

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:579.841.11]-06:616.24-004]-085.281

Горина Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Черневич В.П., Смирнов И.Е.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ РАСТВОРА ТОБРАМИЦИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Научный центр здоровья детей, 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены современные данные о терапии хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. Описан собственный опыт применения раствора Тобрамицина-Гобби 300 мг/5 мл при хронической синегнойной инфекции у детей со смешанной формой муковисцидоза, наблюдавшихся в стационарных условиях. Больные получали препарат по стандартной схеме – 28 дней терапия, 28 дней перерыв. Длительность терапии составила 10 курсов (20 мес). С помощью регулярного микробиологического мониторинга мокроты больных детей, проводившегося 1 раз в 2 мес, была установлена длительная (более 2 лет) эрадикация синегнойной палочки из мокроты. Переносимость препарата была удовлетворительной. Определено, что раствор Тобрамицин-Гобби может применяться при муковисцидозе для эффективного лечения хронической синегнойной инфекции.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; раствор тобрамицина для ингаляций; хроническая синегнойная инфекция.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (3): 50–53.*

Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Chernevich V.P., Smirnov I.E.

EXPERIENCE OF THE SUSTAINABLE USE OF INHALATIONS OF TOBRAMYCIN SOLUTION IN CHRONIC PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Scientific Centre of Children's Health, 2, build.1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented modern data on the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. There is described the own experience of the application of the Tobramycin-Gobbi solution 300 mg/5 mL in chronic Pseudomonas aeruginosa infection in children with a mixed form of cystic fibrosis, who was observed in the hospital environment. Patients received the drug according to the standard medical regimen - 28 days treatment, 28 days -gap in treatment. The duration of the therapy was 10 courses (20 mo.). With the aid of the regular microbiological monitoring of sputum in sick children, held 1 time in 2 months, there was established the long-standing (over 2 years) eradication of P. aeruginosa from the sputum. Tolerability was satisfactory. It was determined that the solution Tobramycin-Gobbi can be used in cystic fibrosis for the effective treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection.

Key words: *cystic fibrosis, children, tobramycin solution for inhalation, chronic Pseudomonas infection.*

Citation: *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(3): 50–53. (In Russ.)*

Муковисцидоз (МВ) относится к редким (орфанным) болезням, так как частота встречаемости в Российской Федерации составляет менее 10 больных на 100 тыс. населения. МВ, или так называемый кистозный фиброз поджелудочной железы (по МКБ-10 E84.0-84.9), – это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся поражением всех экзокринных желез. В РФ частота МВ составляет в среднем более 1 на 10 тыс. новорожденных в зависимости от географической принадлежности. Риск рождения больного МВ в семье гетерозиготных (здоровых) носителей составляет 25%. Достижения клинической практики за последние 40 лет привели к значительному повы-

шению продолжительности жизни пациентов с МВ [1, 2]. Согласно данным российских авторов, медиана выживаемости таких больных колеблется в диапазоне между 30 и 40 годами [3].

Эффективная терапия легочной инфекции и новейшие достижения в области питания таких больных являются решающими факторами увеличения продолжительности жизни, однако большинство пациентов с МВ умирают от дыхательной недостаточности. При этом нужно учитывать, что самым распространенным патогеном, вызывающим хроническую инфекцию при МВ, является синегнойная палочка – *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), грамотрицательная подвижная палочковидная бактерия, содержащая жгутики (монотрихи или амфитрихи). Факторами патогенности *P. aeruginosa* является наличие подвижности, токсинообразование, продукция гидролитических ферментов. Прогноз ухудшается

Для корреспонденции: Горина Юлия Викторовна, к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии НЦЗД, e-mail: ygorinova@yandex.ru

высокой резистентностью к действию антибиотиков. Данные регистров свидетельствуют о том, что более 60% пациентов с МВ становятся хронически инфицированными *P. aeruginosa* к 30 годам [4].

Международными согласительными документами определено, что инфекцию *P. aeruginosa* следует лечить агрессивно, поскольку данная инфекция ассоциирована с прогрессирующим снижением функции легких, ухудшением качества жизни и уменьшением продолжительности жизни пациентов [5].

При выявлении первичного высева *P. aeruginosa* у больных МВ активное вмешательство с целью предотвращения развития хронической инфекции является решающим. В Центре МВ в Копенгагене впервые была успешно внедрена схема эрадикации инфекции, при этом пациентам назначалась комбинация колистиметата натрия в ингаляциях и пероральный ципрофлоксацин [6].

