

Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза

А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{1,2}, В.Д.Шерман¹, Е.Л.Амелина³, А.В.Орлов^{4,5}, О.В.Усачева⁶, В.П.Тараканова⁶, Л.В.Смирнова⁶, Е.В.Паснова², Н.Д.Одинаева², Е.И.Кондратьева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁶ Государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области: 150040, Россия, Ярославль, пр. Октября, 52

Резюме

Хроническая инфекция легких (ХИЛ) является следствием нарушения процесса мукоцилиарного очищения при муковисцидозе (МВ). Для большинства пациентов с МВ неблагоприятный прогноз связан с ХИЛ. Доказано влияние хронического инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* на прогрессивное снижение функции легких и нутритивный статус. Своевременная и эффективная антибактериальная терапия (АБТ), направленная на эрадикацию или контроль над грамотрицательной флорой, оказывает влияние на продолжительность и качество жизни. Целью исследования явилось изучение безопасности и эффективности ингаляционного введения колицистиметата натрия (торговое наименование Колимистин®). Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом МВ ($n = 42$: 27 детей, средний возраст – $12,4 \pm 4,5$ (5–17) года; 15 взрослых, средний возраст – $22,7 \pm 6,3$ (19–43) года). Увеличение титра *P. aeruginosa* в монокультуре или различных ассоциациях выявлено у 38 пациентов, *Achromobacter spp.* – у 4. На старте терапии и через 3 мес. у всех пациентов проводилась оценка микробного статуса, функции внешнего дыхания (ФВД), нутритивного статуса и оценка самочувствия (в баллах), фиксировались нежелательные побочные реакции (НПР), обострения и применение АБТ при получении ингаляций колицистиметата натрия. Результаты. У пациентов общей группы и детей выявлено достоверное улучшение нутритивного статуса по массе тела ($p < 0,007$) и росту ($p < 0,001$); у детей также отмечено достоверное увеличение массы тела ($p < 0,034$) и роста ($p < 0,0001$). Через 3 мес. терапии у пациентов старше 18 лет зарегистрировано достоверное увеличение массы тела ($p < 0,045$), также отмечено увеличение индекса массы тела ($p < 0,013$). Достоверных улучшений форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по данным ФВД не выявлено. Эффективность терапии у пациентов общей группы ($p < 0,001$) и детей ($p < 0,002$) определялась по данным оценки самочувствия. У взрослых пациентов достоверной разницы не выявлено ($p < 0,067$). На старте терапии 2 пациента прекратили участие в исследовании из-за НПР. Заключение. Продemonстрирована эффективность и безопасность колицистиметата натрия при бронхолегочных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* в монокультуре и в ассоциации с *Achromobacter spp.* Таким образом, препарат может быть рекомендован для терапии детей и взрослых с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, колицистиметат натрия, ингаляционная терапия, функция внешнего дыхания, индекс массы тела.

Конфликт интересов: Исследование проведено при поддержке компании «Ринфарм».

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Ринфарм».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (протокол № 4 от 16.05.22).

© Воронкова А.Ю. и соавт., 2023

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Усачева О.В., Тараканова В.П., Смирнова Л.В., Паснова Е.В., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И. Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 498–508. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508

Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis

Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Victoria D. Sherman¹, Elena L. Amelina³, Alexander V. Orlov^{4,5}, Olga V. Usacheva⁶, Valentina V. Tarakanova⁶, Larisa V. Smirnova⁶, Ekaterina V. Pasnova², Nuriniso D. Oдинаева², Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

- ² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia; Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁴ St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “Children’s City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel’cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia
- ⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia
- ⁶ State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region “Central City Hospital”, Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region: pr. Oktyabrya 52, 150040, Yaroslavl, Russia

Abstract

Chronic lung infections are a consequence of the disturbance of mucociliary clearance process in cystic fibrosis. For most patients with cystic fibrosis, chronic lung infection is associated with a poor prognosis. The impact of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection on progressive deterioration of lung function and nutritional status has been established. Timely and effective antibiotic therapy aimed at eradication or control of gram-negative flora affects the duration and quality of life. **The purpose of the study.** To investigate the safety and efficacy of inhaled administration of sodium colistimethate (Colimistin®). **Methods.** The study enrolled 42 patients (27 patients aged 5 to 17 years and 15 patients over 18 years) with an established diagnosis of cystic fibrosis, 38 with monoculture of *P. aeruginosa* or various associations, 4 with *Achromobacter spp.* culture. Microbial status, external respiratory function, nutritional status, assessment of well-being, adverse reactions, exacerbations, and use of antibiotic therapy during colimistin inhalations were recorded in all patients at baseline and at 3 months. **Results.** A significant improvement in nutritional status in terms of weight ($p < 0.007$) and height ($p < 0.001$) was shown in the general patient group and the children’s group. In the group of children, there was a significant increase in weight ($p < 0.034$) and height ($p < 0.0001$). In the group of patients older than 18 years, there was a significant increase in weight ($p < 0.045$) and BMI three months after therapy ($p < 0.013$). There were no significant improvements in FVC and FEV₁. The treatment efficacy was shown by the assessment of well-being in the general patient group ($p < 0.001$) and in the children’s group ($p < 0.002$). No significant difference was found in the adult patient group ($p < 0.067$). Two patients dropped out of the study due to ADR at the start of therapy. **Conclusion.** Sodium colistimethate showed efficacy and safety in bronchopulmonary infections caused by *P. aeruginosa* in monoculture and in association with *Achromobacter spp.* and may be recommended for use in children and adults with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, sodium colistimethate, inhalation therapy, respiratory function, body mass index.

