРТ — 132 нг / мл (норма ≤ 60 нг / мл), ретест — 73 нг / мл (норма ≤ 40 нг / мл)), диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (в гене *CFTR* обнаружены 2 тяжелые патогенные мутации *F508del/2721del* (I–II класс)).

Оперирован в 1-е сутки жизни — резекция тощей, подвздошной кишки, наложение еюно-илео- и илео-илео-анастомоза. Находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) 5 суток, в течение 17 ч проводилась СРАР-терапия (*Constant Positive Airway Pressure* — создание постоянного положительного давления в дыхательных путях). На 20-е сутки выявлены признаки перфорации кишечника, проведено экстренное оперативное вмешательство — релапаротомия, адгезиолизис, илеостомия. В послеоперационном периоде проводилась ИВЛ 3 суток. В возрасте 10 мес. — закрытие имеющейся, открытие повторной стомы. После закрытия стомы в микробиологическом анализе мокроты выделена *P. aeruginosa* 10³ КОЕ / мл, устойчивая к имипенему, меропенему, левофлоксацину, цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, тобрамицину, умеренно устойчивая к амикацину. Минимальная подавляющая концентрация для тобрамицина составляет 64 мг / л, что позволило назначить его ребенку на фоне стабильного состояния, учитывая рекомендации Испанского совета по стандартизации чувствительности и резистентности к АБП MENSURA (*Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos*). В 2005 г. были пересмотрены критерии и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности к *P. aeruginosa*.

Точки для чувствительных штаммов составили < 64 мг / л, для устойчивых штаммов — > 128 мг / л по сравнению со значением ≤ 4 мг / л для чувствительных штаммов и > 4 мг / л — для устойчивых штаммов при парентеральном введении [26].

В настоящее время получен первый результат микробиологического исследования, по данным которого *P. aeruginosa* отсутствует.

Наблюдение продолжается.

Обсуждение

Многоцентровые исследования, по результатам которых подтверждена клиническая эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина, проводи-

лись в 2010–2011 гг. [27–28]. В Российской Федерации ингаляционный тобрамицин начал применяться для лечения *P. aeruginosa* в легких в 2010 г. За прошедший период доказана результативность ингаляционного тобрамицина при ЭТ.

По данным представленных клинических наблюдений, все пациенты, получавшие тобрамицин, отмечали хорошую переносимость препарата, отсутствие нежелательных явлений. Редкая встречаемость нежелательных явлений при применении ингаляционного тобрамицина отмечена также по данным проведенных ранее исследований [28, 29].

Несмотря на ограничение по возрасту (для детей до 6 лет), в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина доказана у детей с 6-месячного возраста [30]. Так, в представленном клиническом наблюдении № 2 тобрамицин назначен пациентке в возрасте 1 года 7 мес. Согласно клиническим рекомендациям, применение лекарственных препаратов у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения (при наличии) Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет [24].

Применение ингаляционной АБТ через носовые канюли, которая представлена в клиническом наблюдении № 3, также является *off-label*, однако имеет доказательную базу и с успехом используется у пациентов с МВ [31].

Несмотря на то, что 2 из 5 пациентов дополнительно к ингаляциям тобрамицина получали ципрофлоксацин перорально, достоверного отличия в эффективности ЭТ при одновременном применении ципрофлоксацина и ингаляционного тобрамицина по сравнению с применением только ингаляционного тобрамицина по данным клинических исследований не получено [32]. Однако ципрофлоксацин следует использовать при наличии ОРИ или симптомов легкого обострения, структурных изменениях в легких. По данным клинического наблюдения № 3 показано, что пациентке был назначен ципрофлоксацин в связи с оперативным вмешательством. Особенностью этого случая является непрерывный 3-месячный курс эрадикационной АБТ тобрамицином в связи с тем, что высеv *P. aeruginosa* зарегистрирован перед проведением двусторонней полисинусотомии.

Повышение показателей функции легких по ОФV₁ на фоне проведения ЭТ *P. aeruginosa* отмечены у 3 из 4 пациентов в возрасте старше 5 лет. Аналогичные результаты получены в исследовании Е.Л.Аmeliной и С.А.Красовского, наблюдалось также увеличение ОФV₁ на 6–14 % при применении ингаляционного тобрамицина по сравнению с плацебо [33]. Снижение ОФV₁ у 1 пациентки обусловлено наличием диагностированного в этот период МВ-ассоциированного сахарного диабета. Известно, что наличие этого осложнения оказывает негативное влияние на функцию легких при МВ [34].

По данным клинического наблюдения № 6 у ребенка раннего возраста, многократно получавшего оперативное лечение, из ДП выявлена резистентная *P. aeruginosa*, что связано с его госпитализациями. Исследование микрофлоры ДП в условиях стационара чаще проводится не в специализированных лабораториях в течение 3–4 дней инкубации. Длительность инкубации первичного посева при МВ необходима сроком ≥ 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний. Вероятно, выявить данный патоген позволило исследование в специализированной лаборатории [35].

Кроме того, при использовании современных подходов к диагностике резистентности для ингаляционных АБП возможно более широкое назначение ингаляционного тобрамицина в связи с пересмотром критериев резистентности, т. к. концентрация препаратов в ДП несравнима с их концентрацией в кровотоке [26]. При использовании «старых» критериев для этого ребенка применение тобрамицина было бы невозможным, как и других препаратов с учетом резистентности. Другой фактор, препятствующий назначению тобрамицина, — возраст пациента. По результатам исследований о безопасности применения тобрамицинов у детей младше 6 лет и представленного клинического наблюдения — это 2-й ребенок, получавший препарат в раннем возрасте с хорошими переносимостью и эффектом.

Одной из особенностей базисной терапии у пациентов с МВ является большое количество проводимых ингаляций, что является важным психологическим аспектом и занимает значительную часть времени. Осмолярность препарата Брамитоб (280–350 ммоль / л) приближена к таковой при физиологическом уровне секрета бронхов у пациентов с МВ, время ингаляции составляет 15–20 мин, а риск бронхоспазма, возникающего в момент ингаляции, минимален (https://medi.ru/instrukciya/bramitob_8142/). Благодаря более высокой концентрации раствора тобрамицина при ингаляции обеспечивается более быстрое и эффективное достижение терапевтических концентраций действующего вещества в секрете бронхов.

Препарат может применяться при первичном высеве *P. aeruginosa* с высокой эффективностью [17].

Заключение

По результатам представленных клинических наблюдений продемонстрированы хорошая переносимость тобрамицина, его высокая безопасность и удобство применения, при этом отмечается повышение приверженности пациента многокомпонентной базисной терапии. На фоне применения раствора тобрамицина достоверно улучшается функция легких и происходит эрадикация патогена.

Таким образом, ингаляционная форма раствора тобрамицина продолжает являться препаратом выбора при первичном высеве *P. aeruginosa* у пациентов с МВ детского возраста.

Литература

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_konsensus_2017.pdf
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (2): 221–229. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-310OC.
- Bene Z., Fejes Z., Macek M. Jr. et al. Laboratory biomarkers for lung disease severity and progression in cystic fibrosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 508: 277–286. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.015.
- Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- Goss C.H., Burns J.L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007; 62 (4): 360–367. DOI: 10.1136/thx.2006.060889.
- Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17 (3): 170–186. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-aeruginosa-patogennost-patogenez-i-patologiya>
- ECFS patient registry annual data report. 2017. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf
- Somayaji R., Parkins M.D., Shah A. et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.008.
- Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
- Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S75–88. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60011-8.
- Ho S.A., Lee T.W., Denton M. et al. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (1): 43–46. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.08.001.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis — a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
- Taccetti G., Bianchini E., Ciarani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
- Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
- Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.

21. 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. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.002.
22. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 983–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06124-4.
23. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167 (6): 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-855oc.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021. Доступно на: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf
25. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
26. Poole K., Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 (1): 59–71. DOI: 10.2174/1568026013395605.
27. 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. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136.
28. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
29. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; (5): 120–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-5-120-126.
30. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
31. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
32. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5.
33. Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ингаляционный тобрамицин в лечении хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2013; (4): 109–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-109-114.
34. Атанасян Р.А., Кондратьева Е.И., Крылова Н.А. и др. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 278–283. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15068.
35. Public Health England. UK standards for microbiology investigations: Identification of *Pseudomonas* species and other non glucose fermenters. Bacteriology – Identification. 2015; (3): ID 17. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf
36. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
37. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Ju., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
38. Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (2): 221–229. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-310OC.
39. Bene Z., Fejes Z., Macek M. Jr. et al. Laboratory biomarkers for lung disease severity and progression in cystic fibrosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 508: 277–286. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.015.
40. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
41. Goss C.H., Burns J.L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007; 62 (4): 360–367. DOI: 10.1136/thx.2006.060889.
42. Kashirskoy N.Yu., Kondrat'evoy E.I., Krasovskogo S.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 year]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (in Russian).
43. Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A. et al. [*Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and pathology]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015; 17 (3): 170–186. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-aeruginosa-patogennost-patogenez-i-patologiya> (in Russian).
44. ECFS patient registry annual data report. 2017. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf
45. Somayaji R., Parkins M.D., Shah A. et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.008.
46. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
47. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S75–88. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60011-8.
48. Ho S.A., Lee T.W., Denton M. et al. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (1): 43–46. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.08.001.
49. Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55.
50. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
51. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
52. Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
53. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
54. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
55. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
56. 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. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.002.
57. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 983–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06124-4.
58. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis.

Поступила: 24.07.21
Принята к печати: 16.09.21

References

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
2. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Ju., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
3. Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-855oc.
24. Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis: clinical guidelines]. 2021. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf (in Russian).
 25. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 26. Poole K., Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 (1): 59–71. DOI: 10.2174/1568026013395605.
 27. 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. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136.
 28. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr. Drugs.* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
 29. Amelina E.L., Chuchalin A.G. [Inhaled tobramycin in the presence of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2009; (5): 120–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-5-120-126 (in Russian).
 30. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
 31. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
 32. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5.
 33. Amelina E.L., Krasovskiy S.A. [Inhaled tobramycin in the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2013; (4): 109–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-109-114 (in Russian).
 34. Atanesyan R.A., Kondrat'eva E.I., Krylova N.A. [Cystic fibrosis-related diabetes]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 278–283. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15068 (in Russian).
 35. Public Health England. UK standards for microbiology investigations: Identification of *Pseudomonas* species and other non glucose fermenters. Bacteriology – Identification. 2015; (3): ID 17. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf

Received: July 24, 2021

Accepted for publication: September 16, 2021

Информация об авторах / Author Information

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ассистент кафедры генетики болезней дыхательной системы, научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — написание текста, анализ и интерпретация данных
Кондратьева Е.И. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — writing the text, analysis and interpretation of data
Kondratyeva E.I. — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, text editing
 All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.