

Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом

Е.Б. Павлинова¹, А.Г. Мингаирова¹, Т.И. Сафонова², И.А. Киришина¹, З.А. Закирова², Т.Ю. Корнеева², А.А. Шевлякова², Т.Я. Лапунова², О.П. Архипова², Н.Ю. Власенко¹, Н.А. Полянская¹, О.А. Савченко¹, В.И. Демченко¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия

Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children

E.B. Pavlinova¹, A.G. Mingairova¹, T.I. Safonova², I.A. Kirshina¹, Z.A. Zakirova², T.Yu. Korneeva², A.A. Shevlyakova², T.Ya. Lapunova², O.P. Arkhipova², N.Yu. Vlasenko¹, N.A. Polyanskaya¹, O.A. Savchenko¹, V.I. Demchenko¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia

Цель: изучение клинико-микробиологических особенностей поражения органов дыхания и оценка эффективности элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей, наблюдающихся в региональном центре муковисцидоза. В Омском центре муковисцидоза проведен ретроспективный анализ историй болезни 48 детей с оценкой клинических и функциональных показателей в зависимости от возраста и микробиологического статуса дыхательных путей. Дана сравнительная оценка эффективности оригинального и дженерического ингаляционного тобрамицина.

Результаты. В 66,7% бактериальных посевов мокроты больных муковисцидозом микроорганизмы высевались в ассоциации. Из клинически значимых патогенов лидировали золотистый стафилококк (18,9%) и синегнойная палочка (16,6%) со значительным преобладанием немукцидных форм. За период 2011–2016 гг. уменьшилось количество штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительных ко всем используемым антибиотикам. У детей, инфицированных синегнойной палочкой, отмечались более выраженные отклонения в показателях функции внешнего дыхания по данным компьютерной бронхофонографии, спирометрии и чаще встречались изменения на мультиспиральной компьютерной томограмме органов грудной клетки, чем у больных без синегнойной инфекции. Перевод пациентов с оригинального препарата ингаляционного тобрамицина на дженерик не привел к повышению частоты обострений респираторного синдрома, не увеличил потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии и не повлиял на степень микробной колонизации мокроты.

Заключение. Отмечен рост устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Замена оригинального ингаляционного тобрамицина на дженерик не вызвала ухудшение клинического и функционального состояния пациентов и не изменила их микробиологический статус.

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

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(1): 68–75. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75

The objective: to study clinical and microbiological features of the injuries of the respiratory organs and to assess the effectiveness of elimination therapy in chronic sinus infection in children in the regional center for cystic fibrosis. The specialists of Omsk center for cystic fibrosis made a retrospective analysis of 48 case histories and assessed clinical and functional parameters depending on the age and microbiological status of the respiratory tract. They presented a comparative assessment of the effectiveness of the original and generic tobramycin inhalation.

The results. An association of microorganisms was identified in the majority of bacterial cultures of cystic fibrosis patients' sputum (66.7%). Among the clinically relevant pathogens there were *Staphylococcus aureus* (18.9%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16.6%) with the significant prevalence of non-mucoid forms. From 2011 to 2016 the amount of *Pseudomonas aeruginosa* strains, sensitive to all usable antibiotics, decreased, especially significant sensitivity decline was registered to amikacin – 21.35% and ciprofloxacin – 26.1%. The children infected by *Pseudomonas aeruginosa* had more deviations of lung function measured by the computed bronchophonography and spirometry, they more often had changes at chest computed tomography than patients free of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Usage of generic tobramycin instead of original tobramycin didn't lead to the elevation of respiratory syndrome exacerbation rates, didn't increase requirement in the intravenous antibacterial treatment and didn't influence to the degree of microbial colonization of sputum.

The conclusion. There was noted an increase in the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to anti-pseudomuscular drugs, which justifies the introduction of highly concentrated inhaled forms of antibiotics. Replacing the original inhaled tobramycin with a generic drug did not cause a deterioration in the clinical and functional status of the patients and did not change their microbiological status.

Key words: children, cystic fibrosis, pseudomonas infection, antibiotic sensitivity, inhaled tobramycin.