Conflict of interest: The study was conducted with the support of RINPHARM LLC.

Funding. The article was published with the support of RINPHARM LLC.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”, Protocol No.4 dated May 16, 2022.

© Voronkova A.Yu. et al., 2023

For citation: Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Amelina E.L., Orlov A.V., Usacheva O.V., Tarakanova V.V., Smirnova L.V., Pashova E.V., Odinaeva N.D., Kondratyeva E.I. Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 498–508 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. При генетическом дефекте увеличивается вязкость жидкого секрета экзокринных желез. Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Основной причиной инвалидизации и смертности больных с МВ является поражение бронхолегочной системы. Хроническая инфекция легких (ХИЛ) является следствием нарушения процесса мукоцилиарного очищения при МВ [1].

Для большинства пациентов с МВ неблагоприятный прогноз связан с ХИЛ, вызванной доминирующими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* (BCC), *Achromobacter spp.* и другими неферментирующими микроорганизмами), при которой требуется постоянная дорогостоящая антибактериальная терапия (АБТ) [1, 2]. С увеличением возраста пациентов отмечается увеличение частоты ХИЛ и числа курсов АБТ [3–5].

Актуальным является эрадикация значимых патогенов: *P. aeruginosa*, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA), *Achromobacter spp.*, BCC. Самым распространенным бактериальным патогеном из группы грамотрицательных микроорганизмов является *P. aeruginosa*. Доказано влияние хронического инфицирования *P. aeruginosa* на прогрессивное снижение функции легких и продолжительность жизни пациентов [5–7].

По данным регистра больных МВ Российской Федерации (2020), частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой составляет:

- *S. aureus* — 63,1 %;
- *P. aeruginosa* (ХИЛ) — 34,1 %;
- *P. aeruginosa* (интермиттирующее увеличение титра) — 16,9 %;
- BCC — 5,1 %;
- *Achromobacter spp.* — 7,6 %;
- *Stenotrophomonas maltophilia* — 5,3 %;
- MRSA — 3,1 % [5].

Возрастные особенности распространенности *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* по данным регистра больных МВ Российской Федерации представлены в табл. 1.

Таблица 1
Распространенность *Pseudomonas aeruginosa*
и *Achromobacter spp.* среди детей и взрослых
с муковисцидозом в 2020 г.; %

Table 1
Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa*
and *Achromobacter spp.* in children and adults
with cystic fibrosis in 2020; %

Флора	Общая группа	Дети	Взрослые
<i>P. aeruginosa</i> (ХИЛ)	34,1	28,5	59,8
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев)	16,9	18,2	11,1
<i>Achromobacter spp.</i>	7,6	6,1	14,6

Примечание: ХИЛ – хроническая инфекция легких.

Широкая распространенность синегнойной инфекции связана с приобретением псевдомонадами множественной резистентности к антибактериальным препаратам (АБП). *P. aeruginosa* является значимым возбудителем среди резистентных к АБП грамотрицательных бактерий, вызывающих госпитальные инфекции [8, 9]. По данным анализа резистентности за 2000–2015 гг. [8] показано, что в этот период наиболее часто использовался антисинегнойный АБП колистиметат натрия, активный в отношении 100 % штаммов [9].

По результатам анализа чувствительности синегнойной палочки и других значимых грамотрицательных микроорганизмов (2018–2019) отмечено увеличение числа случаев резистентности *P. aeruginosa* к колистиметату натрия (1,2 % vs 7,1 %) и карбапенемам (17,0 % vs 25,3 %) Увеличилось также число мукоидных фенотипов *P. aeruginosa muc.*, резистентных к карбапенемам (40 % vs 45 %) и цефтазидиму (26,3 % vs 30,2 %). По данным анализа штаммов *Achromobacter spp.* также выявлено большое число штаммов, резистентных к карбапенемам (15,4 % vs 29,1 %), с сохранением 100%-ной чувствительности к колистиметату натрия [10].

