

Современные подходы к диагностике и лечению респираторных инфекций у больных муковисцидозом

И. К. Ашерова¹, Н. И. Капранов²

¹ Детская клиническая больница № 1, Ярославль, Россия

² Научно-клинический отдел муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН, Москва, Россия

Хроническая инфекция дыхательных путей является основной причиной смертности больных муковисцидозом (МВ), поэтому эффективная антибактериальная терапия является важной составляющей лечения заболевания лёгких при муковисцидозе.

В статье представлен обзор современных принципов антибактериальной терапии и профилактики инфекций дыхательных путей при МВ, стратегии ранней эрадикационной тера-

пии, лечения хронической инфекции легких и ее обострений. Представлена важность микробиологического мониторинга, клиническая значимость тестов по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, место современных микробиологических диагностических методов в рутинной практике.

Ключевые слова: муковисцидоз, инфекция дыхательных путей, антибактериальная терапия.

Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Respiratory Tract Infections in Patients with Cystic Fibrosis

I. K. Asherova¹, N. I. Kapranov²

¹ Children Clinical Hospital #1, Yaroslavl, Russia

² Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Chronic airway inflammation and infection are the main cause of mortality in patients with *cystic fibrosis* (CF), therefore effective antimicrobial therapy is important part of treatment of CF-lung disease.

In the article, an overview on present approaches to antibiotic therapy for major pathogens in CF airway is given, experts opinion to prophylaxis of respiratory tract infections, strategy of early eradication therapy, treat-

ment of a chronic infection and exacerbations of CF-lung disease is considered. In addition the importance of microbiological monitoring, clinical significance of antibiotic susceptibility testing, role of current microbiological diagnostic methods in routine practice is presented.

Key words: cystic fibrosis, respiratory tract infection, antibiotic therapy.

Контактный адрес:

Ирина Карловна Ашерова

Эл. почта: irina_asherova@mail.ru

Поражение лёгких при *муковисцидозе* (МВ), в основе которого лежит хронический инфекционно-воспалительный процесс, по-прежнему остаётся основной причиной смертности больных. Пациенты высокочувствительны к бактериальной инфекции дыхательных путей, требующей интенсивной, нередко агрессивной антибактериальной терапии для максимально возможного повышения или сохранения лёгочной функции, минимизации числа обострений, улучшения качества и продолжительности жизни. В развитых странах рост выживаемости больных с 14 лет в 1969 году до 40 лет в 2010 году [1] был достигнут за счёт внедрения протоколов эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*, нередко определяющего течение хронического бронхолегочного процесса, и совершенствования режимов лечения хронической синегнойной инфекции. К сожалению, широкого распространения эта тенденция не получила. В России лишь в московских центрах медиана выживаемости больных достигла 39,6 лет [2]. В других регионах ситуация складывается значительно менее благополучно. Течение заболевания и нередко неблагоприятный исход определяются не только генотипом пациента, видом микроорганизма, колонизирующего дыхательные пути, выбором антибактериального средства, способом его доставки, но и ресурсами регионального здравоохранения, готовностью медицинского персонала предоставить квалифицированную и эффективную помощь.

Цель данной работы — представить современные подходы к антибактериальной терапии респираторной инфекции при муковисцидозе и соотнести их с возможностями использования в региональных центрах РФ.

Эпидемиология легочных инфекций у больных муковисцидозом стала значительно более сложной. В то время как наиболее распространенными возбудителями, по-прежнему, остаются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, в последние годы все большее клиническое значение приобретают *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp., атипичные микобактерии и вирусы [3]. На самом деле, первичное инфицирование, интермиттирующая колонизация, хроническая инфекция дыхательных путей при МВ ещё более сложная, нежели наши представления, основанные на стандартных культуральных методах.

Подходы к терапии инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, являются наиболее разработанными. Тактика определяется микробиологическим статусом пациента. *P. aeruginosa* может персистировать,

элиминироваться и вновь колонизировать дыхательные пути, приводить к формированию хронической инфекции, что характеризуется повторными положительными результатами культурального исследования и повышением уровня специфических антисинегнойных антител.

С практической точки зрения наиболее приемлемыми являются критерии, предложенные Т. W. Lee с соавт. в 2003 году [4] и другими исследователями [5], согласно которым выделено четыре группы больных в соответствии с результатами бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 месяцев:

- больные с хронической синегнойной инфекцией, у которых *P. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 месяцев;
- больные с интермиттирующим высеvom *P. aeruginosa* менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;
- «пациенты, свободные от *P. aeruginosa*», т. е. при отсутствии высева в течение 12 последних месяцев, но при наличии её колонизации в анамнезе;
- больные, которые никогда не были инфицированы *P. aeruginosa*.

Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в три месяца, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей больного, что, к большому сожалению, выполнимо в настоящее время далеко не во всех регионах нашей страны.

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* ведёт к необратимому повреждению лёгочной ткани, что влечёт за собой прогрессирующее снижение дыхательной функции. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *P. aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции. Однако профилактическое назначение антисинегнойных антибиотиков не рекомендуется. В настоящее время оцениваются другие, альтернативные методы профилактики, в частности вакцинация [6].