For citation: Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I., Kirshina I.A., Zakirova Z.A., Korneeva T.Yu., Shevlyakova A.A., Lapunova T.Ya., Arkhipova O.P., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Savchenko O.A., Demchenko V.I. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(1): 68–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6444-1871
e-mail: 123elena@mail.ru

Мингайрова Александра Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9859-1141

Киришина Ирина Алексеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3081-4676

Власенко Наталья Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5669-1718

Полянская Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8555-8761

Савченко Ольга Анатольевна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653

Демченко Вениамин Иванович – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0132-2007

Сафонова Татьяна Ивановна – зав. пульмонологическим отделением Областной детской клинической больницы

Закирова Зульфия Абдрахмановна – зав. клинко-диагностической лаборатории, врач-бактериолог Областной детской клинической больницы

Корнеева Татьяна Юрьевна – врач пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы

Шевлякова Анна Александровна – врач пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы

Лапунова Татьяна Яковлевна – врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории Областной детской клинической больницы

Архипова Ольга Петровна – врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории Областной детской клинической больницы

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное многогенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и характеризующееся системным поражением экзокринных желез [1]. Прогноз течения муковисцидоза зависит от тяжести поражения органов дыхания и развития инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, среди которых наиболее значимым является *Pseudomonas aeruginosa*, выявляющаяся примерно у 19% пациентов младше 1 года, у 27% – в возрасте 2–5 лет, у 31,2% – в 5–7 лет и у 80% пациентов в возрасте 25–34 лет [2–5].

Синегнойная палочка относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, роль которых в хроническом бронхолегочном процессе активно изучается. Клинически важной особенностью этих микроорганизмов является высокая частота резистентности к антимикробным препаратам различных классов, связанная с многочисленными факторами вирулентности [2, 4, 6–8]. Высев синегнойной палочки ухудшает функцию легких и повышает частоту госпитализаций [5].

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

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

Цель исследования: изучить клинко-микробиологические особенности поражения органов дыхания и оценить эффективность элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей, наблюдающихся в региональном центре муковисцидоза.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 48 детей со смешанной формой заболевания (классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E 84.8) в возрасте от 1 мес до 18 лет (23 мальчика, 47,9% и 25 девочек, 52,1%), наблюдающихся в Центре муковисцидоза Областной детской клинической больницы Омска. Дана оценка результатов 1040 бактериальных посевов мокроты за период 2011–2016 гг. Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств с помощью анализатора MicroScanAutoScan-4.

Оценку клинического значения микробиоты легких при муковисцидозе осуществляли на основании результатов мониторинга микробиологического статуса больных в течение 12 мес, предшествующих проведению исследования. Хроническую инфекцию *P. aeruginosa* регистрировали при идентификации этого микроорганизма более чем в 50% посевов мокроты, в противном случае течение инфекционного процесса расценивали как интермиттирующее. Если у больного, имевшего в анамнезе колонизацию дыхательных путей *P. aeruginosa*, за последний год не было зафиксировано ни одного случая обнаружения патогена в мокроте, то такого больного рассматривали как «свободного» от синегнойной инфекции. Кроме того, в отдельную группу были выделены дети, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*.

С учетом особенностей изменения микрофлоры дыхательных путей при муковисцидозе, с одной стороны, и способности ребенка к проведению спирометрии – с другой были сформированы две клинические группы. В 1-ю группу были включены

23 ребенка младше 6 лет, во 2-ю группу – 25 детей в возрасте 6 лет и старше. Исследование функционального состояния органов дыхания проводили в обеих группах с помощью компьютерной бронхофонографии с определением акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД₂, мкДж). Детям 2-й группы назначали спирометрию, при которой оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в процентах от должных величин. Больным старше 5 лет в обязательном порядке и детям более младшего возраста по показаниям выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты исследования обработаны с использованием точного критерия Фишера. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса; результаты представлены в виде Me [QL; QU], где Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль. Для определения вероятности развития исхода в зависимости от наличия фактора риска оценивали относительный риск (ОР) и рассчитывали его 95% доверительный интервал (95% ДИ), представленный в виде (нижний предел – верхний предел). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0, анализ многопольных таблиц осуществляли с использованием свободного программного обеспечения DoctorStat 1.9. Критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

