

Л.А. Шабалова¹, С.В. Поликарпова², Н.В. Пивкина², Е.И. Кондратьева¹,
А.Ю. Воронкова¹, В.Д. Шерман¹, В.С. Никонова¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛИСТИМЕТАТА НАТРИЯ (КОЛИСТИНА) ПРИ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ГУ ФГБНУ «МГНЦ», научно-клинический отдел муковисцидоза, ²ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Москва, РФ

С рождения больные муковисцидозом (МВ) предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Одним из ведущих факторов, определяющих продолжительность жизни при МВ, является этиология хронической легочной инфекции. Целью ретроспективного исследования явилось выявление частоты выделения мультирезистентных к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* и наиболее часто встречающихся неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, таких как *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia* и оценка клинической эффективности применения препарата Колистин при первом и хроническом высевах *P. aeruginosa* из бронхиального секрета у детей, больных МВ. Проанализированы результаты исследования 1841 образца бронхиального секрета от 613 больных МВ в период с 2000 по 2006 гг., 368 проб от 128 больных за 2014–2015 гг. Установлено, что в 2014–2015 гг. по сравнению с 2000–2006 гг. сократился высев *S. aureus* (с 42,1 до 33,5%), *P. aeruginosa* (с 23,9 до 9,6%), *P. aeruginosa muc.* (с 17,3 до 8,7%), *S. maltophilia* (с 6 до 3,4%), но участился высев *A. xylosoxidans* (с 2,9 до 5,9%), *B. cepacia* (с 0,9 до 5,1%). Ретроспективная оценка эффективности терапии колистиметатом натрия (Колистином) была проведена у 55 больных МВ. Ингаляционный Колистиметат натрия (Колистин) можно рассматривать как препарат первого ряда у больных МВ, учитывая сохраняющуюся высокую чувствительность к нему грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa*, *P. aeruginosa muc.*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*), хорошую клиническую эффективность и переносимость препарата пациентами. Колистин может назначаться как при первых высевах *P. aeruginosa*, так и при интермиттирующей или хронической инфекции *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, микрофлора бронхиального секрета, динамика, хроническая интермиттирующая инфекция, антибиотики, чувствительность, *P. aeruginosa*, Колистин.

Цит.: Л.А. Шабалова, С.В. Поликарпова, Н.В. Пивкина, Е.И. Кондратьева, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, В.С. Никонова. Опыт применения колистиметата натрия (Колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 85–88.

L.A. Shabalova¹, S.V. Polikarpova², N.V. Pivkina², E.I. Kondrateva¹,
A.Y. Voronkova¹, V.D. Sherman¹, V.S. Nikonova¹

EXPERIENCE OF SODIUM COLISTIMETHATE (COLISTIN) USE FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

¹Medical-Genetic Research Center, Scientific-Clinical Department of Cystic Fibrosis,
²City clinical hospital № 15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russia

Patients with cystic fibrosis (CF) are predisposed to respiratory tract bacterial infection development since birth. One of the main factors determining the life expectancy of patients with CF is

Контактная информация:

Шабалова Лидия Абрамовна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1
Тел.: (495) 111-85-80,
E-mail: shabalova.lidia@yandex.ru
Статья поступила 20.06.16,
принята к печати 28.10.16.

Contact Information:

Shabalova Lydia Abramovna – Ph.D., senior researcher of Scientific-Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical-Genetic Research Center
Address: Russia, 115478, Moscow, Moskvorechie str., 1
Tel.: (495) 111-85-80,
E-mail: shabalova.lidia@yandex.ru
Received on Jun. 20, 2016,
submitted for publication on Oct. 28, 2016.

the etiology of chronic pulmonary infection. Objective of this retrospective study – to identify occurrence frequency of multiresistant to antibiotics *P. aeruginosa* strains and most common non-fermenting Gram-negative organisms such as *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia*, and to evaluate clinical efficacy of Colistin drug for first and chronic isolation of *P. aeruginosa* from bronchial secretions in children with CF. Authors analyze results of study of 1841 samples of bronchial secretions from 613 CF patients during 2000–2006 and 368 samples from 128 patients during 2014–2015. The study revealed reduced *S. aureus* (from 42,1 to 33,5%), *P. aeruginosa* (from 23,9 to 9,6%), *P. aeruginosa muc.* (from 17,3 to 8,7%), *S. maltophilia* (from 6 to 3,4%), but increased *A. xylosoxidans* (from 2,9 to 5,9%), *B. cepacia* (0,9 to 5,1%) in 2014–2015 compared to 2000–2006. Retrospective evaluation of sodium colistimethate (Colistin) treatment efficacy in 55 CF patients was performed. Inhaled sodium colistimethate (Colistin) can be considered as first-line drug for patients with CF, given the continuing high sensitivity of Gram-negative flora (*P. aeruginosa*, *P. aeruginosa muc.*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*) to it, good clinical efficacy and patients tolerability. Colistin can be prescribed for first isolation of *P. aeruginosa* and during intermittent or chronic *P. aeruginosa* infection.

Keywords: cystic fibrosis, bronchial secretions microflora, dynamics, chronic intermittent infection, antibiotics, sensitivity, *P. aeruginosa*, Colistin.

Quote: L.A. Shabalova, S.V. Polikarpova, N.V. Pivkina, E.I. Kondrateva, A.Y. Voronkova, V.D. Sherman, V.S. Nikonova. Experience of sodium colistimethate (Colistin) use for *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 85–88.

С рождения больные муковисцидозом (МВ) предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Прогноз заболевания в большой степени определяется течением хронической бронхолегочной инфекции и сопутствующим ей воспалительным процессом. Одним из ведущих факторов, определяющих продолжительность жизни при МВ, является этиология хронической легочной инфекции [1–3]. При средней продолжительности жизни больных МВ 39 лет и более у больных с хронической синегнойной инфекцией она составляет 28 лет, при высевах *Burkholderia cepacia complex* – 6 лет. К факторам, затрудняющим возможность уничтожения микроорганизмов в респираторном тракте больных МВ при антибиотикотерапии (АТ), относятся наличие у бактерий мукоидных фенотипов, их антибиотикорезистентность, возможность формирования пробкоподобных масс, включающих бактериальные агенты и затрудняющих проникновение в них антибактериальных препаратов. Вызывает озабоченность частое (до $2/3$ случаев у госпитализированных больных) выявление в посевах бронхиального секрета больных МВ ассоциаций микроорганизмов, включающих антибиотикорезистентные штаммы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) мукоидный и немучкоидный фенотипы, представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans/xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*), *Burkholderia cepacia complex* (*B. cepacia*) и др. [4–7].

Известно, что прогрессирование бронхолегочного процесса нарастает после развития хронической синегнойной инфекции. В то же время при проведении профилактических курсов АТ при первых высевах *P. aeruginosa* из бронхиального секрета санация мокроты от *P. aeruginosa*

в течение 6 мес может достигать 80–100% [8, 9].

Одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, применяемых при разных формах *P. aeruginosa*-инфекции при МВ, является колистинат натрия (Колистин). Колистин – циклический полипептидный антибиотик производится *Bacillus polymyxa*, подвидами *colistinus*, относится к группе полимиксина и оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, находящиеся в стадии деления и покоя, путем изменения структуры и функции наружной и цитоплазматической мембраны. Препарат разрушает архитектуру клеточной стенки бактерии путем тесного связывания с липосахаридными остатками и замещения ионов магния, необходимых для стабильности наружной мембраны, проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель. Препарат был ограничен в применении в 1970-х годах из-за первоначальных сообщений о его значительной токсичности. В дальнейшем, учитывая наблюдаемый рост частоты выделения мультирезистентных к антибиотикам штаммов грамотрицательных бактерий и прежде всего *P. aeruginosa*, возможность и безопасность применения Колистина при синегнойной инфекции у детей с МВ были пересмотрены. В настоящее время Колистин широко используется при заболеваниях дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa*, при МВ ингаляционно [10]. В России Колистин для лечения больных МВ начал применяться с 2002 г.

Целью нашего ретроспективного исследования явилось выявление частоты выделения мультирезистентных к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* и наиболее часто встречающихся неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, таких как *S. maltophilia*,

A. xylosoxidans, *B. cepacia* и оценка клинической эффективности применения препарата Колистин при первом и хроническом высевах *P. aeruginosa* из бронхиального секрета у детей, больных МВ, проживавших в Москве и Московской области в период с 2000 по 2015 гг.

Материалы и методы исследования

Дети с МВ (до 18 лет) амбулаторно наблюдались в Российском центре муковисцидоза в ГУ ФГБНУ «МГНЦ». Микробиологическое исследование бронхиального секрета проводили в бактериологической лаборатории ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы. В период с 2000 по 2006 гг. был исследован 1841 образец бронхиального секрета от 613 больных МВ, за 2014–2015 гг. – 368 проб от 128 больных.

Ретроспективная оценка эффективности терапии колестиметатом натрия (Колистином) была проведена у 55 больных МВ.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств. Идентификацию изолятов и определение чувствительности проводили с помощью полуавтоматического анализатора iEMS-Reader на тест-системах производства Erba Lachema, с 2013 г. также и на автоматическом микробиологическом анализаторе Phoenix BD. Помимо определения чувствительности выделенных штаммов с помощью коммерческих тест-систем, определение чувствительности проводили диско-диффузионным методом. Штаммы *P. aeruginosa*, продуцировавшие слизь, описывали как *P. aeruginosa muc.*, штаммы, не продуцирующие слизь, как *P. aeruginosa*.