Эффективность первичной эрадикации *P. aeruginosa* составляет в среднем 81,2% (от 63 до 100% по результатам различных исследований) [7–13]. общепризнанной и эффективной считается ингаляционная терапия тобрамицином по 300 мг 2 раза в день 28-дневным курсом с последующим 28-дневным перерывом. Добавление к ингаляционному тобрамицину перорального ципрофлоксацина не имело дополнительных преимуществ [10], и это очень важно, так как больные МВ, особенно пораженные синегнойной палочкой, несут очень большую нагрузку антибактериальными препаратами.

Комбинация ингаляционного колистина (полимиксина Е) с ципрофлоксацином также является эффективной схемой эрадикации *P. aeruginosa*, эквивалентной ингаляциям тобрамицина в интермиттирующем режиме [14]. Внутривенная антибактериальная терапия может также с успехом использоваться для эрадикации *P. aeruginosa*. В работе Noah T. L. с соавт. было показано более выраженное влияние антибиотиков при их системном введении на маркёры воспаления, чем при ингаляционном использовании [15]. Однако вопросы безопасности также следует принимать во внимание. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с сохранной функцией почек ингаляционное применение тобрамицина по 300 мг/5 мл признано безопасным [16].

К сожалению, эрадикационная терапия не всегда бывает успешной. Ряд исследователей указывают на то, что лечение максимально эффективно при его проведении в течение 12 недель после выявления *P. aeruginosa* [17, 18]. Наличие бронхиальной обструкции может препятствовать периферическому распределению препарата. Не менее важной составляющей успеха является приверженность больного к рекомендованному режиму лечения.

Есть мнение, что источником инфицирования нижних дыхательных путей могут быть околоносовые пазухи, которые не удаётся санировать ингаляционными антибиотиками [19, 20]. Однако другие исследователи опровергают эту гипотезу [21, 22].

Отрицательный результат бактериологического исследования не всегда означает 100% эрадикацию *P. aeruginosa*. Возможна её персистенция, а в результате частичного подавления роста микроорганизмов идентификация её может быть затруднительной. В случае неудачи эрадикационной терапии должна быть предпринята вторая попытка лечения с использованием ингаляционных и/или пероральных или системных внутривенных антибиотиков. Бактериологический контроль должен проводиться не ранее, чем через 1–2 недели после окончания курса терапии.

Хотя ранняя эрадикационная терапия снизила распространённость *P. aeruginosa* в детской популяции, среди взрослых этот возбудитель присутствует у большинства пациентов. Периодическое применение антибактериальных препаратов для подавления хронической инфекции дыхательных путей, обусловленной *P. aeruginosa*, позволяет существенно пролонгировать здоровье лёгких.

Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов, обусловленные ускоренным метаболизмом в печени, увеличением системного клиренса, их низкая биодоступность при МВ стимулировали разработку ингаляционных форм пре-

паратов, позволяющих достичь высоких концентраций в бронхиальном дереве. В настоящее время для лечения синегнойной инфекции разрабатываются и апробируются новые антибактериальные препараты и совершенствуются средства их доставки.

Первым антибиотиком, одобренным для лечения хронической синегнойной инфекции, был ингаляционный тобрамицин. Интермиттирующий режим ингаляций — 300 мг/5 мл 2 раза в день (производитель — Novartis) в течение 28 дней с 28-дневным перерывом был эквивалентен непрерывному режиму дозирования [23]. Эффективной является другая, более концентрированная форма раствора тобрамицина — Брамитоб 300 мг/4 мл (производитель — Къези) [24]. В настоящее время определенное место находит порошковая форма тобрамицина (TOBI-Podhaler), в том числе и в нашей стране. В двух контролируемых исследованиях (EAGER, EVOLVE) продемонстрирована её эффективность и безопасность, сопоставимая с раствором тобрамицина. Существенная экономия времени ингаляций является неоспоримым преимуществом этой формы антибиотика [25, 26], однако есть и ряд ограничений, к которым относятся возраст старше 6 лет, тяжесть состояния больного и, наконец, стоимость препарата на 15–20% выше раствора.

На сегодняшний день существуют другие возможности лечения хронической инфекции *P. aeruginosa*. В 2010 году в США было одобрено применение ингаляционного монобактама — азтреонама (AZLI, Cayston®, Gilead) у пациентов старше 6 лет с хронической синегнойной инфекцией. В качестве средства доставки используется платформа PARI eFlow для оптимального распределения аэрозоля в дыхательных путях и сокращения времени ингаляций до 2 мин. Препарат ингалируется по 75 мг 3 раза в день в интермиттирующем режиме, аналогичном тобрамицину. Сравнительное 6-месячное исследование ингаляционного тобрамицина и азтреонама показало преимущество последнего в отношении улучшения лёгочной функции, уменьшения числа обострений и динамики весовой кривой [27]. Данный препарат в России не зарегистрирован.

Колистин для ингаляций давно используется у больных муковисцидозом. Колистиметат натрия, увеличивая проницаемость клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, вызывает их гибель. В настоящее время разработана и с 2012 г. доступна в ряде стран Европы порошковая форма колистиметата натрия (Colobreathe®, Forest Laboratories) для использования у пациентов старше 6 лет (125 мг 2 р/сут). По эффективности и безопасности препарат не уступает раство-

ру тобрамицина [28]. К его достоинствам следует отнести и практически не растущая к нему резистентность, которая составляет 1–3%, несмотря на то что препарат применяется с 1962 года.

На стадии клинических исследований находятся и другие антибактериальные препараты: липосомальный амикацин (Arikace®, INSMED); ципрофлоксацин в виде сухой пудры, выполненный по технологии пульмосфер; левофлоксацин (MP-376, Aeroquin) — раствор для ингаляций; комбинированный антибиотик широкого спектра — фосфомицин/тобрамицин для ингаляционного применения. Контролируемые исследования и клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности ряда из них при лечении больных, высеваящих *Burkholderia cepacia*.

Совершенствование новых лекарственных форм антибактериальных препаратов даст клиницистам и пациентам возможность определить оптимальный подход к лечению. Потенциально новые стратегии позволят применять продлённое назначение антибиотиков и интермиттирующие режимы в монотерапии или ротацию антибиотиков, которая, как показывает клиническая практика, способствует определенному восстановлению чувствительности к антибиотикам, к которым ранее развивалась устойчивость.

Таким образом, ингаляционная терапия хронической синегнойной инфекции включает интермиттирующие курсы аминогликозидов или непрерывное применение ингаляционного колестилина. Параллельно необходимо рассматривать другие аспекты лечения. Смена ингаляционного антибиотика должна производиться у пациента с частыми обострениями или в случае быстрого снижения лёгочной функции. При назначении прерывистого режима приёма препарата рациональным может быть назначение другого антибиотика в фазу его отсутствия или переход на препарат для непрерывного применения при нестабильном течении заболевания. Проведенные в настоящее время краткосрочные исследования демонстрируют безопасность ингаляционных антибиотиков и преобладание пользы над возможными рисками.

Антибиотики являются неотъемлемой частью лечения лёгочного обострения. У четверти больных, получавших антибактериальную терапию по поводу обострений, не восстанавливается функция лёгких до исходных значений [29]. Помимо сохранения функции органа, не менее важной задачей терапии является максимальное удлинение времени относительной ремиссии. В этом случае рекомендуется использование системных антибиотиков, поскольку избыточная продукция мукоидных

пробок приводит к обструкции дыхательных путей, не позволяя ингаляционным антибиотикам достичь периферических отделов дыхательных путей. На сегодня не существует доказательств, что дополнительное использование ингаляционных антибиотиков во время внутривенных курсов имеет дополнительный эффект. В то же время их применение при обострении может быть оправданным с точки зрения безопасности. Так, в случае почечной недостаточности ингаляционные аминогликозиды могут использоваться при легочном обострении для уменьшения системной токсичности.

Достоверное снижение обсемененности *P. aeruginosa* и улучшение показателей лёгочной функции предполагает наличие в дыхательных путях пациентов значительного количества чувствительной к антибактериальным препаратам микробной популяции, что должно подтверждаться результатами определения чувствительности к антибиотикам *in vitro*. Однако нередко имеются существенные расхождения в чувствительности к антибиотикам изолятов *P. aeruginosa* со сходной морфологией и противоречивые результаты различных лабораторий. Корреляция между *in vitro* чувствительностью *P. aeruginosa* и клиническими результатами лечения хронически инфицированных пациентов довольно слаба [30, 31]. В исследовании M. D. Parkins с соавт. 57% обострений успешно разрешились, несмотря на резистентность *P. aeruginosa* к используемым антибиотикам [32]. Возникает вопрос, следует ли выбирать антибиотик для больных МВ, основываясь на антибиотикограмме, или этими результатами можно пренебречь, поскольку отсутствует связь между исходами лечения и результатами определения *in vitro* чувствительности к системным антибиотикам.

Выбор антибиотика в соответствии с чувствительностью микроорганизма в большинстве случаев не определяет результатов лечения. Это касается и лечения обострений, поскольку клиническая эффективность может быть достигнута, несмотря на антибиотикорезистентность *in vitro*. Тесты на чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотикам следует учитывать, во-первых, при контроле над резистентными или полирезистентными штаммами с проведением их генотипирования, во-вторых, при обнаружении новых штаммов *P. aeruginosa*, в-третьих, при предполагаемой смене терапии (внутривенная, ингаляционная, пероральная) в случае её недостаточной эффективности [20].

Обнаружение антибиотикорезистентности *in vitro* не является основанием для изменения лечения у пациентов, в случае получения положительного ответа на проводимую терапию.

Чувствительность к антибиотикам не учитывается и при длительной ингаляционной терапии, поскольку микроорганизм, классифицированный как резистентный на основании стандартных пограничных значений, может сохранять чувствительность к более высокой концентрации препарата в дыхательных путях.

Длительность антибактериальной терапии при обострениях составляет обычно 14–21 день и определяется в большей степени клиническими показателями, нежели количественными микробиологическими данными. Иначе говоря, лечение должно продолжаться до разрешения симптомов и восстановления лёгочной функции, но не более трёх недель, за исключением очень серьёзных обстоятельств. Пациенты с хронической инфекцией, обусловленной полирезистентной *P. aeruginosa*, нуждаются в более длительной терапии.

Раннее развитие синегнойной инфекции может быть бессимптомным, для ее выявления необходимо рутинное микробиологическое исследование отделяемого дыхательных путей. Какой метод её идентификации является оптимальным? Для пациентов, не продуцирующих мокроту, ранняя диагностика синегнойной инфекции представляет определённые трудности. Для исследования могут быть использованы назофарингеальный аспират, смывы с задней стенки глотки, индуцированная мокрота, лаважная жидкость, серологические тесты [33].

Для больных, не инфицированных *P. aeruginosa*, а также для больных с успешной эрадикацией в анамнезе бактериологический мониторинг должен проводиться не реже одного раза в 3 месяца. Для пациентов, получавших терапию ингаляционными антибиотиками по поводу впервые выявленной *P. aeruginosa*, микробиологическое исследование для оценки эрадикации должно быть проведено через 2–4 недели после окончания антибактериальной терапии. Для больных хронической синегнойной инфекцией бактериологический мониторинг наиболее важен в случае проведения пролонгированной антибактериальной терапии и при обострениях лёгочного заболевания. Микробиологический контроль важен также для обнаружения других возбудителей (не синегнойной палочки), хотя известно, что лишь небольшое число микроорганизмов изучаются в лабораториях на качественном уровне.

Для определения статуса синегнойной инфекции, а также для оценки ответа на раннюю терапию полезным является определение уровня антител в сыворотке крови. В исследовании F. Ratjen с соавт. [34] титры специфических антител к щелочной протеазе (AP), эластазе (ELA) и экзотоксину А

(ExoA) были определены у 375 пациентов с известным микробиологическим статусом и 56 больных с впервые выявленной *P. aeruginosa*. У больных, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, титр антител был существенно выше, чем у *P. aeruginosa*-негативных пациентов ($p < 0,001$). Специфичность метода составляла 97,5%, чувствительность тестов относительно AP — 85,4%, ELA — 76,2% и ExoA — 72,0%. У 43% пациентов с впервые выявленной *P. aeruginosa* также были обнаружены антитела хотя бы к одному из изучаемых антигенов. Их динамическая оценка на фоне антисинегнойной ингаляционной терапии продемонстрировала существенное снижение титров в отличие от случаев, когда эрадикации достигнуть не удалось. Таким образом, несмотря на низкие титры антител при первичном высеве синегнойной палочки, мониторингирование их уровня может быть полезным для оценки ответа на терапию. В то же время, оценка эффективности лечения в силу variability показателей не должна базироваться исключительно на значениях титров антител. Рутинное серологическое тестирование не рекомендуется.

Для оценки эффективности терапии нередко используется количественная оценка *колониеобразующих единиц* (КОЕ) в 1 г мокроты. Однако сведения о влиянии лечения обострений на плотность бактерий в дыхательных путях противоречивы. Ряд исследователей указывают на уменьшение числа КОЕ на фоне антибактериальной терапии обострений [35], в то же время есть данные о том, что это снижение отмечается далеко не у всех пациентов [36, 37]. Образцы мокроты различаются по вязкости и могут содержать различные бактериальные фенотипы, включая вариант «мелких колоний», которые трудно культивировать. Это делает общепринятые количественные бактериологические методы трудными в интерпретации, а потому они не представляют большой практической ценности.

Используются некультуральные методы, такие как количественная ПЦР, которая позволяет идентифицировать практически все микроорганизмы, в том числе бактерии, принадлежащие к особым видам [38]. Основная проблема ПЦР — отсутствие возможности дифференцировки живого микроорганизма от мёртвой бактериальной клетки, что важно при оценке эффективности антибактериальной терапии. Эту проблему можно обойти маркировкой ДНК жизнеспособных микробных клеток или использованием методик, основанных на детекции РНК [39].

Молекулярные методы демонстрируют большую гетерогенность бактериальных видов и их высокую концентрацию в образцах мокроты,

нежели мы представляли себе ранее [39]. Роль их в патогенезе лёгочной инфекции при МВ далеко не всегда понятна. Различные виды анаэробов, например, могут присутствовать в мокроте в не меньшем количестве, чем *P. aeruginosa* [40]. Отсюда вопрос, насколько антисинегнойная терапия способна влиять на состав микробиоты дыхательных путей? Теоретически, подавление роста *P. aeruginosa* может стимулировать рост других микроорганизмов, способных нивелировать положительный эффект антибактериальной терапии на воспаление, тканевую деструкцию и функцию лёгких. С другой стороны, можно ожидать значительное уменьшение числа чувствительных микроорганизмов, негативно влияющих на воспаление, лёгочную паренхиму и функциональные показатели.

До сих пор остаётся неясным, способны ли молекулярные микробиологические методики заменить традиционные культуральные в оценке эффективности антибактериальной терапии или она должна базироваться исключительно на клинических и функциональных параметрах. В настоящее время применение некультуральных диагностических методов в большей мере применимо в рамках клинических исследований, нежели в рутинной практике.