Следует отметить, что комбинация пероральной формы ципрофлоксацина и колистиметата натрия в ингаляциях применялась в Европе в течение многих лет. В частности, N. Valerius и соавт. [7] показали эффективность применения ципрофлоксацина при назначении его дважды в день в ингаляций колистиметата натрия через небулайзер в течение 3 нед.

В дальнейшем было показано, что лучшим эффектом обладает схема, при которой терапия длится 3 мес и кратность ингаляций дозы колистиметата увеличена до 3 раз в день. Только у 16% пролеченных пациентов при наблюдении в течение 3,5 года развивалась хроническая инфекция *P. aeruginosa* [6].

Эрадикация *P. aeruginosa* с помощью раствора тобрамицина впервые была предложена в 2001 г. [8], а более позднее рандомизированное исследование показало эффективную эрадикацию ранней инфекции с применением раствора тобрамицина 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней [9]. В исследовании ELITE (сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*) использовано 2 режима терапии для лечения ранней инфекции *P. aeruginosa*. Анализ полученных данных выявил высокую эффективность ингаляционной формы тобрамицина для эрадикации *P. aeruginosa* при первом ее высева как при 28-, так и при 56-дневном курсе лечения. Доказано преимущество короткого курса перед более длительной терапией [10]. Два последних исследования не выявили достоверных различий в частоте эрадикации возбудителя при применении небулайзерной формы колистиметата натрия и тобрамицина [11, 12].

В последние 20 лет во всем мире с большим успехом применяются ингаляционные антибиотики, которые стали основными в базисной терапии хронической инфекции [13]. Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов.

Раствор тобрамицина в ингаляциях через небулайзер для терапии хронической инфекции *P. aeruginosa* применяется в Европе с 1998 г. К настоящему моменту проведено 2 рандомизированных многоцентровых

исследования, доказывающих эффективность применения порошковой формы тобрамицина (ТИР) у пациентов с МВ [14, 15].

Длительная ингаляционная терапия антисинегнойными препаратами входит в стандарты терапии МВ, разработанные Европейским сообществом по муковисцидозу – ECFS (пересмотр 2014 г.) [16], а также в национальный консенсус по МВ (раздел «Антимикробная терапия») [17].

Клинический опыт применения различных форм тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у больных МВ изложен в литературе ранее [18–20].

В нашем отделении у больных МВ применяется раствор тобрамицина в ингаляциях Тобрамицин-Гобби (300 мг/5 мл дважды в день). При этом нами была проведена сравнительная оценка по спектру антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина (растворы для ингаляций): Тобрамицин-Гобби производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина; Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) производства «Кардинал Хелс Инк», США. В работе использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Показано, что лекарственные формы Тобрамицин-Гобби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) и Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) идентичны по спектру антибактериального действия [21].

В нашем отделении ингаляции раствора Тобрамицин-Гобби в стандартной дозе 300 мг/5 мл 2 раза в день получили 30 детей с МВ в возрасте 6–17 лет. Длительность курса составила 16–21 день, что определялось длительностью пребывания пациентов в условиях стационара. Переносимость препарата была удовлетворительной, у одного ребенка на фоне ингаляции были жалобы на слезотечение, у другого появились сильный кашель и бронхиальная обструкция, у этих детей препарат был отменен. На фоне терапии в посевах мокроты соотношение случаев сохраняющегося высева *P. aeruginosa* и элиминации возбудителя составило 1:1, однако этот результат следует интерпретировать с осторожностью, учитывая сочетание внутривенной и ингаляционной терапии у данных пациентов.

Ниже нами приведены клинические примеры длительного применения указанной формы раствора тобрамицина в качестве монотерапии у детей с МВ.