Интерпретацию результатов определения чувствительности к антибактериальным препаратам, а также контроль качества определения чувствительности проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004), а также руководствуясь стандартами Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2000–2003 гг.). С 2014 г. определение чувствительности проводили по Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», которые основаны на критериях Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Микробиологический мониторинг выделенных штаммов и уровня их резистентности проводили с помощью компьютерной программы «Система микробиологического мониторинга Микроб-2» (СМММ-2) [11, 12].

К больным с хронической *P. aeruginosa*-инфекцией отнесены больные МВ, у которых *P. aeruginosa* выделялась из бронхиального секрета более чем из 50% образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 месяцев. К больным с интермиттирующим высевам *P. aeruginosa* отнесены больные МВ, у которых *P. aeruginosa* выделялась из бронхиального секрета менее чем из 50% образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 месяцев [13, 14]. Особое

внимание уделялось первичному высеву *P. aeruginosa* из бронхиального секрета.

Результаты

На рисунке представлена ведущая микрофлора нижних дыхательных путей (% от выделенных штаммов), вызывающая хронический инфекционный бронхолегочный процесс у детей с МВ, и показано изменение микробного профиля у больных МВ в период 2000–2006 и 2014–2015 гг.

Следует отметить, что в 2014–2015 гг. по сравнению с 2000–2006 гг. сократился высев *S. aureus* (с 42,1 до 33,5%), *P. aeruginosa* (с 23,9 до 9,6%), *P. aeruginosa muc.* (с 17,3 до 8,7%), *S. maltophilia* (с 6 до 3,4%), но участился высев *A. xylosoxidans* (с 2,9 до 5,9%), *B. cepacia* (с 0,9 до 5,1%). Заметно увеличилось количество прочих микроорганизмов, включающих *K. pneumoniae* – 2,2%, *Aspergillus sp.* – 4,7%, *E. coli* – 3,9%, *P. mirabilis* – 1% выделенных штаммов, с 5 до 31,6%. Частота инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у детей с МВ сократилась с 41,2% в 2000–2006 гг. до 18,3% в 2014–2015 гг.

В рамках бактериологического мониторинга проводили анализ антибиотикочувствительности приоритетных патогенов, выделенных из нижних дыхательных путей детей с МВ. В 2014–2015 гг. выявлена устойчивость к тобрамицину (наиболее часто применяемыми ингаляционными препаратами в России являются Брамитоб, Тоби-подхалер) на уровне 30,9% выделенных штаммов для *P. aeruginosa* и 34,4% для *P. aeruginosa muc.* В то же время все штаммы *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* были чувствительны к Колистину. Также чувствительными к Колистину оказались 63,2% штаммов *A. xylosoxidans*, 78,6% штаммов *S. maltophilia*. Резистентность к Колистину *B. cepacia* составила 100%.

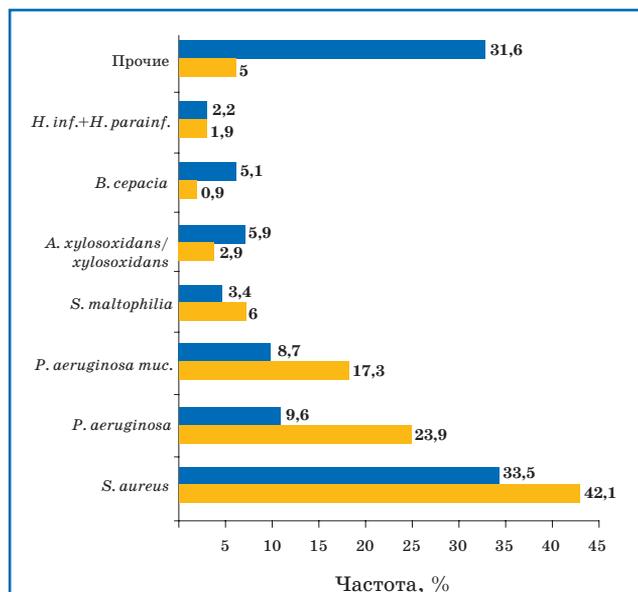


Рисунок. Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей детей с МВ (% от исследованных штаммов) в 2000–2006 и 2014–2015 гг.
■ – 2014–2015 гг., ■ – 2000–2006 гг.