Колистиметат натрия – продуцент *Bacillus polymyxa var. colistinus* из группы полимиксинов. Оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии с гидрофобной мембраной, находящиеся в стадиях деления и покоя путем изменения структуры цитоплазматической мембраны. Препарат разрушает клеточную стенку, проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель [11, 12].

Развитие резистентности обусловлено модификацией липополисахарида или других компонентов в мембране бактериальных клеток. Опыт применения ингаляционного колистиметата натрия у пациентов с полирезистентной грамотрицательной флорой показывает хорошие результаты в отношении клинического и лабораторного эффекта [13].

В настоящее время у больных МВ ингаляционный колистиметат натрия широко используется при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa* [14].

Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, при терапии грамотрицательной инфекции ведущими препаратами с высокой степенью доказанности эффективности и безопасности являются ингаляционные тобрамицины, колистиметат натрия и азтреонам [14–20].

С возрастом число больных МВ, получающих непрерывную терапию, включающую комбинации различных противосинегнойных ингаляционных АБП, увеличивается в связи с высокой долей инфицирования *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* у пациентов старшего возраста. Ингаляционные противомикробные препараты используются при первом высеве *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* для профилактики и лечения легочных обострений, а также контроля над хронической синегнойной инфекцией при МВ [21, 22].

При ингаляционном использовании АБП отмечается ряд преимуществ по сравнению с системной терапией, поскольку относительно высокая концентрация препарата создается непосредственно в легких, при этом улучшаются фармакокинетические / фармакодинамические параметры и снижается токсичность [23].

Целью исследования явилось изучение безопасности и эффективности ингаляционного введения колистиметата натрия.

Материалы и методы

В мае – октябре 2022 г. проведено наблюдательное неинтервенционное проспективное когортное многоцентровое исследование применения колистиметата натрия (торговое наименование Колимистин® порошок для приготовления раствора для ингаляций 1 000 000 ед.) в терапии инфекции *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* у пациентов с МВ.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ ($n = 42$: 27 детей (14 (51,85 %) мальчиков, 13 (48,15 %) девочек), средний возраст – $12,4 \pm 4,5$ (5–17) года; 15 взрослых (8 (53,4 %) мужчин, 7 (46,6 %) женщин), средний возраст – $22,7 \pm 6,3$ (19–43) года), наблюдаемые в 4 российских центрах муковисцидоза [6]. Все пациенты получали АБТ ингаляционным колистиметатом натрия в дозах 1–2 млн ед. 2 раза в день через компрессорный ингалятор.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз МВ;
- возраст 5 лет и старше;
- наличие синегнойной инфекции или инфекции, вызванной *Achromobacter spp.*, – первый высев;
- рецидивирующая ХИЛ;
- подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к колистиметату натрия или любому другому компоненту препарата;
- тяжелое состояние пациента;
- декомпенсация органов и систем или сопутствующих заболеваний;
- показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 25 %_{долж.};

- увеличение титра ВСС;
- участие пациента в другом исследовании;
- трансплантация легкого / легких в анамнезе или потребность в подобной трансплантации в течение ближайших 6 мес.;

Все пациенты старше 15 лет и родители пациентов от 5 до 17 лет подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (от 16.05.22, протокол № 4).

Завершили исследование 40 пациентов; у 2 пациентов зафиксирована нежелательные побочные реакции (НПР).

Препарат назначался согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению: ингаляции по 1 млн ед. (80 мг) или 2 млн ед. (160 мг) 2 раза в день в течение 3 мес. При этом все пациенты получали базисную терапию.

Дизайн исследования. Больные наблюдались в течение 3 мес. Проведено 3 визита:

- 1-й / скрининговый (оценка микробиологического статуса, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и состояния пациента);
- 2-й – старт терапии (не позднее 14 дней от скринингового визита).

Если у пациента имелись все необходимые данные до начала исследования, то скрининговый и 1-й визиты были совмещены, т. к. при наличии анализа посева мокроты в течение последнего месяца при скрининговом визите не требовалось много времени для определения критериев включения / исключения.

На 2-м и 3-м визитах проводилась оценка клинических показателей и показателей ФВД, посев мокроты на флору и чувствительность к АБП. Пациенты заполняли анкету самочувствия.

При выполнении спирометрии оценивались показатели ФВД (%_{долж.}) – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Исследование ФВД

проводилось в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society (ATS)*) / Европейского респираторного (*European Respiratory Society (ERS)*) обществ [24, 25].

Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью шкалы оценки роста и развития детей (*Anthro plus*), индекса массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса тела, кг / рост (м)²) (Всемирная организация здравоохранения: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>). При оценке нутритивного статуса детей использовалась система перцентилей. За нормальные величины принимались значения от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста (50-й перцентиль).

Микробиологические исследования

Исследование проводилось в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [26], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РФСР 19.12.91) [27] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Исследования по определению чувствительности к антимикробным препаратам проводились согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [28, 29].

Оценка клинических симптомов проводилась на 2-м и 3-м визитах по 4-балльной шкале (табл. 2).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26.

Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Ша-

Таблица 2
Оценка клинических симптомов у пациентов с муковисцидозом, получающих ингаляционный колестиметат натрия; баллы

Table 2
Assessment of clinical symptoms in patients with cystic fibrosis receiving inhaled sodium colistimethate; score

Показатель	0	1	2	3
Кашель	Нет	Слабо выражен	Умеренно выражен	Сильный
Мокрота:				
• количество	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Обильная
• характер	Слизистая	Серозно-гнойная	Гнойно-серозная	Гнойная
Одышка	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильная
Температура, °С	< 36,9	37,0–37,9	38,0–38,9	> 39,0
Боль в груди	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильная

Примечание: минимальное количество баллов – 0, максимальное – 18.

Note: the minimum score is 0, the maximum score is 18.

пиро—Уилка. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) (при нормальном распределении); медиана (Me) ($Q1$; $Q3$) квартили (при распределении, отличном от нормального).

Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%).

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна—Уитни, для анализа номинальных данных при использовании критерия C^2 Пирсона, точного критерия Фишера.

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до—после») в зависимости от нормальности распределения использовался парный t -критерий Стьюдента (нормальное распределение), критерии Уилкоксона (распределение, отличное от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Завершили исследование 40 пациентов (15 взрослых и 25 детей). У 2 детей терапия была прекращена из-за развившихся НПР.

У всех пациентов, кроме одного, установлен «тяжелый» генотип, представленный патогенными вариантами гена *CFTR* I и II классов; 20 (47,6 %) пациентов являлись гомозиготами по генетическому варианту *F508del*, 15 (35,7 %) — компунд-гетерозиготами с наличием в генотипе патогенного варианта *F508del*. У остальных пациентов варианта *F508del* в генотипе не выявлено. У 1 ребенка отмечен «мягкий» генотип *CFTR*del2,3/E92K.

Таргетную терапию получали 22 (52 %) пациента, из них 18 (81 %) детей. Лумакафтор / ивакафтор получали 15 пациентов (4 взрослых); 7 детей (взрослых пациентов среди них не было) получали элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Из 42 пациентов, включенных в исследование, синегнойная инфекция выявлена у 38 (90,5 %), в т. ч. у 32 (71,4 %) пациентов, среди которых 19 (45,2 %) детей, — хроническая синегнойная инфекция; из 4 (4,9 %) детей с рецидивирующим уве-

личением титра *P. aeruginosa* у 2 наблюдался первичный высеv. У 2 взрослых (у 1 выявлена ассоциация с *P. aeruginosa*, плоские колонии) из 11 пациентов с хронической синегнойной инфекцией в микробиологическом статусе обнаружено возрастание количества мукоидных колоний *P. aeruginosa*.

У 2 (4,7 %) пациентов выявлена микробная ассоциация — сочетание увеличения титра *P. aeruginosa* и MRSA, у 1 (2,3 %) — *P. aeruginosa* + *Achromobacter spp.* Хроническое увеличение титра *Achromobacter spp.* отмечено у 4 (9,5 %) взрослых пациентов.

Характеристика пациентов в зависимости от увеличения микрофлоры представлена в табл. 3.

Дети до 8 лет получали ингаляции колестиметата натрия в дозе 1 млн ед. (80 мг) 2 раза в день, дети старше 8 лет и взрослые — в дозе 2 млн ед. (160 мг) 2 раза в день.

При оценке изучаемых показателей в динамике на старте и через 3 мес. (оценивался нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ, ИМТ (перцентили) у детей, данные функции внешнего дыхания — ФЖЕЛ, ОФВ₁) у пациентов общей группы выявлено достоверное увеличение массы тела и роста (у взрослых — ИМТ и оценки самочувствия (в баллах)). Динамика данных показателей представлена в табл. 4. Изменения показателей ФВД были недостоверными.

При распределении пациентов по возрастным группам (взрослые — старше 18 лет; дети — 5—17 лет) выявлена достоверная положительная динамика у детей по данным абсолютных значений массы тела и роста, оценки самочувствия в течение 3 мес. и терапии (табл. 5). У взрослых пациентов достоверного изменения изучаемых показателей не отмечено, за исключением динамики абсолютного значения массы тела, которая на старте терапии составила $60,1 \pm 12,5$ кг, через 3 мес. — $60,6 \pm 12,5$ кг ($p < 0,046$).

При оценке бактериологической эффективности по сравнению с показателями на старте терапии определялось число больных, у которых отсутствовал высеv, был снижен, повышен или сохранен титр, выявлена суперинфекция (присоединение другой значимой микрофлоры).