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

Как следует из табл. 1, микробный пейзаж больных отличался большим разнообразием. Вероятно, это связано с возрастными особенностями сбора мокроты у детей и большой вероятностью контаминации исследуемого материала флорой верхних дыхательных путей, а также предметов окружающей обстановки. Учитывая это, мы выделили наиболее клинически значимые микроорганизмы, которым принадлежит основная роль в прогрессировании бронхолегочного процесса у больных данной категории [2, 4, 6]. Среди этих микроорганизмов лидировали золотистый стафилококк (504 бактериальных изолята – 18,9%) и синегнойная палочка (444 бактериальных изолята – 16,6%) со значительным преобладанием немуюкоидных форм, остальные бактериальные штаммы встречались значительно реже. Как следствие антибактериальной терапии в ассоциации микроорганизмов

при смешанной легочной инфекции часто определялись грибы рода *Candida* (520 штаммов – 19,5%).

Частота выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, имеющих наибольшее клиническое значение у больных муковисцидозом, представлена на рис. 1. В связи с негативным влиянием *P. aeruginosa* на течение заболевания остро встает вопрос о выборе антибактериальных препаратов для контроля над инфекцией. Анализ чувствительности данного патогена к антибиотикам у наблюдавшихся детей с муковисцидозом показал (рис. 2), что за 6 лет произошло значительное снижение количества чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к амикацину (на 21,35%) и ципрофлоксацину (на 26,1%). Вероятно, это связано с частым назначением данных антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Проведен анализ клинических и функциональных показателей пациентов с муковисцидозом различного возраста. В 1-й группе (младше 6 лет) в 2016 г. хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* была выявлена у 2 (8,7%) детей, интермитти-

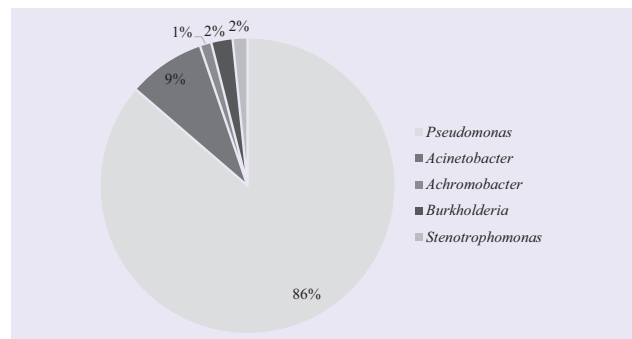


Рис. 1. Частота выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов у детей с муковисцидозом
Fig. 1. Frequency of occurrence of non-fermented gram-negative bacteria in children with cystic fibrosis

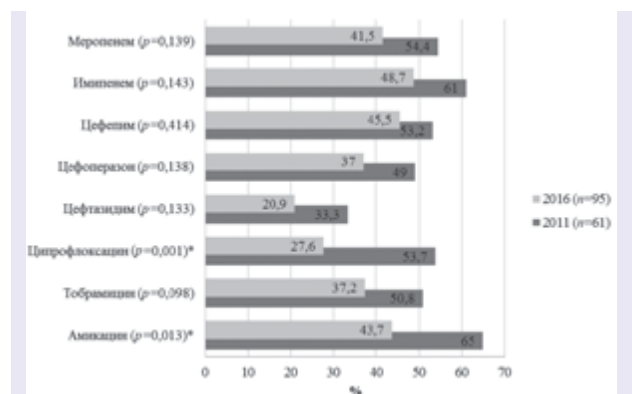


Рис. 2. Чувствительность штаммов синегнойной палочки к антибиотикам за период 2011–2016 гг. (* – p<0,05, различия между группами статистически значимы, точный критерий Фишера)

Fig. 2. Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* strains to antibiotics from 2011 to 2016 (* – p<0,05, differences between groups were significant, Fisher's test)

рующий высеv – у 7 (30,4%). У 8 (34,8%) пациентов определен статус больных, «свободных» от *P. aeruginosa*, а практически каждый четвертый ребенок – 6 (26,1%) никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Установлено негативное влияние хронической синегнойной инфекции на клинико-функциональное состояние органов дыхания у детей раннего

и дошкольного возраста (табл. 2). У данных больных имелась минимальная суммарная балльная оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, однако выявленное отличие от других групп было статистически незначимое. При оценке состояния функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии отмечено, что медиана АРД₂ у детей с хронической