В 2006 г. Колистин 1 млн 2 раза в день в ингаляциях в течение 1 мес в сочетании с цiproфлоксацином (25–50 мг/кг) внутрь в течение 21 дня с целью эрадикации *P. aeruginosa* при первых ее высевах мы применяли у 6 детей. У всех 6 детей отмечалась стойкая (1,5–2 года) санация мокроты от *P. aeruginosa*. У 3 больных Колистин применяли при интермиттирующем высеве *P. aeruginosa*, при этом у одной больной получена стойкая в течение 2 лет санация мокроты, у одного больного сохранялся интермиттирующий высев *P. aeruginosa*, у одного больного развилась хроническая синегнойная инфекция. Побочных эффектов при ингаляциях Колистина не было.

С 2009 г. появилась возможность обеспечения больных МВ г. Москвы современными ингаляционными антибиотиками (Тоби, Брамитоб, Колистин). В 2009–2011 гг. при первом высеве *P. aeruginosa* мы применяли Колистин ингаляционно в сочетании с цiproфлоксацином (по указанной выше схеме) у 30 больных. Эрадикация *P. aeruginosa* была получена у 87% больных.

С 2014–2015 гг., учитывая отсутствие санации мокроты у 13% больных с первым высевом *P. aeruginosa*, получавших курс ингаляционного Колистина в сочетании с цiproфлоксацином внутрь в течение 21 дня, мы начали увеличивать длительность ингаляционного применения Колистина до 6–12 месяцев. Так, при первом высеве *P. aeruginosa* в 2014 г. Колистин ингаляционно в течение 1 мес в сочетании с цiproфлоксацином внутрь в течение 21 дня мы применяли у 16 больных. У 7 из них получена стойкая в течение 2 лет санация мокроты, у 2 больных отмечен повторный высев *P. aeruginosa* в течение года. После повторного курса Колистина ингаляционно в течение 6 мес в сочетании с цiproфлоксацином внутрь 21 день у этих двух больных в течение 1 года высевов *P. aeruginosa* не было. У 7 больных после 1 мес применения Колистина ингаляционно в сочетании с цiproфлоксацином внутрь в течение 21 дня высев *P. aeruginosa* сохранялся. При про-

лонгации ингаляций Колистина до 6–12 мес у 5 из них получена эрадикация *P. aeruginosa*, у 2 развилась хроническая синегнойная инфекция.

Заключение

Таким образом, ингаляционный колистиметат натрия (Колистин) можно рассматривать как препарат первого ряда у больных МВ, учитывая сохраняющуюся высокую чувствительность к нему грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*), хорошую клиническую эффективность и переносимость препарата пациентами. Колистин может назначаться как при первых высеве *P. aeruginosa*, так и при интермиттирующей или хронической инфекции *P. aeruginosa*. Следует учитывать, что эрадикационная терапия Колистином первых высевов *P. aeruginosa* не всегда бывает успешной, а ее эффективность возрастает при увеличении длительности курса ингаляций Колистина. Важным является раннее начало терапии. Лечение максимально эффективно при его проведении в течение первых 4 недель после первого высева *P. aeruginosa*. При первых высеве *P. aeruginosa* у больных МВ для предотвращения развития хронической синегнойной инфекции рационально проведение ингаляционной антибиотикотерапии Колистином в течение 6–12 месяцев, при необходимости с использованием его комбинации с пероральными или внутривенными антибиотиками, активными против *P. aeruginosa*. Бактериологический контроль должен проводиться 1 раз в месяц (терапия прекращается на 7–10 дней – сдается посев мокроты и терапия возобновляется). При сохраняющихся повторных высеве *P. aeruginosa* следует решать вопрос о наличии у больного хронической синегнойной инфекции и назначении постоянной ингаляционной терапии противосинегнойными антибиотиками [10].

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
2. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176 (10): 957–969.
3. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur. Respir. 2007; 29: 522–526.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. М.: Медико-генетический центр РАМН, 2011: 124.
5. Ашерева И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз – медико-социальная проблема. М.: ООО «Типография Ярославский печатный двор», 2013: 236.
6. 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 иммунобиологии. 2009; 5: 15–20.
7. Alan R. Smyth, Scott C. Bell, Snezana Bojcinetal. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014; 13: 23–42.
8. Hoiby N. *Pseudomonas* in Cystic Fibrosis: past, present, future. The Fourth Joseph Levy Lecture. Cystic Fibrosis. Trust, Berlin, 1998: 1–25.
9. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012; 67 (10): 853–859.
10. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия. 2014; 93 (4): 107–123.
11. Скала Л.З., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Рог А.А. Роль системы микробиологического мониторинга «Микроб» в профилактике и лечении госпитальных инфекций. В кн.: Антимикробная терапия тяжелых инфекций в стационаре. М.: б/и, 2003: 91–100.
12. Федеральные клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Федеральная электронная медицинская библиотека, 2014. 15112014/1
13. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2003; 2: 29–34.
14. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. Eur. Respir. J. 2006; 27: 937–943.