Клинический пример 1. Б о л ь н о й Л. (2004 года рождения) с диагнозом МВ (генотип: гомозигота по мутации дельта F 508), легочно-кишечная форма. В декабре 2008 г. (в 4 года 4 мес) ребенок перенес острую респираторную инфекцию, диагностирована правосторонняя пневмония, документированная рентгенографически. В посевах мокроты определен рост синегнойной палочки, золотистого стафилококка и гемолитического стрептококка. При обследовании в стационаре на основании положительной потовой пробы на аппарате «Макродакт» (хлориды пота от 17.02.09 – 114 ммоль/л) поставлен диа-

гноз МВ. Поиск частых мутаций гена МВ при ДНК-исследовании выявил мутацию del F508 в гомозиготном положении. Ребенок получал внутривенно курсы цефуроксима, цефотаксима, амикацина, максацифа, ванкомицина, сульцефа. В 2011 г. по месту жительства больному однократно был проведен неполный курс ингаляций раствором тобрамицина 300 мг 2 раза в сутки (21 день). В мае 2011 г. выполнен посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам: выявлена *P. aeruginosa* (10^3). Чувствительность флоры: полимиксин, колистин, ципрофлоксацин, тобрамицин, цефтазидим, меропенем, имипенем, цефепим, нетилмицин, амикацин, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам. С июня 2011 г. ребенку назначен раствор тобрамицина по стандартной схеме: 28 дней терапия, 28 дней перерыв. Ингаляции проводились на небулайзере PARI с распылителем типа LC Plus. Каждые 2 мес собирали мокроту или аспират содержимого верхних дыхательных путей для микробиологического мониторинга. Общий курс терапии составил 20 мес (10 курсов лечения). Переносимость препарата была удовлетворительной, во время ингаляций у ребенка периодически отмечался влажный неинтенсивный кашель. Время ингаляции составило 25 мин. Эрадикация возбудителя наступила после 5-го курса терапии, длительность составила 27 мес.

Клинический пример 2. Б о л ь н о й А. (2010 года рождения) с диагнозом МВ (генотип: ΔF508 / CFTR dele 2,3 (21кв)), легочно-кишечная форма. Диагноз выставлен по результатам положительного неонатального скрининга на МВ. Диагноз подтвержден данными потового теста на аппарате «Нанодакт» от 31.03.10 – 47 ммоль/л (норма до 60 ммоль/л), по Гибсону и Куку от 01.04.10 – хлориды пота 82 ммоль/л (норма до 40 ммоль/л) при навеске 184 мг, от 13.04.10 хлориды пота 67,9 ммоль/л (норма до 40 ммоль/л) при навеске 543 мг. Генетический анализ мутаций гена МВ выявил генотип: ΔF508 / CFTR dele 2,3 (21кв).

Посев аспирата содержимого верхних дыхательных путей (до начала терапии): рост *P. aeruginosa* (определена чувствительность к полимиксину, колистину, ципрофлоксацину, тобрамицину, нетилмицину, амикацину, гентамицину). Ребенку проводилась антибактериальная терапия внутривенно двумя антибактериальными препаратами в сочетании с ингаляциями раствора колестиметата натрия. С октября 2011 г. (в возрасте 1 год 9 мес), учитывая постоянный высеv *P. aeruginosa*, ребенку были назначены ингаляции раствором тобрамицина. Ингаляции проводились на небулайзере PARI с распылителем типа LC Plus. Больной был пролечен в течение 20 мес (10 курсов), эрадикация возбудителя отмечена после 5-го курса ингаляции препарата, длительность составила 28 мес. Переносимость препарата удовлетворительная, отмечались жалобы на редкий сухой кашель во время ингаляции. Время ингаляции составило 20–22 мин.

Клинический пример 3. Б о л ь н о й И. (2009 года рождения) с диагнозом МВ (генотип: гетерозигота по мутации F508del), легочно-кишечная форма, который был установлен на основании положительного неонатального скрининга на МВ: иммунореактив-

ный трипсин 94, 134 нг/мл. При проведении потового теста на аппарате «Нанодакт» получен трижды положительный результат – 150, 159, 67 ммоль/л. При проведении генетического исследования идентифицирована 1 мутация – del F508 в гетерозиготном положении.

Учитывая, что с января 2010 г. (6 мес) выявлен значительный высеv в аспирате верхних дыхательных путей *P. aeruginosa* с чувствительностью к полимиксину, колистину, ципрофлоксацину, тобрамицину, нетилмицину, амикацину, гентамицину, ребенку была проведена активная внутривенная терапия двумя антибактериальными препаратами согласно современным стандартам терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. В домашних условиях была продолжена антисинегнойная терапия с помощью ингаляций раствора гентамицина через небулайзер.