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

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

Микроорганизмы	Число штаммов		Микроорганизмы	Число штаммов	
	абс. (n=2670)	%		абс. (n=2670)	%
Род <i>Pseudomonas</i> , всего в том числе:	479	17,94	Род <i>Citrobacter</i> , всего в том числе:	44	1,65
<i>P. aeruginosa</i> , всего: в том числе:	444	16,63	<i>C. freundii</i> complex	44	1,65
немукоидная форма	410	15,36	Род <i>Escherichia</i> , всего в том числе:	141	5,28
мукоидная форма	34	1,27	<i>E. coli</i>	141	5,28
<i>P. fluorescens</i>	9	0,34	Род <i>Klebsiella</i> , всего в том числе:	110	4,12
<i>P. stutzeri</i>	1	0,04	<i>K. pneumoniae</i>	90	3,37
<i>P. alcaligenes</i>	1	0,04	<i>K. oxytoca</i>	20	0,75
<i>P. species</i>	24	0,90	Род <i>Enterobacter</i> , всего в том числе:	70	2,62
Род <i>Staphylococcus</i> , всего в том числе:	575	21,53	<i>E. cloacae</i>	55	2,06
<i>S. aureus</i>	504	18,88	<i>E. spp.</i>	10	0,37
<i>S. epidermidis</i>	71	2,66	<i>E. aerogenes</i>	5	0,19
Род <i>Acinetobacter</i> , всего в том числе:	47	1,76	Род <i>Enterococcus</i> , всего в том числе:	24	0,90
<i>A. lwoffii</i>	36	1,35	<i>E. faecalis</i>	8	0,30
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0,07	<i>E. faecium</i>	16	0,60
<i>A. baumannii</i>	2	0,07	Род <i>Protei</i> , всего в том числе:	13	0,49
<i>A. anitratus</i>	1	0,04	<i>P. vulgaris</i>	1	0,04
<i>A. species</i>	6	0,22	<i>P. mirabilis</i>	10	0,37
Род <i>Achromobacter</i> , всего в том числе:	7	0,26	<i>Providencia rustigianii</i>	2	0,07
<i>A. xyloxidans</i>	7	0,26	Род <i>Serratia</i> , всего в том числе:	20	0,75
Род <i>Burkholderia</i> , всего в том числе:	13	0,49	<i>S. marcescens</i>	16	0,60
<i>B. cepacia</i>	13	0,49	<i>S. liquefaciens</i>	4	0,15
Род <i>Stenotrophomonas</i> , всего в том числе:	9	0,34	Род <i>Chryseobacterium</i> , всего в том числе:	5	0,19
<i>S. maltophilia</i>	9	0,34	<i>C. indologenes</i>	5	0,19
Род <i>Streptococcus</i> , всего в том числе:	564	21,12	Род <i>Candida</i> , всего в том числе:	520	19,47
<i>S. pyogenes</i>	47	1,76	<i>C. albicans</i>	467	17,49
<i>S. milleri</i>	78	2,92	<i>C. glabrata</i>	18	0,67
<i>S. viridans</i>	283	10,60	<i>C. krusei</i>	24	0,90
<i>S. mitis</i>	141	5,28	<i>C. parapsilosis</i>	9	0,34
<i>S. salivarius</i>	14	0,52	<i>C. tropicalis</i>	2	0,07
<i>S. sanguinis</i>	1	0,04	Плесневые грибы	29	1,09

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

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

Показатель	Подгруппа детей				P, Краскела–Уоллиса
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=2	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=7	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=8	никогда не инфицированные <i>P. aeruginosa</i> , n=6	
Возраст, годы	3,6 [2,8; 4,3]	1,7 [0,6; 3,1]	3,5 [2,8; 4,4]	1,7 [0,3; 2,8]	0,065
Рост к возрасту, перцентиль	21,5 [6,4; 36,6]	28,1 [3,6; 64,2]	47,2 [21,9; 62,8]	47,1 [4,1; 76,0]	0,599
Масса тела к возрасту, перцентиль	27,3 [14,4; 40,1]	5,5 [2,9; 37,4]	51,6 [13,3; 61,6]	22,2 [10,4; 35,7]	0,271
Оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, баллы	52,5 [45,0; 60,0]	65,0 [60,0; 70,0]	75,0 [65,0; 80,0]	75,0 [65,0; 80,0]	0,083
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	40,0 [40,0; 40,0]*	26,0 [22,0; 32,0]	23,0 [19,5; 32,0]	17,0 [16,0; 21,0]*	0,034*
АРД ₂ , мкДж	0,327 [0,323; 0,331]*	0,127 [0,041; 0,148]	0,030 [0,021; 0,060]*	0,096 [0,043; 0,123]	0,025*