Помимо *P. aeruginosa*, типичными для больных МВ видами микроорганизмов в дыхательных путях являются *S. aureus*, как метициллиночувствительный (MSSA), так и метициллинорезистентный (MRSA), *H. influenzae*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, грибы, атипичные микобактерии [41]. Эти микроорганизмы, подобно *P. aeruginosa*, также вносят свой вклад в процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей, что требует использования сходных стратегий, включающих как ингаляционную антибактериальную терапию, так и постоянный прием антимикробных средств.

S. aureus

S. aureus длительно обнаруживается в дыхательных путях больных МВ и обычно предшествует инфицированию *P. aeruginosa*. Отношение к профилактической антибактериальной терапии различно. В Великобритании рекомендовано превентивное лечение при инфицировании *S. aureus* [42], в то время как в США в клинических рекомендациях назначение антистафилококковых антибиотиков не одобрено [43]. Основанием для последнего заключения служит долгосрочное, плацебо контролируемое исследование, не продемонстрировавшее каких-либо преимуществ профилактического лечения в течение 7 лет [44]. Более того, указывается на возможность более ранней колонизации у данного контингента больных *P. aeruginosa*.

Всё чаще в последнее десятилетие обнаруживаются штаммы MRSA у больных МВ. В настоящее время MRSA считается маркером более тяжёлого течения заболевания. Появление MRSA ассоциируется с госпитализацией, F508del генотипом, наличием бронхоэктазов [45]. Однако его вирулентность не превосходит MSSA.

S.J. Doe с соавт. [46] в 2010 году представили 10-летний ретроспективный опыт наблюдения и лечения за 37 (8,1%) больными МВ, инфицированными MRSA, в крупном центре муковисцидоза (Манчестер, Великобритания), насчитывающем 469 взрослых пациентов. Политика строгого инфекционного контроля и агрессивной последовательной эрадикации MRSA позволила сохранить распространённость этой инфекции на низком уровне и добиться успешной эрадикации у большинства больных. Использовалось два пероральных антибиотика минимум в течение 6 недель. Препаратами выбора были фузидин 500 мг, рифампицин 300 мг или триметоприм 200 мг. Пероральные антибиотики могут сочетаться с ванкомицином 200 мг, ингалируемым 4 раза в день в течение 5 дней. Выбор основывался на данных чувствительности к антибиотикам и лекарственной переносимости. Антибактериальные средства использовались и для проведения санации полости рта, назального и кожного носительства (2% паста, содержащая ванкомицин, 2% мупироцин при назальном высеве, 2% триклозан для обработки кожи). Хотя успешной эрадикации удалось добиться в 80,8% (21) случаев, у 3 (11,6%) больных требовался второй (3, 11,6%) или третий (2, 7,5%) курс терапии, прежде чем была достигнута эрадикация MRSA. На сегодняшний день не разработан консенсус по эрадикации MRSA. Многие центры предлагают различные режимы терапии [47,48]. Центр муковисцидоза Великобритании опубликовал в 2008 году рекомендации по эрадикационной терапии MRSA [49]. В странах, где осуществляется строгая политика сегрегации и первичной эрадикации MRSA, хроническая инфекция MRSA является редкостью.

S. maltophilia, A. xylosoxidans

Распространённость *S. maltophilia* очень варьирует, достигая в некоторых странах 25% [50]. Данные о клинической значимости этого микроорганизма противоречивы. Хроническая инфекция, ассоциированная с иммунным ответом на *S. maltophilia*, является предиктором более частых обострений, но не оказывает существенного негативного влияния на лёгочную функцию [51].

S. maltophilia присуще отсутствие чувствительности к карбапенемам, высокий уровень резистент-

ности к азтреонаму, аминогликозидам, тазобактаму, полимиксину Е. Наиболее активным в отношении большинства изолятов является ко-тримоксазол. При лечении клинически значимых инфекций у больных с иммуносупрессией требуется комбинация ко-тримоксазола с тикарциллином/клавуланатом или цефтазидимом. Данных об эффективности ко-тримоксазола в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками у больных с хронической колонизацией *S. maltophilia* недостаточно [49]. Клинических исследований, определяющих наиболее эффективные режимы антибактериальной терапии при первичном и повторном высеве, не проводилось. У пациентов с хроническим инфицированием при обострении требуется назначение внутривенной антибактериальной терапии. Поскольку ко-тримоксазол обладает бактериостатическим действием, при лечении иммунокомпрометированных больных требуется комбинация препаратов.

В настоящее время мало информации о роли *A. xylosoxidans* при МВ и соответственно стратегия сроков и объёма лечения не разработана. В работе С. R. Hansen с соавт. [52] проведена сравнительная оценка лёгочной функции и концентрации цитокинов у больных МВ, хронически инфицированных *A. xylosoxidans*, *B. cepacia complex* и *P. aeruginosa*. Оказалось, что хроническая колонизация *A. xylosoxidans* сопровождается значительным увеличением маркеров воспаления. Пациенты, инфицированные *A. xylosoxidans*, имели более высокий уровень TNF- α в мокроте в сравнении с другими больными. Быстрое увеличение продукции специфических преципитирующих антител ассоциировалось с ускорением падения лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции. *A. xylosoxidans* характеризовался мультирезистентностью, способностью формировать биопленки, объясняющей неудачи антибактериальной эрадикации микроорганизма при хронической инфекции. Согласно международным рекомендациям [53], для лечения обострений, обусловленных *A. xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов.

B. cepacia complex

К другим патогенам, которые ассоциируются с МВ, относится *B. cepacia complex*, группа, как минимум, из 17 тесно связанных между собой геномов, из которых *B. cepacia*, *B. multivorans* и *B. dolosa* являются наиболее распространёнными [54]. До недавнего времени *B. cenocepacia* (геномвар III) преобладала в центральной Европе, что возможно связано с наибольшей вирулентно-

стью и трансмиссивностью. Успешное внедрение политики разобщения пациентов привело к снижению распространённости *B. cenocepacia* во многих европейских центрах МВ. Теперь доминирующее значение приобретает *B. multivorans* [55], которая также может быть причиной фатальной пневмонии, развития «*cepacia syndrome*». Благодаря возможностям генотипирования показано, что инфицирование *B. multivorans* из источников окружающей среды является более вероятным, нежели от больных МВ. Недавно было обнаружено, что инвазивные свойства *B. dolosa* (геномвар V) *in vitro* сопоставимы с таковыми у *B. cenocepacia*. Хроническая инфекция *B. dolosa* сопровождается ускоренным падением лёгочной функции и у 13% больных является причиной летального исхода через 18 месяцев после инфицирования [56]. Высокая вирулентность *B. cepacia complex* требует немедленного терапевтического вмешательства.

Фенотипические методы позволили дифференцировать российские штаммы и определить их принадлежность к группе из 3 геномов (I, III, IV) [57]. По данным Е. Л. Амелиной, в 2009 году *B. cepacia* из мокроты взрослых больных МВ (ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА, Москва) была обнаружена в 10,6% случаев, в то время как в 2007 году она входила в состав 1,1% всех образцов мокроты [58]. Такой стремительный рост был обусловлен поступлением уже инфицированных пациентов из педиатрической клиники, перекрестным инфицированием между взрослыми пациентами, а также распространением инфекции в региональных центрах. Всего за период 2005–2010 гг. согласно регистру больных, наблюдаемых в Московском центре МВ взрослых, из 237 пациентов в возрасте 17–44 лет у 44 (18,6%) было выявлено наличие *B. cepacia*. Таким образом, число больных, инфицированных *B. cepacia*, в России стремительно растёт. Убедительно доказано, что инфицирование *B. cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз [58]. В связи с распространением *B. cepacia* стандарты госпитализации и амбулаторного лечения больных должны быть пересмотрены.

Несмотря на интенсивные исследования *B. cepacia*, проведенные в 1990-е годы, многие вопросы, касающиеся идентификации и типирования *B. cepacia* остаются недостаточно изученными. *B. cepacia* часто путают с другими микроорганизмами. С помощью молекулярно-генетических методов в специализированной лаборатории был проведен анализ 1051 штамма, полученного от 608 больных в 91 городе США [59]. Из 770 штаммов, идентифицированных как *Burkholderia cepacia*, при

повторном анализе в специализированной лаборатории 88 (11%) оказались принадлежащими к другому виду или роду. Наоборот, из 281 штамма, отнесенного к другому виду, 101 (36%) штамм оказался принадлежащим к *B. ceracia*. Подобные ошибки могут значительно осложнять меры по профилактике инфекции. Для улучшения точности идентификации бактерий *B. ceracia* требуется применение как фенотипических, так и молекулярно-биологических методов исследования. Использование ПЦР с различными праймерами позволяет точно идентифицировать и типировать штаммы на геномовом уровне, выявлять их эпидемиологическую значимость и определять потенциальную патогенность для человека. Во избежание ошибки при идентификации *B. ceracia* требуется подтверждение референс-лаборатории.

К сожалению, большинство микроорганизмов *B. ceracia* complex демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к полимиксину Е. В исследовании М. Ю. Чернуха продемонстрировано, что более 83% клинических штаммов *B. ceracia* способны формировать биоплёнку, колонизировать поверхности органов и тканей, вызывать хроническую госпитальную инфекцию, а также формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде [57, 60]. Комбинация из трёх препаратов в отношении биопленки была более эффективной. Наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам. Для оптимизации исходов «*ceracia* syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола. Сочетание системных кортикостероидов с антибиотиками также может улучшить выживаемость больных. Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей введения антибактериальных препаратов. Сочетание меропенема с ко-тримоксазолом, пиперацилином/тазобактамом, доксициклином или цефтазидимом является наиболее эффективно используемым. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *B. ceracia*, особенно *B. multivorans* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции [182]. Эффективно использовалась трёхкомпонентная схема внутривенного введения тобрамицина, меропенема с цефтазидимом в течение 2 недель [61]. Есть также единичные доказательства повышения эффективности эрадикации при применении комбинации аэрозольных форм амилорида с тобрамицином [62].

Об эрадикации патогена говорят лишь через год после его выявления при условии, как минимум трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты.

Нетуберкулезные микобактерии

Из нетуберкулезных микобактерий (НТМ) наиболее часто встречаются *M. avium-intracellulare* complex, *M. chelonae* и *M. abscessus* complex в основном у больных старшего возраста.

Поскольку инфекция характеризуется быстрым ухудшением клинической симптоматики, а улучшение симптомов отмечается после антимикобактериальной терапии, обнаружение нетуберкулезных микобактерий требует лечения при клиническом ухудшении или при отсутствии ответа на терапию, направленную на другие микроорганизмы, идентифицированные в составе микробиома дыхательных путей [63]. В настоящее время клинически эффективных терапевтических схем, приводящих к эрадикации инфекции, не разработано. Лечение микобактериоза представляет сложную задачу, требующую назначения многокомпонентной терапии на длительный период [64]. В настоящее время рассматриваются и новые подходы, в частности способность липосом увеличить активность амикацина (Arikace®) позволяет его успешно использовать против внутриклеточных разновидностей НТМ [65].

Следует отметить, что целесообразность длительного использования азитромицина у больных МВ, инфицированных НТМ, вызывала сомнения из-за предполагаемого риска селекции резистентных микобактерий [43]. Эти опасения основывались на результатах исследования *in vitro* человеческих макрофагов, где азитромицин предотвращал лизосомальное окисление, нарушая тем самым фагосомальную деградацию и, как следствие, ингибировал внутриклеточную гибель микобактерий, что приводило к развитию хронической инфекции, обусловленной НТМ у мышей [66]. В то же время этот феномен не нашёл подтверждения в клинических исследованиях азитромицина [67].

Анаэробы

Потенциальная роль анаэробов в патогенезе болезни дыхательных путей при МВ привлекает всё большее внимание по мере того, как с помощью некультуральных методов обнаружено присутствие целого ряда облигатных анаэробных микроорганизмов, многие из которых демонстрируют резистентность к антибиотикам [40]. Исследователи указывают, что большое разнообразие облигатных анаэробов ассоциируется с молодым возрастом

и сохранной лёгочной функцией [68, 69]. Основная причина, по которой клиницисты не назначают лечение анаэробной инфекции, это отсутствие чёткого представления об их клинической значимости. В то же время данные исследований *in vitro* указывают, что *Prevotella intermedia*, продуцируя цитотоксины и инициируя воспаление, вносит свой вклад в формирование заболевания лёгких при МВ и, следовательно, может требовать антибактериального лечения [70].

Aspergillus spp.

К другим часто встречающимся микробным патогенам относится *Aspergillus fumigatus*, рост распространённости которых связывается с использованием ингаляционных антибиотиков. *A. fumigatus* способен вызывать тяжёлые эндобронхиальные инфекции и аллергический бронхолёгочный аспергиллёз у 2–7,8% больных МВ.

Заключение

Современные молекулярные методики позволяют всесторонне изучить микробиом дыхательных

путей при МВ. Бактериальное разнообразие меняется с возрастом больного, с деградацией лёгочной функции. На состав бактериального «сообщества» влияет антибактериальная терапия, хроническая синегнойная инфекция, первичный генетический дефект, географические особенности.

Таким образом, возможно, как следствие возросшей продолжительности жизни, а также из-за интенсивного лечения антибиотиками, были описаны новые патогенные микроорганизмы и изучена их роль в течении хронического бронхолегочного процесса при МВ. Для них отсутствуют чёткие указания по терапии и относительно мало известно о переносимости методов лечения. Источником большинства из них является окружающая среда, они характеризуются природной устойчивостью к большинству основных антибиотиков. Особое внимание следует уделять профилактике перекрестной инфекции у больных муковисцидозом.

Литература

1. Cystic fibrosis foundation patient registry 2009 annual data report. Bethesda, MD, USA: Cystic Fibrosis Foundation; 2010.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Никонова В.С. и др. Выживаемость больных муковисцидозом в московском регионе за период 2003–2012гг. Сборник тезисов XI национального конгресса «Муковисцидоз детей и взрослых. Взгляд в будущее» 2013, с. 53.
3. LiPuma J.J. Burkholderia and emerging pathogens in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24:681-92.
4. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2003; 2:29-34.
5. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L., et al. Evaluating the “Leeds criteria” for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. Eur Respir J 2006; 27:937-43.
6. Döring G., Meisner C., Stern M. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. PNAS 2007; 104:11020-5.
7. Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F., et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 25:88-92.
8. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S., et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:841e9.
9. Taccetti G., Campana S., Festini F., Mascherini M., Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2005; 26:1-4.
10. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N., et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:847-56.
11. Ratjen F., Döring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. Lancet 2001; 358:983-4.
12. Gibson R.L., Emerson J., Mayer-Hamblett N., et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42:610-23.
13. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L., Buzzetti R., Costantini D., Trevisan F. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax 2012; 67:853-9.
14. Proesmans M. Comparison of two treatment regimens for eradication of *P aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762867>.
15. Noah T.L., Ivins S.S., Abode K.A., et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. Pediatr Pulmonol 2010; 45:281-90.

