



¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

³ Городская клиническая больница № 15, Москва

Вопросы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом

Д.м.н. С.Ю. СЕМЫКИН^{1,2,3}, д.м.н., проф. С.С. ПОСТНИКОВ^{1,2,3}, С.В. ПОЛИКАРПОВА¹, Л.Г. ДУБОВИК¹, М.А. САГАТЕЛЯН¹

В статье приводятся данные по эффективности и безопасности применения нового режима комбинированной антибактериальной терапии с использованием раствора тобрамицина для ингаляций 300 мг / 5 мл (ТОБИ), применявшегося 15-дневным курсом у пациентов, страдающих муковисцидозом, в момент обострения бронхолегочного процесса, поступивших в отделение медицинской генетики РДКБ. Добавление к системным антибиотикам раствора тобрамицина для ингаляций позволило добиться увеличения клинической и бактериологической эффективности терапии бронхолегочного процесса у 23 пациентов.

Введение

Орфанные заболевания, или «сиротские болезни», включают в свой спектр более 5000 патологий. Среди генетических орфанных болезней наиболее часто встречающимся считается муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное заболевание с частотой возникновения от 1:2500 до 1:9000 новорожденных, характеризующееся поражением всех экзокринных желез организма. В основе болезни лежит мутация

гена CFTR (трансмембранного регулятора МВ), отвечающего за секреторные процессы [1, 2]. В результате происходит сгущение секрета экзокринных желез, что приводит к поражению различных органов и систем – респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени, половой сферы.

Отделение медицинской генетики РДКБ уже много лет занимается диагностикой и лечением пациентов с МВ. Согласно литературным

данным и нашему практическому опыту, больные МВ чаще здоровых детей подвержены легочной инфекции. Причиной этого является наличие в бронхах густого и вязкого секрета, который служит идеальной питательной средой для роста и размножения различных микроорганизмов. Микробиологический состав мокроты больных МВ сложен и меняется с возрастом (рис. 1) [3].

В первые годы жизни больного наиболее часто представленным микроорганизмом является *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), со временем степень обсемененности мокроты им снижается и начинает превалировать *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1). При этом показано, что раннее инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* приводит к достоверному снижению выживаемости [4], а дыхательная недостаточность является причиной смерти 90% больных МВ [5, 6] (рис. 2).

Долгое время для лечения синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом применяли комбинации пероральных и вну-



тривенных антибиотиков (АБ) с антисинегнойной активностью: цефалоспоринов III–IV поколения (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем) и аминогликозидов (гентамицин, амикацин, тобрамицин). Однако использование таких подходов к антибактериальной терапии не всегда давало возможность эффективно подавлять инфекцию и тем самым поддерживать стабильное состояние больного. По-видимому, это обусловлено тем, что пероральный или внутривенный способы введения не дают возможность создать в мокроте, где у пациента с МВ находится очаг инфекции, нужные для подавления *P. aeruginosa* концентрации АБ. По этой причине особый интерес представляет появление в арсенале врача тобрамицина раствора для ингаляций 300 мг / 5 мл (ТОБИ). Его применение позволяет создавать в мокроте концентрацию тобрамицина, в 25 раз превышающую минимальную подавляющую концентрацию (МПК) *P. aeruginosa* [6, 7]. Появившись в США впервые в 1997 г., уже в 2004 г. ТОБИ был признан Европейским консенсусом лечения муковисцидоза в качестве стандарта лечения ранней синегнойной инфекции для профилактики поражения легких при МВ как препарат с уровнем доказательности А. Основанием для этого послужили следующие факты: 1) концентрация ТОБИ в мокроте превышает порог резистентности, что дает возможность эрадикации синегнойной инфекции и предотвращения обострений, 2) удобный режим приема – 28 дней ингаляций через 28 дней перерыва – обеспечивает возможность длительного применения препарата в амбулаторных условиях, тем самым снижая количество госпитализаций и нозокомиального инфицирования, значительно улучшая качество жизни и сокращая расходы на лечение [8, 9]. В 2008 г. препарат был зарегистрирован в России. В 2009 г. мы полу-

чили возможность использовать этот препарат в своей клинической практике. В этой связи мы поставили перед собой цель оценить бактериологическую и клиническую эффективность и безопасность новой лекарственной формы тобрамицина раствора для ингаляций 300 мг / 5 мл (ТОБИ), который включили в состав комбинированной антибактериальной терапии у больных МВ с хронической синегнойной инфекцией, пролеченных в условиях стационара при стандартных сроках лечения – 15 дней.

Материалы и методы

Для адекватного анализа была выбрана группа из 23 больных МВ в стадии обострения, в возрасте от 4 до 17 лет, поступивших в отделение в течение 2009 г. (7 мальчиков и 16 девочек). Тяжесть заболевания оценивалась по показателю форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ): тяжелое течение заболевания (ФЖЕЛ < 70%) отмечалось у 7 детей, среднетяжелое (ФЖЕЛ > 70%) – у 16 пациентов. В динамике отслеживались клинические (одышка, характер кашля, состояние мокроты, количество хрипов) и функциональные (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)) показатели легких (аппарат Spiro analyzer ST-95). Проводился также краткосрочный бактериологический мониторинг – микробиологическое исследование мокроты (посев на стандартные среды) до назначения АБ и после окончания лечения (14–15-й день). В соответствии с результатами микробиологического исследования (проводилось пациентам при поступлении в стационар) с учетом чувствительности выделенной флоры всем больным была назначена комбинированная антибактериальная терапия, состоящая из АБ системного действия и раствора тобрамицина для ингаляций (ТОБИ) (табл. 1). Цефтазидим (200–250 мг/кг/сут) и метронидазол (40 мг/кг/сут) вводились внутривенно в 2 инфузии

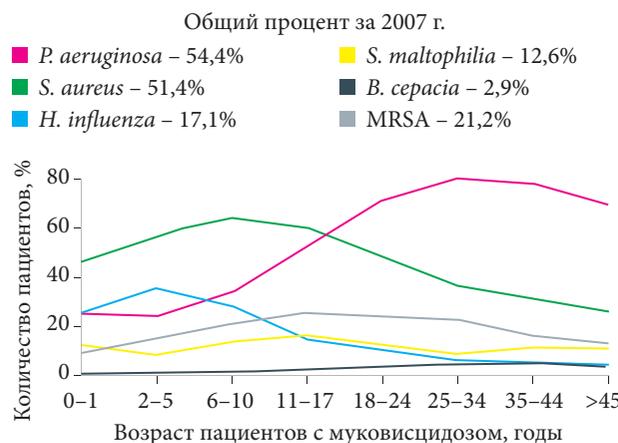
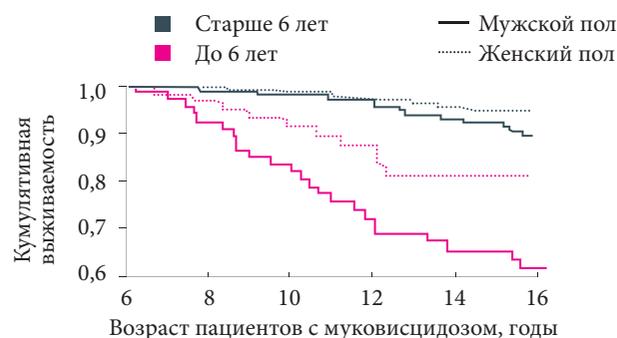


Рис. 1. Микробиологический пейзаж мокроты пациентов, страдающих муковисцидозом*

* Адаптировано по [3].



Раннее инфицирование мукоидным штаммом *P. aeruginosa* снижает 10-летнюю выживаемость больных с муковисцидозом: 74% – при раннем инфицировании, 94% – при позднем инфицировании

Ретроспективный анализ, длительность – 2 года, общее число пациентов – 848 чел. (443 – мужского пола и 405 – женского). Данные Центра муковисцидоза, США, Кливленд.

Рис. 2. Зависимость между возрастом инфицирования мукоидным штаммом *P. aeruginosa* и показателями 10-летней выживаемости у больных муковисцидозом*

* Адаптировано по [4].

по 30 минут каждая, а ципрофлоксацин в дозе 40 мг/кг/сут – перорально 2 раза в день. Ингаляции раствора тобрамицина 300 мг / 5 мл проводились 2 раза в день после ингаляции муколитиков (дорназа альфа 2,5 мг 1 раз утром и АЦЦ 300 мг 1 раз вечером) и постурального дренажа в течение 15 дней. Микробиологическая эффективность терапии отслеживалась



по результатам микробиологического исследования мокроты на момент окончания лечения в стационаре (на 15-й день). Безопасность проводимой антибактериальной терапии отслеживалась с помощью активного мониторинга в отношении раствора тобрамицина для ингаляций. Определялась его возможная ототоксичность – звуковая, вызванная отоакустическая эмиссия на аппарате Echo screen до и после лечения.

Результаты

В результате проведенного комбинированного антибактериального лечения все 23 пациента были выписаны домой из стационара в состоянии ремиссии. Клинически определялось полное исчезновение кашля и мокроты у больных со среднетяжелым течением заболевания и значительное урежение кашля и скудное количество посветлевшей мокроты у больных с тяжелым течением.

В группе пациентов с тяжелым течением оценивались показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – ФЖЕЛ и ОФВ1 (до и после лечения), которые свидетельствуют о функциональном состоянии легких. При сравнении этих показателей до и после лечения был обнаружен прирост ФЖЕЛ на 29% и прирост ОФВ1 на 37%, что сви-

детельствует о значительном улучшении функции легких у этих пациентов в результате проведенной терапии (табл. 2).

На следующем этапе мы оценили бактериологическую эффективность проведенной комбинированной терапии. Для этого мы сравнили результаты микробиологического исследования мокроты пациентов до и после лечения (табл. 3, 4).

В группе выбранных нами пациентов до лечения преобладающей флорой была *Pseudomonas aeruginosa* (29 штаммов – 49%) и *S. aureus* (12 штаммов – 30%). Обращает на себя внимание наличие высокой исходной чувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к тобрамицину (особенно ее мукоидных форм).

По количеству патогенных штаммов у одного пациента группа была распределена на 3 подгруппы: у 9 пациентов (39%) обнаруживали монокультуру *Pseudomonas aeruginosa*; у 12 пациентов (52%) обнаруживали культуру из двух микробов – *Pseudomonas aeruginosa* + другой микроб; у 2 пациентов (9%) высевали культуры 3 разных микробов, включая *Pseudomonas aeruginosa*.

После проведенной терапии микробный пейзаж в посевах изменился: подверглось элиминации 74% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (из 19 осталось 6 штаммов), 87% штаммов *S. aureus*, в том числе MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк) (из 15 штаммов осталось 2). Кроме того, необходимо отметить, что 4 из 6 сохранившихся штаммов *Pseudomonas aeruginosa* обладали необходимой чувствительностью к тобрамицину и, следовательно, можно рассчитывать на их элиминацию при продолжении антибактериальной терапии с участием ингаляционного тобрамицина. Обращает на себя внимание и отсутствие увеличения резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Однако даже при появлении этих штаммов возможно преодолеть порог

их резистентности и добиться контроля над инфекцией благодаря тому, что раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг / 5 мл создает очень высокую (1237 мкг/г) концентрацию действующего вещества в мокроте [10].

Кроме флоры, указанной в таблице 4, у пациентов высевались грибы рода *Candida* (в 11 случаях) и *Aerococcus viridans* (у 8 пациентов). Поскольку эти грибы не являются этиологически значимой флорой при муковисцидозе, этот факт представляется нам косвенным показателем успешности антибактериальной терапии.

При анализе распределения по пациентам оставшихся после лечения штаммов оказалось, что у 17 человек (74%) высева в мокроте обнаружено не было, монокультура высевалась у 4 пациентов (17%), дикультура – у 1 пациента (0,04%) и трикультура – у 2 пациентов (8,96%).

В микробиологических анализах мокроты пациентов после лечения были также обнаружены штаммы другой грамотрицательной флоры – *Stenotrophomonas maltophilia* и *B. cepacia complex*, что, вероятно, связано с переселением легких другими микроорганизмами.

Степень участия ингаляционного тобрамицина в успехе антибактериальной терапии можно условно вычислить, сравнив полученные в ходе настоящего исследования данные с результатами наших предыдущих исследований эффективности применения антибактериальной терапии при лечении синегнойной инфекции системными АБ, но без раствора тобрамицина для ингаляций [11, 12, 13, 14]. Наши работы 2002–2003 гг. показывают, что антисинегнойный эффект комбинации внутривенных и пероральных АБ позволял достичь чистого высева только у 40% пациентов в конце лечения, продолжавшегося в течение 15–21 дня. Таким образом, добавочный эффект раствора тобрамицина для ингаляций 300 мг / 5 мл составляет более 30%, поскольку именно при добавлении к терапии данного

Таблица 1. Комбинированная антимикробная терапия

Антибиотики	Количество больных, чел.
Цефтазидим + ципрофлоксацин + раствор тобрамицина для ингаляций (ТОБИ)	20
Цефтазидим + ципрофлоксацин + метронидазол + раствор тобрамицина для ингаляций (ТОБИ)	3

Таблица 2. Функциональные показатели легких у больных с тяжелым течением муковисцидоза (n = 7)

Показатели ФВД	До лечения	После лечения*
ФЖЕЛ	59,38	76,89 (+ 29%)
ОФВ1	50,38	69,11 (+ 37%)

* В скобках указано улучшение показателя в динамике, %.



Таблица 3. Спектр микрофлоры бронхиального секрета 23 больных муковисцидозом до начала лечения (n = 39)

Микрофлора	Число штаммов	Степень обсемененности (10 ⁿ)			Чувствительность к тобрамицину		
		Высокая (10 ⁶ -10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ -10 ⁵)	Низкая (10 ² -10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	11	3	3	5	8	1	1
<i>P. aeruginosa muc.</i>	8	1	2	5	8	-	-
<i>S. aureus</i>	12	3	3	6	-	-	-
MRSA	3	1	1	1	-	-	-
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	-	1	1	-	-	2
<i>Ralstonia picketi</i>	1	1	-	-	-	-	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1	-	-	-	-	1
<i>E. coli</i>	1	-	1	-	1	-	-
Всего	39	10	11	18	17	1	5

Таблица 4. Спектр микрофлоры бронхиального секрета 23 больных муковисцидозом после лечения (n = 12)

Микрофлора	Число штаммов	Степень обсемененности (10 ⁿ)			Чувствительность к тобрамицину		
		Высокая (10 ⁶ -10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ -10 ⁵)	Низкая (10 ² -10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	5	1	3	1	3	1	1
<i>P. aeruginosa muc.</i>	1	-	1	-	1	-	-
<i>S. aureus</i>	2	-	-	2	-	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	1	1	-	-	-	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1	1	-	-	-	2
Всего	12	3	6	3	4	1	5

препарата чистый высеv был достигнут у 74% пациентов.

Безопасность раствора тобрамицина для ингаляций 300 мг / 5 мл отслеживалась прежде всего с точки зрения возможной ототоксичности. Как показали выборочные исследования аудиометрии у 11 больных, никаких дополнительных изменений слуха применение ингаляционного тобрамицина не вызвало.

Среди незначительных побочных реакций можно назвать першение в горле (у 2 пациентов) и легкую бронхоспастическую реакцию – у одного больного, которая послужила причиной отмены препарата.

Заключение

В процессе лечения 23 пациентов с МВ в стадии обострения был

использован новый режим комбинированной антибактериальной терапии, включающий новый компонент – раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг / 5 мл (ТОБИ). Новый режим терапии позволил выписать всех пациентов на 15-й день лечения в состоянии ремиссии.

Использование нового режима терапии позволило значительно улучшить функцию легких в группе пациентов тяжелого течения с увеличением показателей ФЖЕЛ на 29% и ОФВ1 на 37%.

При оценке бактериологической эффективности данного режима терапии, прежде всего против основных патогенов МВ – *Pseudomonas aeruginosa* (особенно его мукоидных форм) и *S. aureus* (в том числе MRSA), была обнаружена элими-

нация 74% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и 87% штаммов *S. aureus*, в том числе MRSA. При этом у 74% пациентов был обнаружен чистый высеv в конце курса терапии, что более чем на 30% превышает результаты предыдущих лет при использовании комбинированной антибактериальной терапии с применением только системных АБ. Это доказывает высокую эффективность раствора тобрамицина для ингаляций и необходимость его введения в состав комбинированной терапии хронической легочной синегнойной инфекции даже в стационаре.

Применение тобрамицина раствора для ингаляций 300 мг / 5 мл является безопасным и не сопровождается серьезными побочными эффектами. ☺

инфекции

Литература
→ С. 68