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

Таблица 3. Изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у детей с муковисцидозом младше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс. число

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

Показатель	Подгруппа детей				P, точный критерий Фишера
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=2	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=4	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=5	никогда не инфицированные <i>P. aeruginosa</i> , n=6	
Эмфизема	1	0	0	0	0,118
Бронхоэктазы	0	1	0	0	0,353
Признаки мукостаза,	2*	1	0*	0*	0,012*
Бронхиолит	2*	0	0*	0*	0,007*
Фиброателектазы	1	0	0	0	0,118

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

инфекцией *P. aeruginosa* существенно превышала норму, свидетельствуя о наличии бронхиальной обструкции. У этих больных среднее давление в системе легочной артерии было статистически значимо выше, чем у не инфицированных *P. aeruginosa*, и косвенно подтверждало более тяжелое течение респираторного синдрома при хронической синегнойной инфекции. Следует отметить, что больные 1-й группы независимо от микробиологического статуса имели сопоставимые показатели физического развития.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена 17 пациентам младше 6 лет. Косвенные признаки бронхолита и явления мукостаза статистически значимо чаще регистрировались у больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и практически не наблюдались у детей с иным микробиологическим статусом (табл. 3),

что отражало более тяжелое поражение органов дыхания при хронической синегнойной инфекции.

С возрастом отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. Среди пациентов 2-й группы хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12 (48%) человек, существенно реже отмечался интермиттирующий высев патогена – у 5 (20%). Статус больных, «свободных» от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7 (28%) детей, и всего 1 (4%) ребенок никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*. Отмечено, что у детей школьного возраста риск развития хронической синегнойной инфекции был в 5,52 [1,381; 22,068] раза выше, чем у детей младше 6 лет (точный критерий Фишера, $p=0,004$).

Как и у пациентов дошкольного возраста, во 2-й группе отмечено отрицательное влияние хрониче-

Таблица 4. Клинико-функциональная характеристика больных муковисцидозом старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, Ме [QL, QU]

Table 4. Clinical and functional parameters of cystic fibrosis patients older the age of 6 depending on the microbiological status, Me [QL; QU]

Показатель	Подгруппа детей			p, Краскела–Уоллиса
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=12	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=5	свободные от <i>P. aeruginosa</i> , n=7	
Возраст, годы	12,5 [8,9; 14,8]	9,4 [8,3; 11,6]	12,8 [8,2; 15,3]	0,672
Оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, баллы	45,0 [37,5; 55,0]*	65,0 [55,0; 80,0]*	55,0 [45,0; 65,0]	0,022*
Рост к возрасту, перцентиль	24,8 [5,4; 34,9]	29,7 [11,3; 57,8]	6,8 [1,0; 24,2]	0,167
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	10,5 [2,5; 42,5]	29,7 [17,6; 81,7]	21,0 [3,0; 29,1]	0,310
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	26,0 [20,0; 28,5]	22,0 [18,0; 24,0]	29,0 [22,0; 32,0]	0,395
АРД ₂ , мкДж	0,268 [0,169; 0,303]	0,066 [0,047; 0,089]	0,119 [0,01z6; 0,292]	0,090
ЖЕЛ, %	63,5 [58,0; 81,5]	84,0 [74,0; 87,0]	87,0 [73,0; 103,0]	0,129
ОФВ ₁ , %	57,5 [45,0; 71,5]*	88,0 [80,0; 96,0]*	78,0 [64,0; 95,0]	0,016*

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами значимы.