С декабря 2011 г. (в возрасте 2 года 5 мес) больному начата ингаляционная терапия раствором тобрамицина по стандартной схеме – 28 дней терапия, 28 дней перерыв. Ингаляции проводились на небулайзере PARI с распылителем типа LC Plus. Длительность терапии препаратом составила 20 мес (10 курсов). Переносимость лечения была удовлетворительной, во время проведения ингаляций препаратом у мальчика отмечался редкий сухой кашель. Время ингаляции составило 23–25 мин. Эрадикация возбудителя установлена после 4-го курса терапии, к настоящему времени роста патогенной флоры не отмечено.

Таким образом, Тобрамицин-Гобби обладает удовлетворительной переносимостью и эффективен у больных с длительным массивным высеvом *P. aeruginosa* в мокроте. Наряду с другими формами тобрамицина данный препарат может быть рекомендован к применению у пациентов с МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cystic Fibrosis Foundation. *Patient Registry 2011 Annual Report*. Bethesda; 2012. www.cff.org
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 4–14.
3. Красовский С. А., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Никонова В. С., Воронкова А. Ю., Самойленко В.А. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–87.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
5. Doring G., Flume P., Heijerman H. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–79.
6. Frederiksen B., Koch C., Huijby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–5.
7. Valerius N.H., Koch C., Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991; 338 (8769): 725–6.
8. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358(9286): 983–4.
9. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841–9.
10. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early

- Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65(4): 286-91.
11. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853-9.
 12. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29-34.
 13. Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802-8.
 14. Konstan M.W., Geller D., Minić P., Brockhaus F., Zhang J., Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (3): 230-8.
 15. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., Chiron R., Higgins M., Brockhaus F. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54-61.
 16. Smyth A., Bell S., Wojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): 23-42.
 17. Ашерова И.К., Волков И.К., Гембицкая Т.Е., Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 4: 107-22.
 18. Красовский С.А. Успешное применение порошковой формы тобрамицина у взрослого больного муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013; 5: 107-10.
 19. Симонова О.И., Горина Ю.В., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Буркина Н.И., Черневич В.П. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 66-73.
 20. Орлов А.В., Никитина М.И., Игнат'ева М.Н., Хват С.В. Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (1): 125-6.
 21. Писарев В.В. Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013; 58 (3): 3-4.

Поступила 27.04.15

REFERENCES

1. Cystic Fibrosis Foundation. *Patient Registry 2011 Annual Report*. Bethesda; 2012. www.cff.org
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 5: 4-14. (in Russian)
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Samoylenko V.A. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992-2001 and 2002-2011. *Pul'monologiya*. 2012; 3: 79-87. (in Russian)
4. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. *Cystic Fibrosis. [Mukovistsidos]*. Moscow: Medpraktika-m; 2014. (in Russian)
5. Doring G., Flume P., Heijerman H. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461-79.
6. Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330-5.
7. Valerius N.H., Koch C., Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991; 338 (8769): 725-6.
8. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358(9286): 983-4.
9. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841-9.
10. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65(4): 286-91.
11. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853-9.
12. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29-34.
13. Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802-8.
14. Konstan M.W., Geller D., Minić P., Brockhaus F., Zhang J., Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (3): 230-8.
15. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., Chiron R., Higgins M., Brockhaus F. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54-61.
16. Smyth A., Bell S., Wojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): 23-42.
17. Asherova I.K., Volkov I.K., Gembitskaya T.E., Ginter E.K., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. National cystic fibrosis consensus. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2014; 4: 107-22. (in Russian)
18. Krasovskiy S.A. Successful treatment of adult cystic fibrosis patient with tobramycin inhalation powder. *Pulmonologiya*. 2013; 5: 107-10. (in Russian)
19. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Lazareva A.V., Katsova L.K., Burkina N.I., Chernevich V.P. Solution of *Pseudomonas* Infection problem in children with cystic fibrosis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13 (2): 66-73. (in Russian)
20. Orlov A.V., Nikitina M.I., Ignat'yeva M.N., Khvat S.V. The experience of application of tobramycin for inhalation in children with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (1): 125-6. (in Russian)
21. Pisarev V.V. Comparison of antibacterial activities of tobramycin inhalation. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2013; 58 (3): 3-4. (in Russian)

Received 27.04.15

Сведения об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., зав. отд-нием пульмонологии и аллергологии НИЦЗД, e-mail: oisimonova@mail.ru; **Лазарева Анна Валерьевна**, к.м.н., зав. лаб. микробиологии НИЦЗД, e-mail: annalaz71@mail.ru; **Черневич Вера Петровна**, м.н.с. отд-ния пульмонологии и аллергологии НИЦЗД, e-mail: verikin@yandex.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НИЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru