

О.И. Симонова<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Горинова<sup>1</sup>, А.В. Лазарева<sup>1</sup>, Н.И. Буркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Результативность длительной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом при первичном высевании синегнойной палочки

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 25.11.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Длительное высевание синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) у больных муковисцидозом является признаком повреждения тканей легкого с быстрым прогрессированием заболевания и снижением респираторной функции. Раннее обнаружение патогена необходимо для своевременного назначения антибиотика с целью полной эрадикации *P. aeruginosa*. **Цель исследования:** определить эффективность и безопасность ингаляционной формы антибиотика коллистиметата натрия у детей с муковисцидозом при первичном обнаружении *P. aeruginosa*. **Методы:** в ретроспективном сплошном исследовании анализировали результаты ингаляционного применения коллистиметата натрия в дозе 2 млн ЕД/сут у детей с муковисцидозом среднетяжелого течения с впервые диагностированной *P. aeruginosa*. **Результаты:** в анализ включены данные 25 детей в возрасте 2–10 лет, из них 17 получали коллистиметат натрия в течение 6 мес, 8 — в течение 12 мес. Эрадикация *P. aeruginosa* была зафиксирована у 22 (88%) детей. У детей, получавших антибактериальную терапию в течение 6 мес, к концу лечения произошло увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ-1) с  $67,1 \pm 2,2$  до  $80,4 \pm 1,9\%$  ( $p = 0,012$ ), но через 3 мес без ингаляций была отмечена тенденция к снижению значений показателя (до  $75,9 \pm 5,7\%$ ;  $p = 0,069$ ). При длительности ингаляций 12 мес значение показателя ОФВ-1 также увеличилось: с  $65,9 \pm 3,8$  до  $81,5 \pm 3,1\%$  ( $p = 0,011$ ). Вместе с тем в последующие 3 мес без терапии у этих детей существенного снижения ОФВ-1 не происходило ( $80,6 \pm 3,4\%$ ;  $p = 0,073$ ). На фоне лечения аллергических реакций не зарегистрировано; бронхоспазм отмечен у одного ребенка. За весь период наблюдения не было выявлено ни одного резистентного к коллистиметату натрия штамма *P. aeruginosa*. **Заключение:** при первичном обнаружении *P. aeruginosa* у детей с муковисцидозом длительная терапия, включающая ингаляции с коллистиметатом натрия, приводит к эрадикации возбудителя и восстановлению респираторной функции.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, лечение, коллистиметат натрия, ингаляции.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 67–71)

O.I. Simonova<sup>1, 2</sup>, Yu.V. Gorinova<sup>1</sup>, A.V. Lazareva<sup>1</sup>, N.I. Burkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## The Performance of a Long-Term Antibacterial Therapy in Children with Cystic Fibrosis during Primary Plating of *Pseudomonas Aeruginosa*

**Background:** A long-term plating of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis is a sign of damage of the lung tissues with rapid progression of the disease and decrease in a respiratory function. The early pathogen detection is necessary for the timely prescription of an antibiotic for the purpose of a complete eradication of *P. aeruginosa*. **Objective:** Our aim was to determine the efficiency and safety of an inhalation form of the colistimethate sodium antibiotic in children with cystic fibrosis during the initial detection of *P. aeruginosa*. **Methods:** In a retrospective continuous study it was analyzed the results of inhalation use of the colistimethate sodium in a dose of 2 million IU/day in children with moderate cystic fibrosis with newly diagnosed *P. aeruginosa*. **Results:** The analysis included data of 25 children at the age of 2–10 years, 17 of them were treated with colistimethate sodium for 6 months, 8 — for 12 months. *P. aeruginosa* eradication was detected in 22 (88%) children. Children, who received antibiotic therapy for 6 months, at the end of the treatment showed an increase in forced expiratory volume for the 1st second (FEV-1) from  $67.1 \pm 2.2$  to  $80.4 \pm 1.9\%$  ( $p = 0.012$ ), but in 3 months without inhalations there was a decrease in indicator values (to  $75.9 \pm 5.7\%$ ;  $p = 0.069$ ). With the duration of inhalations of 12 months, the value FEV-1 indicator also increased: from  $65.9 \pm 3.8$  to  $81.5 \pm 3.1\%$  ( $p = 0.011$ ). However, in the following 3 months without therapy these children did not have any significant decrease in FEV-1 ( $80.6 \pm 3.4\%$ ;  $p = 0.073$ ). There were no allergic reactions during the treatment; bronchospasm was observed in one child. For the entire period of management any *P. aeruginosa* strain, resistant to the colistimethate sodium, was not revealed. **Conclusion:** During the initial detection of *P. aeruginosa* in children with cystic fibrosis, a long-term therapy, including inhalations with colistimethate sodium, leads to a bacterial eradication and restoration of a respiratory function.

**Key words:** children, cystic fibrosis, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, treatment, colistimethate sodium, inhalations.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 67–71)

## ОБОСНОВАНИЕ

Роль синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) в прогнозе развития муковисцидоза в настоящее время чрезвычайно высока. Процент высеваемости *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом в России и за рубежом увеличивается, а чувствительность к антибиотикам падает [1–3]. Именно по этим причинам так важны мероприятия по профилактике развития хронической синегнойной инфекции, актуальны пути поиска эффективных противосинегнойных антибиотиков, их новых лекарственных форм и способов их доставки [4]. Оптимальным неинвазивным методом антибактериальной терапии является ингаляционный путь введения антибиотика [5], однако арсенал средств с противосинегнойной активностью для ингаляций ограничен. Особые трудности при подборе терапии хронической инфекции представляет группа детей младшего возраста с муковисцидозом.

Целью исследования было определить эффективность и безопасность ингаляционной формы антибиотика колициметата натрия в форме раствора у детей с муковисцидозом при первичном высевании *P. aeruginosa*.

## МЕТОДЫ

### План исследования

Ретроспективное сплошное несравнительное исследование.

### Критерии соответствия

Учитывали результаты обследования и наблюдения детей с муковисцидозом, у которых впервые был определен рост *P. aeruginosa* в образцах мокроты.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей (Москва).

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2012–2013 гг.

### Описание медицинского вмешательства

Детям в возрасте до 6 лет с муковисцидозом колициметат натрия (Колистин, Forest Laboratories, Нидерланды) назначали по жизненным показаниям, всем детям — при первичном высевании *P. aeruginosa* в мокроте. Ингаляции проводили на небулайзере с распылителем типа LC+. Дети младшего возраста использовали силиконовую маску (№ 3), старшие — мундштук. Доза препарата: 1 млн ЕД (1 флакон) 2 раза/сут (утром и вечером), после ингаляции с бронхолитиком и тщательного откашливания мокроты (дренаж). Время ингаляции в среднем составило 10–12 мин.

Комплексная базисная терапия у всех пациентов состояла из заместительных панкреатических ферментов, муколитиков, калорийной диеты и кинезитерапии.

### Методы регистрации исходов

В лаборатории микробиологии Научного центра здоровья детей выполняли специальные микробиологические исследования. Образцы мокроты перед посевом разводили раствором натрия хлорида (0,9%) в соотношении 1:10. Затем биоматериал гомогенизировали механическим способом с помощью стеклянных бус. Посев осуществляли полуколичественным методом с помо-

щью калибровочной петли (5 мм). Посев производили на питательные среды: кровяной агар с 3% содержанием лошадиной сыворотки («Биолот», Россия), шоколадный агар с добавлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) до содержания 10 мкг/мл (Sigma-Aldrich, Германия), *P. aeruginosa*-агар (BioRad, Франция) и Сабуро-агар (BioRad, Франция). Идентификацию микрофлоры осуществляли классическими микробиологическими методами, с помощью баканализатора VITEK-2 (BioMerieux, Франция) и масс-спектрометра MALDI Biotyper MicroFlex (Bruker, Германия).

Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам определяли дискодиффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон, используя критерии Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (CLSI) [6], European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [7], согласно методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04 [8], а также при помощи баканализатора VITEK-2 (тестирование на баканализаторе происходит согласно EUCAST).

Динамику клинических симптомов болезни и показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали до начала, в течение и по окончании курса лечения. Первичный высеv *P. aeruginosa* определяли по данным регулярного посева образцов мокроты обследованных пациентов.

Микробактериологическую эффективность колициметата натрия оценивали по общепринятым критериям:

- уменьшение концентрации микроорганизма в биоматериале;
  - эрадикация (прекращение выделения) возбудителя.
- Клиническую эффективность аэрозоля колициметата натрия оценивали по следующим критериям:
- самочувствие ребенка во время процедуры;
  - переносимость ингаляций; число обострений на фоне терапии и после отмены в течение 3 мес;
  - число госпитализаций за год;
  - число эпизодов острых респираторных инфекций за год.

### Этическая экспертиза

От родителей всех детей было получено информированное согласие на проведение терапии.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для расчета статистических показателей использовали пакет программ STATISTICA v. 8.0 (Statsoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Различия количественных признаков в группах оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Проанализированы результаты обследования и наблюдения 25 детей (12 мальчиков и 13 девочек) в возрасте 2–10 лет (в возрасте до 6 лет — 9 пациентов), больных муковисцидозом средней степени тяжести. У всех пациентов при поступлении в стационар было зарегистрировано клиническое обострение бронхолегоч-

ного процесса (плохое самочувствие, влажный упорный кашель, увеличение количества гнойной мокроты, обильные разнокалиберные влажные хрипы в легких). В посевах мокроты у всех больных впервые был зафиксирован рост синегнойной палочки. В последующем 8 детей получали непрерывно колистиметат натрия в течение 12 мес (из них 5 — дети в возрасте до 6 лет), 17 человек — в течение 6 мес. Исследование ФВД было проведено 16 детям старшей возрастной группы.

### Основные результаты исследования

Контрольное обследование пациентов через 6 мес лечения колистиметатом натрия показало, что у 22 (88%) детей произошла эрадикация возбудителя, в 3 (12%) случаях *P. aeruginosa* высевалась в меньшем количестве (все дети — с первичным высеваемом мукоидного штамма *P. aeruginosa*). Одному пациенту диагноз был поставлен поздно — в десятилетнем возрасте. Терапию колистиметатом натрия в течение еще 6 мес (общий курс составил 12 мес непрерывного приема препарата) продолжили 8 детей (в т.ч. 3 ребенка с сохранившимся высеваемом *P. aeruginosa*). Наличие в мокроте *P. aeruginosa* сохранилось, но в меньшем титре, у тех же 3 больных. В остальных случаях была зафиксирована эрадикация возбудителя. Через 3 мес контроля без ингаляций колистиметата натрия эрадикация *P. aeruginosa* была вновь подтверждена у 5 пациентов; у 3 больных с сохранявшимся высеваемом *P. aeruginosa* бактерии по-прежнему обнаруживались, но в меньшем титре, по сравнению с началом обследования (табл.). Резистентных к колистиметату натрия штаммов *P. aeruginosa* за время наблюдения обнаружено не было.

### Дополнительные результаты исследования

У 16 наблюдаемых детей исследовали ФВД. Анализировали динамику значений показателя объема формированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ-1), выраженного в процентах от должного значения. После 6 мес лечения, включавшего ингаляции с колистиметатом натрия, было отмечено улучшение респираторной функции: значения ОФВ-1 увеличились с  $67,1 \pm 2,2$  до  $80,4 \pm 1,9\%$  ( $p = 0,012$ ). В дальнейшем, через 3 мес без терапии, при повторном контрольном исследовании было зафиксировано некоторое снижение респираторной функции (до  $75,9 \pm 5,7\%$ ;  $p = 0,069$  в сравнении со значением через 6 мес лечения). У пациентов, которые получали постоянную терапию колистиметатом натрия в течение 12 мес, значения показателя

ОФВ-1 не только повысились к концу периода лечения (с  $65,9 \pm 3,8$  до  $79,4 \pm 2,4\%$  через 6 мес до  $81,5 \pm 3,1\%$  — через 12 мес;  $p = 0,041$  при сравнении исходных и последних значений), но и оставались стабильными в последующие 3 мес без лечения ( $80,6 \pm 3,4$ ;  $p = 0,063$  в сравнении со значением через 12 мес терапии).

### Нежелательные явления

Наблюдение показало, что переносимость препарата была хорошей, в т.ч. у детей младшего возраста. Аллергических реакций не зарегистрировано. Кровохаркания не наблюдали ни у одного больного. Терапия колистиметатом натрия не влияла на частоту обнаружения прожилок крови в мокроте пациентов с этим симптомом в анамнезе. У одного ребенка в возрасте 4 лет зарегистрирован бронхоспазм, который был устранен с помощью ингаляций с фенотеролом + ипратропия бромидом, проводимых в плановом порядке за 5 мин до начала ингаляций с колистиметатом натрия. У девочки в возрасте 9 лет на протяжении первых 10 сут лечения имел место кашель в начале процедуры. Случаев госпитализаций, обусловленных обострением бронхолегочного процесса, за период наблюдения не было; в плановом порядке стационарно обследовались 8 детей; легкое течение острых респираторных инфекций имело место у 6, количество мокроты уменьшилось у 17, значительно прибавили в весе 19 человек. Положительная динамика аускультативных признаков болезни зарегистрирована у 20 детей: уменьшение хрипов в легких — у 4, исчезновение — у 16.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Муковисцидоз относится к заболеваниям, течение которых всегда осложняется развитием хронического микробного воспаления [9]. Гнойное воспаление развивается быстро, и его очаг служит благоприятной питательной средой для микроорганизмов. При этом отмечается рост одного или нескольких патогенных микроорганизмов, обладающих определенной чувствительностью к антибиотикам. Нормальная работа мукоцилиарного транспорта при муковисцидозе практически отсутствует, что «выключает» противомикробный защитный механизм. Все это приводит к развитию известного «порочного круга» — обструкции дыхательных путей (обтурация бронхов и бронхиол вязким секретом — мукостаз ↔ присоединение инфекции ↔ активность воспалительных реакций ↔ усиление обструкции ↔ и т.д.) [10]. Условия для размножения бактерий в легких

**Таблица.** Эффективность схемы лечения, включавшей колистиметат натрия, у детей с муковисцидозом (по данным бактериологического исследования)

Курс терапии	Степень обсемененности, КОЕ/мл	До лечения	Через 6 мес терапии	Через 3 мес после курса терапии	
6 мес (n = 17)	$10^7$	10	-	-	
	$10^5$	4	-	-	
	$10^3$	3	-	-	
Курс терапии	Степень обсемененности, КОЕ/мл	До лечения	6 мес терапии	12 мес терапии	Через 3 мес после курса терапии
12 мес (n = 8)	$10^7$	5	-	-	-
	$10^5$	3	1	-	1
	$10^3$	-	2	3	2
	Эрадикация	-	5	5	5

формируются даже у детей на первом году жизни [11, 12]. Обычно первыми микроорганизмами, которые заселяют дыхательные пути, являются *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, в старшем возрасте присоединяется *P. aeruginosa*. У некоторых детей *P. aeruginosa* может быть первым патогеном. Мониторинг микробиоты мокроты необходимо осуществлять постоянно. Так, анализ результатов пятилетнего мониторинга показал, что высеваемость *P. aeruginosa* у наблюдаемых детей возросла на 5%, а доля *S. aureus* уменьшилась на 10% [1]. *P. aeruginosa* является агрессивным микробом, способным вызывать глубокую необратимую деструкцию легочной ткани [2]. Ее присоединение неизбежно приводит к частым обострениям бронхолегочного процесса, ухудшению легочной функции и прогрессированию хронического инфекционного процесса в легких. Сложности сразу возникают в случае, когда микроорганизм образует новые мукоидные колонии (слизистые штаммы) [3]. Повторяющееся высеивание *P. aeruginosa* в течение 6–8 мес считается хроническим и трудно поддается полной эрадикации.

Важно не пропустить первичное обнаружение *P. aeruginosa*, чтобы немедленно начать принимать меры по ее эрадикации. Согласно Европейскому консенсусу и первому Российскому национальному консенсусу по муковисцидозу, с этой целью применяют ингаляционные формы антибиотиков (раствор и порошок): тобрамицины и полимиксины [13–15]. Введение антибиотика посредством ингаляций позволяет доставить препарат непосредственно в инфекционный очаг в достаточно высокой терапевтической концентрации (значительно превышающей возможности внутривенного введения) и с минимальным системным эффектом [4].

Своевременное назначение противосинежнойного антибиотика играет решающую роль в прогнозе заболевания. Борьбу с возбудителем и выбор антибактериального препарата следует начинать немедленно. Доступным в настоящее время с этой целью антибиотиком в виде лекарственной формы, созданной специально для ингаляционного пути введения, является колистиметат натрия.

Колистиметат натрия эффективен в отношении не только псевдомонад, но и ряда других микроорганизмов, что является важной информацией для практикующих врачей [16]. В большинстве случаев, кроме *P. aeruginosa*, к нему имеется чувствительность и у других грамотрицательных бактерий: *H. influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Esherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, а также бактерий кишечной группы типа *Enterobacter spp.* [17]. Важно знать, что изначально резистентными к колистиметату натрия являются ограниченный круг микроорганизмов: *Burkholderia cepacia*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, нейсерии [18].

Антибиотик широко применяют в клинической практике при детекции синегнойной инфекции у больных с различной патологией. Высокая клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность ингаляций препарата были показаны при лечении поздней нозокомиальной пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [19]. Эффективность ингаляций колистиметата натрия у детей с муковисцидозом была описана различными исследователями на небольшой группе детей, в основном при хроническом высеивании патогена [20–22].

Колистиметат натрия представляет собой катионный полипептидный антибиотик, относящийся к классу полимиксинов, который производится бациллой *Bacillus polymyxa*, подвидами *colistinus*. В 1980 г. появились публикации о нефрологическом побочном действии препарата, и частота его использования снизилась. Однако в связи с возросшей резистентностью микробов (в особенности грамотрицательных бактерий) к антибиотикам пришлось пересмотреть лечебные свойства полимиксинов в их пользу [23].

В настоящее время в России зарегистрирована одна форма препарата: колистиметат натрия, используемый для ингаляционной терапии, а также применяемый внутривенно.

Принцип действия антибиотика заключается в том, что положительно заряженное пептидное кольцо колистиметата натрия связывается с анионоактивными молекулами липополисахарида микроорганизма → кальций и магний высвобождаются из наружной мембраны грамотрицательной бактерии → проницаемость клеточной оболочки увеличивается → содержимое клетки вытекает → бактериальная клетка погибает. У колистиметата натрия есть еще одно свойство: в результате присоединения к липополисахариду подавляется активность эндотоксинов, а следовательно, снижается содержание сывороточного эндотоксина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [23].

В отличие от других антибиотиков, колистиметат натрия обладает особым механизмом действия на бактериальную клетку, что позволяет ему легко связываться с ее клеточной мембраной [18]. В результате изменяется структура и функция бактерии, что приводит к ее гибели (бактерицидный эффект). Именно поэтому препарат эффективен даже в случае с полирезистентными к антибиотикам штаммами возбудителя. Колистиметат натрия оказывает воздействие как на активные микроорганизмы, так и на микробные клетки, находящиеся в состоянии покоя, и следовательно, бактерицидный эффект не зависит от метаболизма бактериальной клетки [24].

В зарубежной литературе описано эффективное применение препарата не только в виде ингаляций, но и путем внутримышечного и внутривенного введения, у детей, подростков и взрослых [23].

В ходе мультицентрового исследования с участием 30 пациентов, получавших ингаляции в дозе 1 млн ЕД  $\times$  2 раза/сут, было установлено, что максимальной концентрации в мокроте колистиметат натрия достигал через 1 ч после ингаляции, в сыворотке — через 1,5 ч. При этом содержание препарата в мокроте даже через 12 ч после ингаляции было довольно высоким (4 мг/л) [25].

В исследовании, опубликованном в 2003 г., убедительно показана не только эффективность препарата, но и выявлена низкая резистентность псевдомонад к колистиметату натрия. Первые резистентные штаммы появились лишь спустя 11 лет (1995 г.) у 5% больных. Появление резистентных штаммов не отражалось на течении заболевания (самочувствие больного не менялось, значения показателей респираторной функции не снижались) [26].

При пятнадцатилетнем наблюдении (1989–2004 гг.) за больными муковисцидозом, у которых имело место интермиттирующее высеивание *P. aeruginosa*, и которые получали по этому поводу ингаляции с колистиметатом натрия в дозе 2 млн ЕД/сут в сочетании с приемом

ципрофлоксацина внутрь, не было обнаружено ни одной колонии, резистентной к этому препарату, а процент устойчивых к ципрофлоксацину штаммов был небольшим (4%) [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное наблюдение за больными муковисцидозом со среднетяжелым течением заболевания, которые получили шести- и двенадцатимесячные курсы ингаляций колистиметатом натрия в обычной дозировке по поводу первого высева в мокроте *P. aeruginosa*, показало, что препарат безопасен, в т.ч. у детей младшего (2–6 лет) возраста. На фоне применения колистиметата натрия

отмечены повышение значений показателей респираторной функции (оценивалось по ОФВ<sub>1</sub>), уменьшение числа госпитализаций в связи с обострениями хронического бронхолегочного процесса. Препарат имеет высокую микробиологическую эффективность в случае длительного и постоянного применения при первичном высева *P. aeruginosa*. Длительные ингаляции с колистиметатом натрия у детей с муковисцидозом позволяют добиться полной эрадикации возбудителя либо снижения его титров в мокроте (при наличии мукоидных штаммов *P. aeruginosa*). В результате лечения не было обнаружено ни одного резистентного к колистиметату натрия штамма микроорганизма.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**О.И. Симонова** — чтение лекций для компании ООО «Ринфарм».

**Ю.В. Горинова, А.В. Лазарева, Н.И. Буркина** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Чистякова В.П., Буркина Н.И. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 123–130.
2. Соловьёва Ю.В. Клиническое значение протеолиза-антипротеолиза у детей с врожденными пороками развития бронхолегочной системы и муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2013. 25 с.
3. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1982; 301: 33–54.
4. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S., Ramsey B., Gibson R.L. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 91–100.
5. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A., Tracewell W.G., Ramsey B.W. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 122: 219–226.
6. URL: <http://www.clsi.org> (дата обращения: 04.12.2014).
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). URL: <http://www.eucast.org>. (дата обращения: 04.12.2014).
8. URL: <http://www.docs.cntd.ru>. (дата обращения: 04.12.2014).
9. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. М.: *Медпрактика-М*. 2014. С. 37–191.
10. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
11. Armstrong D.S., Grimwood K., Carlin J.B., Carzino R., Gutierrez J.P., Hull J. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1197–1204.
12. Rosenfeld M., Ramsey B.W., Gibson R.L. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (6): 492–497.
13. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A., Ratjen F., Schwarzenberg S.J., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13: 23–42.
14. Doring G., Conway S.P., Heijerman H.G., Hodson M.E., Hoiby N., Smyth A., Touw D.J. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (4): 749–767.
15. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Анти-микробная терапия». *Педиатрия*. 2014; 93 (4): 107–123.
16. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4 (52): 11–19.
17. Gales A.C., Reis A.O., Jones R.N. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 183–190.
18. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 434–440.
19. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З., Мамонтова О.А. Эффективность колистиметата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ. *Инфекции в хирургии*. 2009; 7 (4): 16–19.
20. Лазарева А.В., Симонова О.И., Катосова Л.К. Колистиметат натрия в терапии у детей с муковисцидозом (опыт применения). *Российский педиатрический журнал*. 2009; 5: 29–31.
21. Christenson J.C. *In vitro* activity of meropenem, imipenem, cefepim and цефтазидим against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 899–901.
22. Falagasa M.E., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 33 (503): 1–13.
23. Tamma P., Newland J., Pannaraj P., Metjian T., Banerjee R., Gerber J. The use of intravenous Colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 534–535.
24. Li J., Turnidge J., Milne R., Nation R.L., Coulthard K. *In vitro* pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 781–785.
25. Ratjen F., Rietschel E., Kasel D., Schwiertz R., Starke K., Beier H. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57 (2): 306–311.
26. Johansen N.K. Prolonged inhalation introduction of colistin is safe for patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis*. 2003; 2 (39): 143.
27. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonisation in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibrosis*. 2006; 5 (Suppl. 1): 22.