АРД₂ – акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 5. Изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у детей с муковисцидозом старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс. число

Table 5. Changes in chest computed tomography in cystic fibrosis children older the age of depending on the microbiological status, total

Показатель	Подгруппа детей			p, точный критерий Фишера
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=12	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=5	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=7	
Эмфизема	9*	1	1*	0,024*
Бронхоэктазы	12*	2*	4*	0,011*
Признаки мукостаза	8*	0*	1	0,015*
Бронхиолит	9	1	2	0,071
Фиброателектазы	3	0	1	0,783

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

ской инфекции *P. aeruginosa* на состояние органов дыхания. Больные муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией имели статистически значимо меньший балл по шкале Швахмана–Брасфилда, особенно по сравнению с детьми с интермиттирующим высевом этого патогена (табл. 4). Худшие показатели легочной функции были получены у детей с хроническим высевом *P. aeruginosa*. Так, по данным спирометрии, у них наблюдался статистически значимо более низкий ОФВ₁, особенно по сравнению с пациентами, имевшими интермиттирующую синегнойную инфекцию.

Результаты компьютерной бронхофонографии у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией статистически значимо не отличались от результатов остальных групп, вероятнее всего, за счет «гашения» звуковых сигналов у некоторых пациентов с тяжелыми проявлениями вследствие выраженного мукостаза, обтурации просвета

бронха и блокады распространения звуковой волны. Не установлено статистически значимых различий в показателях физического развития и среднего давления в системе легочной артерии у больных с различным микробиологическим статусом.

Поражение органов дыхания при хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных школьного возраста характеризовалось наличием выраженных рентгенологических изменений. На мультиспиральной компьютерной томограмме у пациентов данной категории статистически значимо чаще обнаруживались бронхоэктазы, признаки эмфиземы и мукостаза (табл. 5).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 4 больных муковисцидозом (3 девочки, 1 мальчик) в возрасте 10 [9,0; 13,5] лет, получавших лечение тобрамицином–дженериком во II–III квартале 2017 г. (3 курса ингаляционной терапии). Было выполнено сопоставление клинических и функциональных параметров пациентов на фоне терапии данным

Таблица 6. Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от проводимой антибактериальной терапии, Me [QL; QU]

Table 6. Clinical and functional features of cystic fibrosis depending on the assigned antibacterial therapy, Me [QL; QU]

Параметр	Препарат ингаляционного тобрамицина		p
	оригинальный, n=4	дженерический, n=4	
Оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, баллы	57,5 [42,5; 67,5]	57,5 [42,5; 70,0]	0,593 ^a
Число обострений, абс.	1,5 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,5]	0,719 ^b
в том числе с кислородозависимостью	0,0 [0,0; 1,5]	0,5 [0,0; 1,0]	1,000 ^b
Назначение внутривенной антибактериальной терапии, абс.	2,0 [0,5; 4,0]	1,5 [0,5; 2,5]	0,273 ^a
ЖЕЛ, %	68,0 [46,5; 88,5]	68,0 [50,0; 81,0]	0,593 ^b
ФЖЕЛ, %	61,0 [41,0; 80,0]	64,0 [43,5; 77,5]	1,000 ^b
ОФВ ₁ , %	61,5 [41,5; 86,5]	62,0 [42,5; 80,0]	1,000 ^b
ПСВ, %	77,0 [67,5; 95,0]	75,5 [62,5; 103,5]	0,715 ^b

Примечание: ^a – критерий Вилкоксона; ^b – точный критерий Фишера; $p > 0,05$, различия статистически незначимы. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

препаратом в сравнении с 6-курсовым циклом лечения оригинальными препаратами тобрамицина, который дети получили в 2016 г. – I квартале 2017 г. Сравнение двух зависимых групп проводили по критерию Вилкоксона. Анализ четырехпольных таблиц осуществляли с использованием точного критерия Фишера.

Исследование показало, что клиническое состояние пациентов на фоне терапии как оригинальным, так и дженерическим тобрамицином было сопоставимым. К моменту завершения всех курсов лечения дети не имели статистически значимых отличий в балльной оценке по шкале Швахмана–Брасфилда. Смена антибактериальной терапии не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, в том числе с эпизодами кислородозависимости и не увеличила потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии. Отрицательной динамики функции внешнего дыхания на фоне терапии тобрамицином-дженериком не установлено (табл. 6).

В процессе наблюдения статистически значимой динамики микробиологического статуса больных на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии не зарегистрировано (точный критерий Фишера, $p=1,000$). Как и при лечении оригинальным препаратом, при терапии тобрамицином-дженериком у 3 из 4 пациентов высеv *P. aeruginosa* носил хронический характер, и только у 1 ребенка в процессе наблюдения была отмечена трансформация статуса больного, «свободного» от синегнойной инфекции, в интермиттирующий высеv *P. aeruginosa*. Степень колонизации

дыхательных путей синегнойной палочкой была сопоставимой и составила 5,5 [2,0; 7,0] при проведении 6 курсов оригинального препарата и 4,0 [1,5; 6,0] по завершении 3 курсов лечения тобрамицином-дженериком (критерий Манна–Уитни, $p=0,686$). Отмечена хорошая переносимость терапии тобрамицином-дженериком, при этом побочных эффектов и нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Заключение

Среди респираторных патогенов у больных муковисцидозом, наблюдающихся в Омском центре, на протяжении 6 лет преобладают *Staphylococcus aureus* и немуюкоидная форма *Pseudomonas aeruginosa*. Течение хронической синегнойной инфекции у детей независимо от возраста ассоциировано с формированием obstructивных нарушений вентиляции и явлений мукостаза, а у больных старше 6 лет – с большей частотой развития бронхоэктазов и эмфиземы легких.

В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что требует индивидуального подхода к назначению антибактериальной терапии, а также делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Использование тобрамицина-дженерика не привело к ухудшению клинического состояния и функциональных параметров пациентов, однако небольшое число наблюдений делает обоснованным дальнейшее изучение эффективности данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе: В кн.: Орфанные заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015; 124–146. [Kashirska-

ya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I. The lesion of bronchopulmonary system in cystic fibrosis. In: Orphan diseases of the lungs in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskii (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 124–146 (in Russ)]

2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.: Компания БОРГЕС, 2016; 205. [Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. National consensus. Moscow: BORGES company, 2016; 205 (in Russ)]
3. Горина Ю.В., Симонова О.И. Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе. Эффективная фармакотерапия 2015; 3: 38–42. [Gorina Yu.V., Simonova O.I. Up-to-date possibilities of Pseudomonas aeruginosa infection monitoring in cystic fibrosis. Effektivnaya farmakoterapiya 2015; 3: 38–42 (in Russ)]
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Эпидемиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. В кн.: Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. аширской. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014; 108–116. [Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. Epidemiology of the chronic Pseudomonas aeruginosa infection of the lungs in patients with cystic fibrosis. In: Cystic fibrosis. N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2014; 108–116 (in Russ)]
5. Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза. В фокусе – ингаляционные антибиотики. Медицинский совет 2013; 11: 62–69. [Kapranov N.I. Medicinal treatment of cystic fibrosis. Inhaled antibiotics are in focus. Meditsinskii sovet 2013; 11: 62–69 (in Russ)]
6. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(4): 187–197. [Kondrat'eva E.I., Loshkova E.V., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. Pseudomonas aeruginosa infection in child hood: status update on the problem. Pediatriya. 2016; 95(4): 187–197 (in Russ)]
7. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. Чеботарь В.И., Маянский Н.А. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2015; 17(3): 170–186. [Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar' V.I., Mayanskiy N.A. Pseudomonas aeruginosa: disease-inciting power, pathogenesis and pathology. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya (Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy) 2015; 17(3): 170–186 (in Russ)]
8. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К. Михайлович В.М., Маянский Н.А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 69(9–10): 39–50. [Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhailovich V.M., Mayanskiy N.A. Acinetobacter: microbiological, pathogenetic and resistant properties. Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences) 2014; 69(9–10): 39–50 (in Russ)]
9. Павлинова Е.Б., Брейль А.П., Сафонова Т.И., Юровский С.Г. Клиническая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология 2006; 3(5): 6–8. [Pavlinova E.B., Breil' A.P., Safonova T.I., Yurovskiy S.G. Clinical efficiency of Cefoperazone+Sulbactam combination in children with cystic fibrosis. Pediatriceskaya farmakologiya 2006; 3(5): 6–8 (in Russ)]

Поступила: 28.03.18

Received on: 2018.03.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.