При анализе микробиологического статуса через 3 мес. терапии колестиметатом натрия выявлено от-

Таблица 3
Распределение пациентов по микробиологическому статусу в зависимости от возраста; n (%)

Table 3
Distribution of patients by microbiological status depending on age; n (%)

Микробиологический статус	Дети (n = 27)	Взрослые (n = 15)	Общая группа (n = 42)
Первый высеv <i>P. aeruginosa</i>	2 (7,4)	0	2 (4,7)
Рецидивирующий высеv <i>P. aeruginosa</i>	4 (14,82)	0	4 (9,4)
Хронический высеv <i>P. aeruginosa</i>	19 (70,1)	11 (73,3)	30 (75,0)
Хронический высеv <i>P. aeruginosa</i> + MRSA	2 (7,4)	0	3 (7,1)
Хронический высеv <i>P. aeruginosa</i> + <i>Achromobacter spp.</i>	0	1 (6,66)	1 (2,3)
Хроническое увеличение титра <i>Achromobacter spp.</i>	0	3 (20,0)	3 (7,14)
Итого	27 (100)	15 (100)	42 (100)

Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4
Динамика основных показателей эффективности применения колестиметата натрия в течение 3 мес. наблюдения; $M \pm SD$

Table 4
Dynamics of the main indicators of the effectiveness of the use of sodium colistimethate during 3 months; $M \pm SD$

Показатель	n	Старт	3 мес.	$p < 0,05$
Рост, см, Me (Q1; Q3)	40	160,0 (144,5; 169,5)	160,5 (147,5; 170,5)	0,007
Масса тела, кг	40	46,7 \pm 2,9	47,4 \pm 2,8*	0,001
ИМТ, кг / м ² :				
• взрослые	15	20,7 \pm 3,1	20,8 \pm 3	0,013
• дети (перцентили)	25	29,72 \pm 5,05	30,63 \pm 5,08	0,681
ФЖЕЛ, % _{дож.} , Me (Q1; Q3)	38	96 (78,5; 107,9)	98(80,6; 107,0)	0,123
ОФВ ₁ , % _{дож.} , Me (Q1; Q3)	38	89,0 (64,0; 100,0)	86,0 (62,5; 104,0)	0,174
Баллы	40	5,02 \pm 3,38	3,92 \pm 3,49**	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Me – медиана; * – увеличение за 3 мес. терапии массы тела у 55 % пациентов; ** – оценка по шкале самочувствия достоверно понизилась у 58 % пациентов.

Note: *, increase of body weight during 3 months of the treatment in 55% of patients; **, assessment on the scale of well-being significantly decreased in 58% of patients.

Таблица 5
Динамика основных показателей эффективности применения колестиметата натрия в течение 3 мес. наблюдения в группе детей ($n = 25$); $M \pm SD$

Table 5
Dynamics of the main indicators of the effectiveness of the use of sodium colistimethate during 3 months in the group of children ($n = 25$); $M \pm SD$

Показатель	Старт	3 мес.	$p < 0,05$
Рост, см	145,9 \pm 24,7	147,1 \pm 24,4*	0,0001
Масса тела, кг	38,7 \pm 16,3	39,5 \pm 15,8**	0,034
ИМТ, кг / м ² , перцентили (дети)	29,72 \pm 24,75	30,63 \pm 24,91	0,681
ФЖЕЛ	92,3 \pm 18,81	94,92 \pm 16,42	0,106
ОФВ ₁ , Me (Q1; Q3)	94,5 (73,75; 103,0)	99,9 (74; 105,25)	0,092
Баллы	5,02 \pm 3,38	3,92 \pm 3,49***	0,002

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Me – медиана; увеличение за 3 мес. терапии у 60 % пациентов: * – роста; ** – массы тела; *** – через 3 мес. наблюдения оценка по шкале самочувствия достоверно понизилась у 48 % пациентов.

Note: increase over 3 months of the treatment in 60% of patients: *, growth; **, body weights; ***, after 3 months, the assessment on the scale of well-being significantly decreased in 48% of patients.

сутствие высевов у 20 % пациентов до 18 лет (у 2 пациентов отмечен первичный высев, у 2 – рецидивирующее увеличение титра *P. aeruginosa*). У пациентов, у которых на старте терапии выявлено увеличение количества плоских и мукоидных колоний ($n = 2$), через 3 мес. ингаляций отмечено отсутствие возрастания плоских колоний, но степень обсемененности мукоидных колоний *P. aeruginosa* оставалась без изменений. Также на старте терапии у 4 взрослых пациентов наблюдалось массивное увеличение титра *Achromobacter spp.*, у 1 – в ассоциации с *P. aeruginosa*. Через 3 мес. терапии в посеве мокроты у 1 пациента увеличения титра *Achromobacter spp.* не выявлено. Также у взрослых пациентов с хроническим увеличением титра *P. aeruginosa* ($n = 2$) через 3 мес. применения колестиметата натрия микробиологическое обследование не выполнено.

