

Анализ эффективности схем эрадикационной терапии при первом высеве *Pseudomonas aeruginosa*

Одинаева Н.Д.¹, Кондратьева Е.И.^{1,2}, Шадрина В.В.^{1,2}, Ковалев В.Н.¹, Фатхуллина И.Р.^{1,2}, Жекайте Е.К.^{1,2}, Тронза Т.В.³, Воронкова А.Ю.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области (Россия, 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1)

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1)

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Россия, 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д. 3а)

Резюме

Микробное воспаление, вызванное *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), связано с низкой функцией легких, недостаточным нутритивным статусом, тяжелым течением заболевания, наличием респираторных осложнений и ранней смертностью. Окном возможности для эрадикации является раннее выявление колонизации *Pa* в дыхательных путях. Самый высокий шанс полностью уничтожить *Pa* существует, если начать лечение в первый месяц после ее обнаружения.

Цель. Оценить стратегии ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом при первичном выявлении *Pa*.

Материалы. В исследование включены пациенты детского возраста с муковисцидозом (МВ), наблюдающиеся в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области. Количество пациентов с первым высеvom *Pa* среди пациентов Московской области в течение четырех лет наблюдения составило 37 детей (19 мальчиков / 18 девочек). Медиана возраста детей составила 4,87 (3,33; 9,9) года. 89% пациентов были с «тяжелым генотипом». Медиана возраста постановки диагноза составила Me (Q1; Q3) 0,2 (0,1; 0,2) года. Все дети до включения в исследование регулярно, один раз в квартал, проходили микробиологический мониторинг.

Результаты. Пациенты, находящиеся на ингаляционной терапии тобрамицином или колистиметатом натрия в сочетании с ципрофлоксацином, в обоих случаях имели 100%-й положительный результат: у всех детей была констатирована

эрадикация при наблюдении в течение двух лет и более. Высокий процент эрадикации был у пациентов, получающих терапию ингаляционным тобрамицином, – в 93,3% случаев достигнута стойкая эрадикация. Ниже были показатели у пациентов на терапии только ингаляциями колистиметата натрия – 75% эрадикации, и у пациентов, чередующих ингаляции тобрамицина и колистиметата натрия, – 66,6% достигли эрадикации. Однако статистический анализ результатов эффективности схем антибактериальной терапии не показал преимуществ ни одной из схем ($p = 0,94$). Пациенты с первичным высеvom *Pa* через год эрадикационной терапии показали лучшие результаты функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами с хронической *Pa* – Me (Q1; Q3) ОФВ1 ($p_{1-2} = 0,004$), ФЖЕЛ ($p_{1-2} = 0,039$). Дети, прошедшие курс эрадикационной терапии, имели статистическую разницу в отношении нутритивного статуса по перцентилю ИМТ – Me (Q1; Q3) пер ИМТ кг/м² по сравнению с группой с хронической *Pa* ($p_{1-2} = 0,016$).

Заключение. Раннее проведение эрадикационной терапии при первом высеve *Pa* помогает предупредить хроническую инфекцию, избежать снижения функции легких, структурных повреждений легких, отсрочить хроническую колонизацию. Ранний старт эрадикационной терапии зависит от постоянного регулярного микробиологического мониторинга, что требует современной организации динамического наблюдения пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, хроническая синегнойная инфекция, эрадикация, микробиота, респираторный тракт.

Для цитирования: Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Ковалев В.Н., Фатхуллина И.Р., Жекайте Е.К., Тронза Т.В., Воронкова А.Ю. Анализ эффективности схем эрадикационной терапии при первом высеве *Pseudomonas aeruginosa*. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2026; 4 (2): 37–45. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-37-45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Одинаева Нурино Джумаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: nig05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>.

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>.

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., заведующая научным отделом наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова; e-mail: verashadrina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>.

Ковалев Виктор Николаевич, заведующий отделением муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru.

Фатхуллина Ирина Ринатовна, заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>.

Жекайте Елена Кястутисовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, врач-педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>.

Тронза Татьяна Васильевна, руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: tronza@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>.

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>.

Исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (протокол № 2 от 22.12.2021).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проведено в рамках НИР Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области «Мониторинг микробиологического статуса больных муковисцидозом в Московской области и оптимизация антибактериальной терапии» (УДК 616.9, номер госрегистрации 122040600139-6, инв. № 1.1).

Nuriniso D. Odinaeva, Doct. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: nig05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>.

Elena I. Kondratyeva, Doct. Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics. Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System of the Institute of Higher and Additional Professional Education of the Research Centre for Medical Genetics, Moscow. Deputy Director for Scientific Work of the Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>.

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Leading Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics, e-mail: verashadrina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>.

Viktor N. Kovalev, Head of the Cystic Fibrosis Department, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru.

Irina R. Fatkhullina, Head of the Department of Cystic Fibrosis, pediatrician, researcher at the Department of Genetic and Metabolic Diseases of the, phone: +7(498)699-53-20, researcher at the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Research Centre for Medical Genetics; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>.

Elena K. Zhekayte, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>.

Tatyana V. Tronza. Head of Laboratory Research, Clinical Microbiology Laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor; e-mail: tronza@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>.

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research and Clinical Cystic Fibrosis Department, N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Pediatrician Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>.

The study was approved by the Ethics Committee of the Scientific Research Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Protocol No. 2 dated December 22, 2021).

Conflict of Interest Statement. All authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study received no sponsorship. The study was conducted as part of the research project "Monitoring the Microbiological Status of Cystic Fibrosis Patients in the Moscow Region and Optimization of Antibacterial Therapy" at the Research Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (UDC 616.9. State Registration Number: 122040600139-6, Inv No. 1.1).

Analysis of the Efficacy of Eradication Therapy Regimens for the First Isolation of *Pseudomonas aeruginosa*

Odinaeva N.D.¹, Kondratyeva E.I.^{1,2}, Shadrina V.V.^{1,2}, Kovalev V.N.¹, Fatkhullina I.R.^{1,2}, Zhekaite E.K.^{1,2}, Tronza T.V.³, Voronkova A.Yu.^{1,2}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region (Bldg. 1, 24a Komintern str., Mytishchi, Russia, 141009)

² Research Centre for Medical Genetic (Moskvorechye str., Moscow, Russia, 115522)

³ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia)

Abstract

Microbial inflammation caused by *P. aeruginosa* is associated with lung function, inadequate nutritional status, severe disease course, the presence of respiratory complications and early mortality. The window of opportunity for eradication is the early detection of colonization of *P. aeruginosa* in the respiratory tract. The highest chance of completely eradicating *P. aeruginosa* exists if treatment is started in the first month after its detection.

Objective. To evaluate the strategies of inhaled antibiotic therapy in children with cystic fibrosis when *P. aeruginosa* is initially detected in the sputum.

Materials. The study included pediatric patients with CF who were observed in the Department of Cystic Fibrosis of the Moscow Regional Research Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. The number of patients with the first isolation of *P. aeruginosa* among patients in the Moscow Region during the 4-year follow-up period was 37 children (19 males / 18 females). The median age of the children was 4.87 (3.33; 9.9) years. 89% of the patients had a "severe genotype". The median age of diagnosis was Me (Q1; Q3) 0.2 (0.1; 0.2) years. All children underwent microbiological monitoring on a regular basis, once a quarter, before inclusion in the study.

Results. Patients on inhaled tobramycin or colistimethate sodium in combination with ciprofloxacin had a 100% positive result in both cases, with all children

achieving eradication during follow-up for 2 years or more. A high percentage of eradication was achieved in patients receiving inhaled tobramycin therapy, with 93.3% achieving persistent eradication. Lower rates were observed in patients receiving only sodium colistimethate inhalation therapy, with 75% achieving eradication, and in patients alternating between inhaled tobramycin and sodium colistimethate, with 66.6% achieving eradication. However, a statistical analysis of the results of the effectiveness of the antibacterial therapy schemes did not show any advantage of any of the schemes ($p = 0.94$). Patients with primary *P. aeruginosa* isolation showed better external respiratory function results one year after eradication therapy compared to patients with chronic *P. aeruginosa* – Me (Q1; Q3) FEV1 ($p_{1-2} = 0.004$), FVC ($p_{1-2} = 0.039$). Children who underwent eradication therapy had a statistical difference in terms of nutritional status according to the BMI percentile – Me (Q1; Q3) per BMI kg/m² compared to the group with chronic *P. aeruginosa* ($p_{1-2} = 0.016$).

Conclusion. Early eradication therapy at the first *P. aeruginosa* isolation helps to prevent chronic infection, avoid lung function decline, structural damage to the lungs, and delay chronic colonization. Early start of eradication therapy depends on constant regular microbiological monitoring, which requires a modern organization of dynamic monitoring of patients with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, eradication, microbiota, respiratory tract.

For citation: N.D. Odinaeva, E.I. Kondratyeva, V.V. Shadrina, V.N. Kovalev, I.R. Fatkhullina, E.K. Zhekaite, T.V. Tronza, A.Yu. Voronkova. Analysis of the Efficacy of Eradication Therapy Regimens for the First Isolation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2026; 4 (2): 37–45. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-37-45.

Введение

Pseudomonas aeruginosa (*Pa*) является наиболее частым микробным патогеном респираторного тракта пациентов с муковисцидозом (МВ) и причиной большинства респираторных осложнений [1]. Микробное воспаление, вызванное *Pa*, связано со сниженной функцией легких, низким нутритивным статусом, тяжелым течением заболевания, наличием респираторных осложнений и ранней смертностью [2, 3].

Окном возможности для эрадикации является раннее выявление колонизации *Pa* в дыхательных путях, то есть до того, как инфекция станет интермиттирующей, а затем приобретет хроническое течение. Самый высокий шанс полностью уничтожить *Pa* существует, если начать лечение в первый месяц после ее обнаружения. В это время синегнойная палочка, как правило, не успевает сформировать биопленку. Она максимально чувствительна к ингаляционным и системным антибиотикам [4]. Любая терапия, которая предупреждает хроническую колонизацию *Pa* дыхательных путей пациентов с МВ, помогает сохранить функцию легких и отсрочить начало структурных изменений. Окно возможностей для эрадикации *Pa* сохраняется до перехода пациента в статус хронической колонизации *Pa*. Ранняя эрадикация считается наиболее эффективной. Адекватное и своевременное лечение первичного высева *Pa* может препятствовать переходу инфекции в хроническую форму [5].

Выявление первичного инфицирования *Pa* является сложной задачей, поскольку она часто встречается у молодых пациентов, которые не могут откашливать мокроту. Золотого стандарта техники получения образцов мокроты не существует, каждая имеет свои преимущества и недостатки. Идеальным считается обнаружение *Pa* в нижних дыхательных путях с помощью бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ); однако эта процедура является инвазивной и требует глубокой седации или общей анестезии. Индукция мокроты используется у детей старшего возраста и взрослых. Дети младшего возраста часто не могут координировать отхаркивание мокроты даже с помощью гипертонического солевого раствора. Таким образом, в этой популяции орофарингеальные культуры (ОФК), полученные при глубоком мазке с задней стенки глотки, являются основой для выявления *Pa* в клинической практике [3, 6].

Ранее были изучены результаты, полученные при заборе биоматериала с задней стенки глотки для идентификации *Pa* из нижних дыхательных путей, сравнивая с результатами ОФК с результатами одновременных БАЛ [7]. Bonnie и его коллеги первоначально пришли к выводу, что положитель-

ные ОФК сильно предсказывают инфицирование нижних дыхательных путей [8]. Было показано, что отрицательные ОФК более надежно предсказывают отсутствие *Pa*. Результаты ОФК у пациентов, не способных откашливать индуцированные образцы мокроты, используются многими клиницистами в качестве суррогатного маркера для выявления *Pa* в нижних дыхательных путях [6].

Ингаляционный путь введения антимикробного препарата позволяет создать высокие его концентрации непосредственно в очаге инфекции, преодолеть резистентность микроорганизмов и сопровождается незначимым системным воздействием. В качестве ингаляционных противосинегнойных антибиотиков используются тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам [9, 10].

Цель работы: оценить стратегии антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом при первичном выявлении *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты детского возраста с МВ, наблюдающиеся в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области. Количество пациентов с первым высеvom *Pseudomonas aeruginosa* среди пациентов Московской области в течение четырех лет наблюдения составило 37 пациентов (19 мальчиков / 18 девочек). Медиана возраста детей составила 4,87 (3,33; 9,9) года. 89% пациентов были с «тяжелым генотипом». Медиана возраста постановки диагноза составила Me (Q1; Q3) 0,2 (0,1; 0,2) года. Все дети до включения в исследование регулярно, один раз в квартал, проходили микробиологический мониторинг.

Идентификация микробных патогенов выполняется с помощью масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Исследование проводили в соответствии с «Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом» [11] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Материалом для исследования были образцы мокроты при ее наличии и умении ребенка откашливать и собирать мокроту или глубокие мазки с задней стенки глотки на 2–3-м кашлевом толчке у детей, которые не продуцировали мокроту или не могли ее собрать. Допускалась стимуляция мокроты ингаляциями гипертоническим раствором и аппаратными методами кинезитерапии.

Эрадикационные схемы включали в себя раз-

личные алгоритмы назначения ингаляционных противосинегнойных препаратов при первом высеве *Pa*. Дети с первичным высевом *Pa*, тяжелым течением или в период обострения, у которых в качестве эрадикационного курса был выбран курс внутривенной терапии, не включались в исследование.

Детям младшего возраста со стабильным течением заболевания, с редкими обострениями, регулярно сдающим микробиологические посевы, преимущественно назначался тобрамицин в ингаляциях 300 мг два раза в день. Дозы были стандартными, не зависели от возраста и веса ребенка. Дети получали ингаляции тобрамицина в течение первых 3 месяцев подряд с бактериологическим контролем каждые 1–2 месяца, у части пациентов в первый месяц на старте терапии использовался ципрофлоксацин (ЦПФ) 21 день в дозе 40 мг/кг/сутки в два приема, при отрицательном высеве терапия продолжалась циклами по 28 дней / 28 дней перерыв в течение трех циклов или более. При неэффективности и повторном высеве *Pseudomonas aeruginosa* проводилась смена на ингаляционный антибактериальный препарат колистиметат натрия в дозе 1 млн 2 раза в день детям до 8 лет и 2 млн 2 раза в день детям после 8 лет без перерывов в сочетании в первый месяц с приемом ципрофлоксацина в дозе 40 мг/кг/сутки в 2 приема. 15 (40,5%) детей получали тобрамицин в ингаляциях, 21,6% – тобрамицин в ингаляциях с сочетанием приема ципрофлоксацина в первый месяц эрадикационного курса, по 4 пациента (10,8%) применяли ингаляции с колистиметатом натрия в монотерапии или с сопровождением ципрофлоксацина в первый месяц. 6 (16,2%) пациентов использовали схему чередования ингаляций тобрамицина и колистиметата натрия циклами по 28/30 дней. Данная схема не отражена в клинических рекомендациях [12], но нередко самостоятельно используется родителями. Средняя длительность приема эрадикационных курсов – 9,45 месяца.

Контроль микробиоты проводился каждые 1–2 месяца после начала эрадикационной терапии в течение года. Далее после констатации эрадикации *Pa* контроль проводился 1 раз в 3 месяца. Дети наблюдались не менее 2 лет после эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*.

Повторные положительные посевы не более 50% от всех результатов в течение первого года после первого высева *Pa* расценивались как интермиттирующая синегнойная инфекция. Положительные пробы более 50% в течение года расценивались как хроническая синегнойная инфекция. Отсутствие высевов в течение года после первого положительного анализа расценивалось как эрадикация *Pa* при условии регулярного микробиологи-

ческого мониторинга. Повторный высев *Pa* после ≥ 1 года отсутствия ее в мокроте после проведенной терапии рассматривался как новое первичное инфицирование.

Для оценки эффективности терапии проводилось сравнение между детьми основной группы через год после первого высева *Pa*, достигшими эрадикации, – 1-я группа ($n = 33$). В группы сравнения вошли данные пациентов с муковисцидозом, внесенные в регистр пациентов Российской Федерации 2023 года [13], сопоставимые по возрасту, полу, генотипам, – группа детей с хронической синегнойной инфекцией, 2-я группа ($n = 43$), и группа детей, свободных от *Pa*, – 3-я группа ($n = 36$). Оценивались показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1 % должн, ФЖЕЛ % должн) среди тех детей, которые могли проводить дыхательный маневр, и ИМТ кг/м².

Исследование было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области (протокол № 2 от 22.12.2021). Законные представители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) ($Q1$; $Q3$). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентам при выявлении первого высева *Pa* назначались различные схемы ингаляционной эрадикационной терапии. Распределение пациентов с первым высевом *Pa* по применяемым схемам и исходам терапии представлены в табл. 1.

Пациенты, находящиеся на ингаляционной терапии тобрамицином или колистиметатом натрия в сочетании с ципрофлоксацином в обоих случаях, имели 100%-й положительный результат лечения: у всех детей была констатирована эрадикация при наблюдении в течение 2 лет и более. Высокий процент эрадикации был достигнут у пациентов, получающих терапию ингаляционным тобрамицином, – в 93,3% случаев достигнута эрадикация. Меньше были показатели у пациентов на терапии только ингаляциями колистиметата натрия – 75% эрадикации – и у пациентов, чередующих ингаляции тобрамицина и колистиметата натрия, – 66,6% достигли эрадикации. Однако статистический анализ результатов эффективности схем ингаляционной антибактериальной

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных эрадикационных курсов у детей с муковисцидозом с первым высевом *Pa*
Table 1. Comparative characteristics of the main eradication courses in children with cystic fibrosis with the first culture of *Pa*

Схема ЭТ	N (%)	Эрадикация n(%)*	Рецидив n(%)*	Хронизация n(%)*	Новый высев n(%)*	p
Колистиметат натрия ингаляции	4(10,8)	3(75)	1(25)	0	0	p = 0,94
Колистиметат натрия ингаляции + ЦПФ	4(10,8)	4(100)		0	1	
Тобрамицин ингаля- ции	15(40,5)	14(93,3)	1(6,7)	0	0	
Тобрамицин ингаля- ции + ЦПФ	8(21,6)	8(100)		0	0	
Тобрамицин ингаля- ции / колистиметат натрия ингаляции	6(16,2)	4(66,6)	2(33,3)	0	1	
Итого	37(100)	33(89,18)	4(10,8)	0(0)	2(5,4)	

Примечание: * % пациентов с эрадикацией при данном методе терапии использовался критерий Пирсона χ^2 , $p < 0,05$. ЦПФ – ципрофлоксацин.

терапии не показал преимущества ни одной из схем ($p = 0,94$). Новый высев *Pa* отмечался у двух пациентов после более чем двух лет наблюдения за пациентами основной группы после констатации эрадикации.

Была проведена оценка основных показателей здоровья пациентов основной группы (1-я группа) с группами сравнения – пациенты с хроническим высеваем *Pa* (2-я группа) и пациенты, свободные от *Pa* (3-я группа). Показатели основной группы оценивались через год после первого высева *Pa* после констатации ее эрадикации (табл. 2).

При сравнении трех групп показано, что пациенты с первичным высеваем *Pa* через год терапии показали лучшие результаты функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами с хронической *Pa* – Ме (Q1; Q3) ОФВ1 ($p1-2 = 0,004$), ФЖЕЛ ($p1-2 = 0,039$). Отличия с группой, свободной от *Pa*, были незначи-

мы в отношении ОФВ1 ($p1-3 = 0,051$) и значимы в отношении ФЖЕЛ ($p1-3 = 0,043$). Группы с хроническим инфицированием *Pa* и группы, свободные от *Pa*, отличались статистически в отношении Ме ОФВ1 ($p2-3 = 0,049$). Дети, прошедшие курс эрадикационной терапии, имели статистическую разницу в отношении нутритивного статуса по перцентилю ИМТ – Ме (Q1; Q3) пер ИМТ кг/м² и с группой с хронической *Pa* ($p1-2 = 0,016$). При сравнении с группой, свободной от *Pa*, отличий не было выявлено.

Обсуждение

В отсутствие лечения после первичной колонизации *Pa*, которая обычно остается бессимптомной, инфекция может перейти в хроническую форму [5]. Первичная колонизация обычно характеризуется приобретением штаммов из окружающей среды,

Таблица 2. Сравнительная характеристика основной группы через год после первого высева *Pa*, группы сравнения с хронической *Pa* и группы, свободной от *Pa*
Table 2. Comparative characteristics of the main group one year after the first *Pa* culture and comparison groups with chronic *Pa* and the *Pa*-free group

Показатель	Основная группа пер- вый высев <i>Pa</i> достиг- шие эрадикации	Группа с хронической <i>Pa</i>	Группа, свободная от <i>Pa</i>	p
	1 (33)	2 (43)	3 (36)	
N	22*	32*	28*	
Ме (Q1; Q3) ОФВ1 % должн	105 (93; 105)	93 (78; 93)	97,5 (83,75; 97,5)	p1-2 = 0,004 p1-3 = 0,051 p2-3 = 0,049
Ме (Q1; Q3) ФЖЕЛ % должн	103 (93; 103)	96 (82; 96)	96,5 (87; 96,5)	p1-2 = 0,039 p1-3 = 0,043 p2-3 = 0,27
N	33	43	36	
Ме (Q1; Q3) пер ИМТ кг/м ²	61,02 (30,5; 61,02)	33,58 (17,63; 33,58)	43,24(21,85; 43,24)	p1-2 = 0,016 p1-3 = 0,14 p2-3 = 0,086

Примечание: * количество детей в группах, имеющих результаты ФВД. Использовался тест Mann – Whitney U, $p < 0,05$

которые подвергаются адаптации к дыхательным путям при муковисцидозе. Эти механизмы включают развитие множественной лекарственной устойчивости, действие нейтрофильной эластазы и щелочной протеазы, которые влияют на защитные механизмы – расщепляют иммуноглобулины, цитокины и комплемент; экзотоксин А, который ингибирует фагоцитоз, формирование биопленки *Pa* [14, 15].

Хронические формы *Pa* приобретают мультирезистентность, производство альгината дает «мукоидный» фенотип *Pa*, который связан с хронической инфекцией, устойчивостью к антибиотикам и быстрым снижением функции легких. Эти результаты ясно указывают на то, что раннее выявление и ранняя эрадикация *Pa* может иметь важные последствия для клинических исходов у детей с муковисцидозом.

На начальном этапе колонизации отдельные *Pa* еще не организованы в биопленки и их эрадикация из дыхательных путей весьма вероятна [16].

В настоящее время нет единого мнения об эффективности той или иной схемы при первом высеве *Pa*. Ранее в исследовании по определению оптимальной терапии для эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе TORPEDO-CF сравнили эффективность и безопасность внутривенного введения цефтазидима с тобрамицином в течение 10 дней с пероральным применением ципрофлоксацина для эрадикации *Pa*. Оба режима сочетались с ингаляциями колистина в течение трех месяцев. 286 пациентов были распределены случайным образом: 137 получали внутривенное введение антибиотиков и 149 – пероральное применение ципрофлоксацина. Не было выявлено существенной разницы в количестве пациентов, достигших эрадикации. Внутривенное введение антибиотиков не было более эффективно в достижении эрадикации *Pa* по сравнению с пероральной терапией. Пациенты на внутривенной терапии с меньшей вероятностью достигали эрадикации, хотя разница между группами не была статистически значимой (относительный риск 0.84, 95% ДИ 0.65-1.09; $p = 0.18$) [17].

В кохрановском обзоре 2023 года приводятся данные об 11 исследованиях, включающих 1449 пациентов с МВ любого возраста [5]. Исследования длились от 28 дней до 27 месяцев. Описаны различные схемы эрадикационных курсов – применение ингаляционных антибиотиков (тобрамицин, колестиметат натрия, азтреонам) в монотерапии или в сочетании с ципрофлоксацином, внутривенные курсы цефтазидима и тобрамицина. Показано, что ни одна из схем не выявила преимуществ для стойкой эрадикации, внутривенные антибиотики не дают дополнительной пользы перед использованием пероральных антибиотиков. Было отмечено, что любая терапия предпочтительнее, чем отсутствие лечения ранней инфекции *Pa*. Эрадикация может быть устойчивой в краткосрочной перспективе,

однако риск рецидива при прекращении терапии сохраняется. До сих пор нет достаточных доказательств того, какая стратегия антибиотиков должна использоваться для эрадикации инфекции *Pa* при муковисцидозе, но в настоящее время есть доказательства того, что внутривенная терапия не превосходит пероральные антибиотики [5]. Исследование предполагает, что раннее эрадикационное лечение следует начинать незамедлительно, не позднее чем через 4 недели после выделения *Pa* [18].

При анализе эффективности схем антибактериальной терапии в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области не было показано преимущество ни одной из схем эрадикационной терапии ($p = 0.94$). Чаще рецидивы *Pa* выявлялись при применении ингаляций колестиметатом натрия без сопровождения ципрофлоксацином и при применении схемы чередования колестиметата натрия / тобрамицина, однако статистической разницы не обнаружено. Хотя в ранее проведенных исследованиях не было показано преимущество добавления орального применения ципрофлоксацина к курсам ингаляционных антибиотиков [5], в нашем исследовании добавление к ингаляционным колестиметату натрия и тобрамицину ципрофлоксацина привело к 100%-му результату. В общей группе эрадикация отмечалась у 86,95% детей с МВ, у 10,86% пациентов отмечался рецидивирующий рост *Pa*, у одного пациента (2,17%) констатирована хронизация *Pa*. В 4,34% был отмечен новый высев *Pa* после эрадикации в течение последующих двух лет наблюдения. Необходим персонифицированный выбор алгоритма эрадикационной терапии, который зависит от возраста, степени поражения респираторного тракта, тяжести течения, стадии респираторного процесса, осложнений, комплаентности пациента и его семьи, возможности быстрого обеспечения пациента ингаляционными противосинегнойными препаратами и т.д. [12].

Рекомендуется не прекращать терапию при первом отрицательном микробиологическом результате, продолжать терапию до стойкой эрадикации – не менее четырех посевов, свободных от *Pa*, в течение года наблюдения [19]. Применение методов ранней эрадикации в попытке отсрочить хроническую инфекцию *Pa* считается одним из основных достижений в терапии. Раннее проведение эрадикационных курсов сказывается на функциональном состоянии бронхолегочной системы и нутритивном статусе. Дети, впервые инфицированные *Pa* и достигшие эрадикации, чувствуют себя лучше, чем их сверстники с хронической синегнойной инфекцией, за счет раннего агрессивного проведения противосинегнойной терапии. Благодаря эффективности раннего лечения число пациентов с МВ, у которых происходит хронизация *Pa*, постоянно сокращается, однако

повторное заражение может наблюдаться в 25% случаев [20].

Заключение

Раннее проведение эрадикационной терапии при первом высеве *Pa* помогает предупредить хроническую инфекцию, избежать снижения функции легких, структурных повреждений легких, отсрочить хроническую колонизацию. Ранний старт эрадикационной терапии зависит от постоянного регулярного микробиологиче-

ского мониторинга, что требует современной организации динамического наблюдения пациентов с муковисцидозом. Выбор эрадикационных схем зависит от тяжести течения, возраста пациента, доступности препаратов, комплаентности семьи. Длительность эрадикационной терапии определяется эффективностью выбранной схемы, стойкостью эрадикации. Прекращение терапии возможно при наличии четырех отрицательных результатов, с последующим мониторингом микробиоты респираторного тракта после отмены терапии.

Участие авторов / Author contribution

Одинаева Н.Д. – анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

Кондратьева Е.И. – концепция и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, получение данных, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

Воронкова А.Ю. – существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи, корректура текста, внесение правок.

Тронза Т.В. – существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретация результатов, внесение правок.

Фатхуллина И.Р. – анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр.

Ковалев В.Н. – анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр.

Жекайте Е.К. – анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр.

Шадрина В.В. – существенный вклад в получение и внесение данных, коррекция текста, внесение правок.

N.D. Odinaeva – data analysis and results interpretation, significant (important) revision to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript.

E.I. Kondratyeva – study concept and design, article idea, problem formulation, data acquisition, data analysis and results interpretation, significant (important) revision to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript.

A.Yu. Voronkova – significant contribution to data acquisition and entry into the registry, data analysis and results interpretation, article writing, proofreading, and revision.

T.V. Tronza – significant contribution to data acquisition and entry into the registry, data analysis and results interpretation, text correction.

I.R. Fatkhullina – data analysis and results interpretation, significant contribution to data acquisition and entry into the registry.

V.N. Kovalev – data analysis and results interpretation, significant contribution to data acquisition and entry into the registry.

E.K. Zhekaite – data analysis and interpretation of results, significant contribution to obtaining and entering data into the registry

V.V. Shadrina – significant contribution to obtaining and entering data, text correction, and editing.

Список литературы

1. Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., и соавт. Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 498–508. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508.
2. Svedberg M, Gustafsson P, Tiddens H, et al. Risk factors for progression of structural lung disease in school-age children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020 Nov; 19 (6): 910–916. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.10.014.
3. Taccetti G, Terlizzi V, Campana S, et al. Antibiotic treatment of bacterial lung infections in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2024 Dec 14; 184 (1): 82. DOI: 10.1007/s00431-024-05905-9.
4. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug; 4 Suppl 2: 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
5. Langton Hewer SC, Smith S, Rowbotham NJ, et al. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 2; 6 (6): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub6.
6. Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ Jr. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Sep; 11 (3): 177–84. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.05.003.
7. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28 (5): 321–328. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199911)28:5<321::aid-ppul3>3.0.co;2-v.
8. Bonnie W. Ramsey, Kim R. Wentz, Arnold L. Smith, et al. Predictive Value of Oropharyngeal Cultures for Identifying Lower Airway Bacteria in Cystic Fibrosis Patients. *American Review of Respiratory Disease*. August 1991; 144 (2): 331–337. DOI: 10.1164/ajrccm/144.2.331.
9. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros*. 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
10. Sloan CM, Sherrard LJ, Einarsson GG, et al. Inhaled antimicrobial prescribing for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Europe. *J Cyst Fibros*. 2024 May; 23 (3): 499–505. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.11.012.
11. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С.В. Поликарпова, С.В. Жилина, О.В. Кондратенко [и др.], Москва. Тверь: Триада, 2019. 127 с. ISBN 978-5-94789-905-4.
12. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». 2025 год https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3.
13. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год / Под редакцией Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Краковского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.К. Гинтера. М.: ИД «Медпрактика-М», 2025. 70 с. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001.
14. Gourari-Bouzouina, K., Boucherit-Otmani, Z., Halla, N., et al. Exploring the dynamics of mixed-species biofilms involving *Candida* spp. and bacteria in cystic fibrosis. *Arch Microbiol* 206, 255 (2024). DOI: 10.1007/s00203-024-03967-9.

15. Núñez-García LÁ, Córdova-Fletes C, Barboza-Cerda MC, Garza-González E. Pseudomonas aeruginosa Biofilms in Cystic Fibrosis: Interactions, Methods, and Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int*. 2026 Feb 26; 2026: 5328382. DOI: 10.1155/bmri/5328382.
16. Marvig R., Sommer L., Molin S., et al. Convergent evolution and adaptation of Pseudomonas aeruginosa within patients with cystic fibrosis. *Nat Genet* 47. 57–64 (2015). DOI: 10.1038/ng.3148.
17. Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, et al. TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct; 8 (10): 975–986. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30331-3.
18. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, et al. Eradication of early P. aeruginosa infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J Cyst Fibros*. 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
19. 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 May; 27 (5): 937–43. DOI: 10.1183/09031936.06.00100805.
20. 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): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
8. Bonnie W. Ramsey, Kim R. Wentz, Arnold L. Smith, et al. Predictive Value of Oropharyngeal Cultures for Identifying Lower Airway Bacteria in Cystic Fibrosis Patients. *American Review of Respiratory Disease*. August 1991; 144 (2): 331–337. DOI: 10.1164/ajrccm/144.2.331.
9. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros*. 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
10. Sloan CM, Sherrard LJ, Einarsson GG, et al. Inhaled antimicrobial prescribing for Pseudomonas aeruginosa infections in Europe. *J Cyst Fibros*. 2024 May; 23 (3): 499–505. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.11.012.
11. Polikarpova SV, Zhilina SV, Kondratenko OV, et al. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis, Moscow. Tver: Triada, 2019. 127 p. ISBN 978-5-94789-905-4 (in Russ.).
12. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2025 год https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3
13. Amelina EL, Kashirskaya NYu, Kondratieva EI, et al (ed.). Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2023. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2025. 70 p. (in Russ.). DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001.
14. Gourari-Bouzouina, K., Boucherit-Otmani, Z., Halla, N., et al. Exploring the dynamics of mixed-species biofilms involving Candida spp. and bacteria in cystic fibrosis. *Arch Microbiol* 206, 255 (2024). DOI: 10.1007/s00203-024-03967-9.
15. Núñez-García LÁ, Córdova-Fletes C, Barboza-Cerda MC, Garza-González E. Pseudomonas aeruginosa Biofilms in Cystic Fibrosis: Interactions, Methods, and Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int*. 2026 Feb 26; 2026: 5328382. DOI: 10.1155/bmri/5328382.
16. Marvig R., Sommer L., Molin S., et al. Convergent evolution and adaptation of Pseudomonas aeruginosa within patients with cystic fibrosis. *Nat Genet* 47. 57–64 (2015). DOI: 10.1038/ng.3148.
17. Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, et al. TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct; 8 (10): 975–986. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30331-3.
18. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, et al. Eradication of early P. aeruginosa infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J Cyst Fibros*. 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
19. 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 May; 27 (5): 937–43. DOI: 10.1183/09031936.06.00100805.
20. 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): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.

References

1. Voronkova AYU, Zhekaite EK, Sherman VD, et al. Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2023; 33 (4): 498–508 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508.
2. Svedberg M, Gustafsson P, Tiddens H, et al. Risk factors for progression of structural lung disease in school-age children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020 Nov; 19 (6): 910–916. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.10.014.
3. Taccetti G, Terlizzi V, Campana S, et al. Antibiotic treatment of bacterial lung infections in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2024 Dec 14; 184 (1): 82. DOI: 10.1007/s00431-024-05905-9.
4. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug; 4 Suppl 2: 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
5. Langton Hewer SC, Smith S, Rowbotham NJ, et al. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 2; 6 (6): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub6.
6. Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ Jr. Early eradication of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Sep; 11 (3): 177–84. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.05.003.
7. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28 (5): 321–328. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199911)28:5<321::aid-ppul3>3.0.co;2-v.