Исходный титр обсемененности отмечен у 3 пациентов, которые на фоне терапии ингаляционным колестиметатом натрия перенесли обострение бронхолегочного процесса, у них проведен курс внутривенной АБТ в течение 14 дней.

Динамика эффективности терапии по данным микробиологического обследования представлена в табл. 6.

Выявлены различия динамики степени обсемененности у пациентов разных возрастных групп (дети и взрослые). Отсутствие высевов после 3 мес. лечения отмечено у 7 (28 %) из 25 детей, у 5 (20 %) пациентов отмечено снижение титра. У 13 (52 %) детей титр обсемененности не изменился. У взрослых пациентов отсутствия высевов синегнойной палочки не выявлено. Степень обсемененности у 3 пациентов, у которых отмечено повышение уровня *Achromobacter spp.*, не изменилась, однако у 1 пациента при хроническом высеве *Achromobacter spp.* и *P. aeruginosa* повышения титра после 3 мес. лечения колестиметатом натрия не выявлено.

Во время исследования у 9 (21 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок) отмечено обострение бронхолегочного процесса, при котором потребовалась внутривенная АБТ ($n = 7$), при этом увеличение титра *Achromobacter spp.* отмечено у 3 из них, 2 пациента получали пероральную АБТ во время обострения.

Таблица 6
Динамика степени обсемененности *Pseudomonas aeruginosa* и *Achromobacter spp.* при микробиологическом исследовании биоматериала из нижних дыхательных путей пациентов с муковисцидозом (n = 40)

Table 6
Dynamics of the degree of contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and *Achromobacter spp.* during microbiological examination of biomaterial from the lower respiratory tract of patients with cystic fibrosis (n = 40)

Показатель	n (%)	Примечание
<i>P. aeruginosa</i> (n = 36) + <i>Achromobacter spp.</i> (n = 4)		
Отсутствие высева	8 (20,0)	Из 8 пациентов 7 – дети. У 1 взрослого пациента отсутствовал высев и <i>Achromobacter spp.</i> , и <i>P. aeruginosa</i>
Сохранение титра <i>P. aeruginosa</i> (n = 17), <i>Achromobacter spp.</i> (n = 3)	20 (50,0)	У 2 пациентов отсутствовал высев <i>P. aeruginosa</i> при сохраняющемся титре высева <i>P. aeruginosa muc</i>
		У 1 пациента при том же титре <i>P. aeruginosa</i> отмечен первый высев <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
		У 3 пациентов при хроническом увеличении титра <i>Achromobacter spp.</i> не выявлено тенденции к изменению титра обсемененности
Снижение титра	9 (22,5)	Все пациенты с <i>P. aeruginosa</i>
Увеличение титра	1 (2,5)	У 1 пациента с <i>P. aeruginosa</i> отмечено увеличение титра с 10 ³ до 10 ⁴
Нет данных	2 (5)	У 2 пациентов микробиологическое обследование не выполнено
Итого	40 (100,0)	–

Кратковременные НПР на старте терапии наблюдались в 8 случаях, при этом медикаментозной терапии и отмены препарата не потребовалось. У 2 (4,76 %) взрослых пациентов отмечалась тошнота во время терапии, отмены препарата также не потребовалось.

Через 3 мес. терапии колестиметатом натрия хорошая переносимость отмечена у 38 (90,47 %) пациентов, усиление кашля и незначительная одышка – у 3 (7,14 %) детей, один из них жаловался на неприятный вкус. Данные проявления купировались самостоятельно, отмены препарата не потребовалось. У 1 взрослого пациента в начале терапии появилось кровохарканье, которое отмечалось и до применения колестиметата натрия. На першение в горле пожаловался 1 взрослый пациент. У 2 (4,76 %) детей ингаляции были отменены в связи с ухудшением состояния на старте терапии. Пациентка 17 лет предъявляла жалобы на затруднение дыхания, кашель, большое количество мокроты на 3-и сутки приема препарата. Терапия колестиметатом натрия была отменена, НПР купировались в течение 1 суток. При повторной попытке приема препарата через 1 нед. симптоматика повторилась. Препарат был отменен, более не назначался. Оформлено извещение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения. У другой пациентки 7 лет на 1-е сутки после начала ингаляций колестиметата натрия отмечено затруднение дыхания, осиплость голоса, гиперемия щек. Препарат был отменен на 2-е сутки применения, симптоматика купировалась через 1 сутки, более не повторялась. Также было оформлено извещение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о НПР на препарат. О данных случаях был также извещен производитель препарата.

Обсуждение

Основной причиной неблагоприятного прогноза у больных МВ являются инфекционные процессы в легких, вызываемые различными возбудителями, среди которых доминирующими являются синегнойная палочка и другая грамотрицательная полирезистентная флора. При присоединении грамотрицательной флоры ухудшается состояние больных, что способствует деградации функции легких, снижению нутритивного статуса и продолжительности жизни.

Контроль над хронической и рецидивирующей синегнойной инфекцией и эрадикационные курсы первого высева синегнойной палочки и *Achromobacter spp.* обеспечиваются при ингаляционной противосинегнойной терапии, прежде всего препаратами колестиметата натрия, которые входят во многие эрадикационные и терапевтические схемы у больных МВ в России, Европе и многих стран мира [12, 14, 20–23]. В настоящее время в Российской Федерации существует большое количество препаратов колестиметата натрия различных производителей. Эффективность изучаемого препарата колестиметата натрия (Колимистин®) продемонстрирована при применении у пациентов с синегнойной инфекцией и высевам *Achromobacter spp.* Прибавка массы тела ($p < 0,007$) и роста ($p < 0,001$) отмечена у всех пациентов (общей группы и детей), при этом у детей наблюдалось достоверное увеличение массы тела ($p < 0,034$) и роста ($p < 0,0001$). Увеличения перцентиля ИМТ не отмечено, т. к. изменение ИМТ зависит от изменений массы тела или роста. Через 3 мес. после терапии у пациентов старше 18 лет зарегистрировано достоверное увеличение массы тела ($p < 0,045$) и ИМТ ($p < 0,013$), однако достоверного увеличения показателей ФВД (ФЖЕЛ

и ОФВ₁) не выявлено. Эффективность проводимой терапии установлена при оценке самочувствия в общей группе взрослых ($p < 0,001$) и детей ($p < 0,002$), причем у взрослых пациентов достоверной разницы не выявлено ($p < 0,067$). Во время исследования 8 (19 %) пациентов перенесли обострение бронхолегочного процесса, в 7 случаях потребовалось применение внутривенной АБТ.

Эффективность препарата доказана при анализе бактериальной обсемененности: у 8 (20,0 %) пациентов через 3 мес. в контрольном посеве мокроты возращение исследуемой флоры отсутствовало (у 7 пациентов увеличения титра *P. aeruginosa* не выявлено, у 1 взрослого *Achromobacter spp.* не высеян, ранее у него наблюдался хронический высев *Achromobacter spp.*). У 9 (22,5 %) пациентов отмечено снижение титра *P. aeruginosa*. У 50 % пациентов титр не изменился, незначительное увеличение титра обсемененности при высевах (10^3 до 10^4) отмечено только в 1 случае. У 1 пациента с синегнойной инфекцией после курса применения препарата в посеве мокроты выявлен новый патоген – *Stenotrophomonas maltophilia*.

Показана хорошая переносимость препарата Колимистин®: исследование завершили 40 (95,23 %) пациентов, лишь у 2 детей препарат был отменен в связи с НПР. Остальные НПР, отмеченные лечащими врачами и пациентами на фоне терапии, купировались самостоятельно в короткие сроки (2–3 дня), отмены препарата не потребовалось.

Заключение

По результатам наблюдательного многоцентрового проспективного когортного исследования по применению препарата колистиметата натрия (торговое наименование Колимистин®) у взрослых и детей с МВ продемонстрирована его эффективность и безопасность при бронхолегочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa* в монокультуре и ассоциации с *Achromobacter spp.* Таким образом, препарат может быть рекомендован для применения у детей и взрослых при МВ.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика; 2021.
- Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
- 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://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmhc-2015-t17-n3-p170/cmhc-2015-t17-n3-p170.pdf>
- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2010; 87 (1): 15–20. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395>
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., ред. Национальный консенсус. «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 147–159. DOI: 10.36488/смhc.2019.2.147-159.
- Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет.* 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
- Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А. Молекулярные механизмы формирования антибиотикорезистентности у Pseudomonas aeruginosa при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Тезисы XX международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20 (Прил. 1): 8. Доступно на: https://www.ulsu.ru/media/uploads/artamonovam2013%40yandex.ru/2018/12/13/XX_%D0%9C%D0%90%D0%9A%D0%9C%D0%90%D0%A5_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B.pdf
- Воронкова А.Ю., Кондратьева, Чернуха М.Ю. и др. Анализ микробиологического пейзажа пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации в 2018–2019 г. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (4): 298. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mikrobiologicheskogo-peyzazha-patsientov-s-mukovistsidozom-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-2019g/viewer>
- Hengzhuang W., Green K., Pressler T. et al. Optimization of colistin dosing regimen for cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa biofilm lung infections. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (5): 509–657. DOI: 10.1002/ppul.24269.
- Шабалова Л.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. и др. Опыт применения колистиметата натрия (Колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2016; (6): 85–88. Доступно на: http://pediatryajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4772.pdf [Дата обращения: 20.03.23].
- Балалаева М.А., Селиванова Л.В., Дымова О.В. и др. Клинический случай эффективного лечения пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами, с использованием ингаляционного колистиметата натрия. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (6): 72–77. DOI: 10.1021/2078-5658-2022-19-6-72-77.
- 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.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. EPS7.10 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): 55. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30340-5.
- 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., Cariani L. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. 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.
- Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane*

- Database Syst. Rev.* 2018; 3 (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
- Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
 - 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.
 - Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent Insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
 - Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590st.
 - Polgar G.V. Promadhat pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
 - Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. и др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Тверь; 2019.
 - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии. Методические рекомендации. М.; 1991. Доступно на: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Дата обращения: 30.30.2023].
 - Рекомендации МАКМАХ. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. 2021. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Дата обращения: 17.03.2023].
 - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints [Accessed: March 17, 2023].
 - Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics in a 15-year follow-up (2000–2015)]. *Meditsinskiy sovet.* 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
 - Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu., Siyanova E.A. [Molecular mechanisms of formation of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. Abstracts of the XX International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20 (Suppl. 1): 8. Available at: https://www.ulsu.ru/media/uploads/artamonovamn2013%40yandex.ru/2018/12/13/XX_%D0%9C%D0%90%D0%9A%D0%9C%D0%90%D0%A5_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B.pdf (in Russian).
 - Voronkova A.Yu., Kondratyeva, Chernukha M.Yu. et al. [Analysis of the microbiological landscape of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2018–2019]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65 (4): 298. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mikrobiologicheskogo-peyzazha-patsientov-s-mukovistsidozom-v-rossiyskovyeh-federatsii-v-2018-2019g/viewer> (in Russian).
 - Hengzhuang W., Green K., Pressler T. et al. Optimization of colistin dosing regimen for cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* biofilm lung infections. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (5): 509–657. DOI: 10.1002/ppul.24269.
 - Shabalova L.A., Polikarpova S.V., Pivkina N.V. et al. [Experience of sodium colistimethate (colistin) use for *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis]. *Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2016; (6): 85–88 Available at: http://pediatria-journal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4772.pdf [Accessed: March 20, 2023] (in Russian).
 - Balalaeva M.A., Selivanova L.V., Dymova O.V. et al. [Clinical case of effective treatment of pneumonia caused by polyresistant strains with the use of inhalation colistimethate sodium]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2022; 19 (6): 72–77. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-72-77 (in Russian).
 - 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.
 - Morton R., Doe S., Banya W. et al. EPS7.10 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): 55. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30340-5.
 - 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., Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-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.
 - Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3 (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
 - Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
 - 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.
 - Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent Insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.

Поступила: 15.04.23

Принята к печати: 08.06.23

References

- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika; 2021 (in Russian).
- Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
- Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A. et al. [Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and diseases]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17 (3): 170–186. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmac-2015-t17-n3-p170/cmac-2015-t17-n3-p170.pdf> (in Russian).
- Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of developing developmental pathways in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 87 (1): 15–20. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. Moscow: Borges; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> (in Russian).
- Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleynova E.Yu. et al. [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2019; 21 (2): 147–159. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159 (in Russian).

24. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590st.
25. Polgar G.V. Promadhat pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
26. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. [Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Tver'; 2019 (in Russian).
27. Ministry of Health of the Russian Federation [Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines]. Moscow; 1991. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Accessed: March 03, 2023] (in Russian).
28. [IACMAC recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs]. 2021. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Accessed: March 17, 2023] (in Russian).
29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints [Accessed: March 17, 2023].

Received: April 15, 2023

Accepted for publication: June 08, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., заведующий инфекционно-бронхитальным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский

университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Aleksander V. Orlov, Candidate of Medicine, Head of the Infectious-Boxing Department, St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "Children's City Hospital of St. Olga"; Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Усачева Ольга Викторовна — врач-пульмонолог Детской поликлиники № 1 Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: ousachyova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5465-8854>)

Olga V. Usacheva, Pulmonologist, Children's Polyclinic No.1, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: ousachyova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5465-8854>)

Тараканова Валентина Викторовна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: valentinatarakanova10@gmail.com

Valentina V. Tarakanova, Pulmonologist, Pulmonology Department, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: valentinatarakanova10@gmail.com

Смирнова Лариса Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: smirnova-yar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-2570>)

Larisa V. Smirnova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Pediatric Pulmonology Department, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: smirnova-yar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-2570>)

Паснова Екатерина Витальевна — заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Ekaterina V. Pasnova, Head of the Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Одинаева Нурино Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. – концепция и дизайн исследования

Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Усачева О.В., Смирнова Л.В., Тараканова В.П. – сбор клинического материала

Воронкова А.Ю. – обработка баз данных

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. – написание и редактирование текста

Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. – организация исследования

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. – concept and design of the study

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Amelina E.L., Orlov A.V., Usacheva O.V., Smirnova L.V., Tarakanova V.P. – collecting the clinical material

Voronkova A.Yu. – database processing

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. – writing and editing the text

Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. – organization of the study

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.