16. Rosenfeld M., Gibson R., McNamara S., et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:572-7.
17. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway infection in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7:523-30.
18. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Retsch-Bogart G., Gibson R., Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:751-6.
19. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C., Wedd J.P., Drake A.F., Leigh M.W. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:445-1.
20. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11:461-79.
21. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K., et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* 2012; 6(1):31-45.
22. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T., et al. Colonization and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012; 11:525-31.
23. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
24. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K., et al. Formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007; 9(Suppl. 1):21-31.
25. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54-61.
26. Konstan M.W., Geller D.E., Mini P., Brockhaus F., Zhang J., Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:230-8.
27. Assael B.M., Pressler T., Bilton D., et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 130-40.
28. Schuster A., Haliburn C., D ring G., et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe® DPI) in cystic fibrosis patients: a randomised study. *Thorax* 2013; 68(4):344-50.
29. Sanders D.B., Bittner R.C., Rosenfeld M., Hoffman L.R., Redding G.J., Goss C.H. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:627-32.
30. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ferris W., et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366:463-71.
31. Moskowitz S.M., Emerson J.C., McNamara S., et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol* 2010; 6:184-92.
32. Parkins M.D., Rendall J.C., Elborn J.S. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in cystic fibrosis patients chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012; 141(2):485-93.
33. D ring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3:67-91.
34. Ratjen F., Walter H., Haug M., Meisner C., Grasemann H., D ring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:249-55.
35. Regelman W.E., Elliott G.R., Warwick W.J., Clawson C.C. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:914-21.
36. Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:995-1001.
37. Yang L., Jelsbak L., Marvig R.L., et al. Evolutionary dynamics of bacteria in a human host environment. *PNAS* 2011; 108:7481-6.
38. Blainey P.C., Milla C.E., Cornfield D.N., Quake S.R. Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2012; 4:153ra130.
39. Rogers G.B., Marsh P., Stressmann A.F., et al. The exclusion of dead bacterial cells is essential for accurate molecular analysis of clinical samples. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1656-8.
40. Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:995-1001.
41. Fibrosis Trust Cystic. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis — Report of the UK Cystic Fibrosis Antibiotic Working Group. 3rd ed.
42. Smyth A., Walters S. In: Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. The Cochrane Library. 3:Oxford: Update Software; 2001.
43. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-69.
44. Stutman H.R., Lieberman J.M., Nussbaum E., Marks M.I. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140:299-305.
45. Vanderhelst E., De Meirleir L., Verbanck S., Pierard D., Vincken W., Malfroot A. Prevalence and impact on FEV1

- decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in patients with cystic fibrosis. A single-center, case-control study of 165 patients. *J Cyst Fibros* 2012; 11:2-7.
46. Doe S.J., McSorley A., Isalska B., Kearns A.M., Bright-Thomas R., Brennan A.L., Webb A.K., Jones A.M. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros* 2010; 9:104-9.
 47. Macfarlane M., Leavy A., McCaughan J. et al. Successful decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007; 65:231-6.
 48. Solis A., Brown D., Hughes J., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:189-95.
 49. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. The Leeds Method of Management. 2008. Regional Adult and Paediatric Cystic Fibrosis Units. St James's University Hospital. UK.
 50. De Vrankrijker A.M.M., Wolfs T.F.W., Van der Ent C.K. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:246-54.
 51. Waters V., Yau Y., Prasad S., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:635-40.
 52. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G. et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9:51-58.
 53. Ian M., Balfour-Lynn, Elborn J.S. Respiratory disease: infection. *Cystic Fibrosis*, third edition, ed. M.Hodson, D.Geddes, A.Bush., London. 2007; pp137-59.
 54. LiPuma J. The changing microbial epidemiology in CF. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:299-323.
 55. LiPuma J.J. *Burkholderia cepacia* epidemiology and pathogenesis: implications for infection control. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4:337-41.
 56. Kalish L.A., Waltz D.A., Dovey M. et al. Impact of *Burkholderia dolosa* on lung function and survival in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:421-5.
 57. Чернуха М.Ю. Реализация патогенности бактерий *Burkholderia cepacia* при разных формах инфекций. Автореф дисс доктора мед наук. М. 2008. 42 с.
 58. Amelina E., Cherniak A., Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstract 20th ERS Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18-22, 2010. *Eur Respir J* 2010; 36 (suppl.54):885s.
 59. McMenamin J.D., Zaccane T.M., Coenye T., Vandamme P., LiPuma J.J. Misidentification of *Burkholderia cepacia* in U.S. cystic fibrosis treatment centers: an analysis of 1051 recent sputum isolates. *Chest* 2000; 117:1661-5.
 60. Чернуха М.Ю., Шагинян И.Л., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. *Микробиология, эпидемиология и иммунобиология* 2012; (4):93-8.
 61. Cystic Fibrosis in children and adults. The Leeds Method of Management 2008, St James's University Hospital, UK.
 62. Middleton P.G., Kidd T.J., Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur Respir J* 2005; 26:305-8.
 63. Fauroux B., Delaisi B., Clement A., et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:354-8.
 64. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
 65. Esther C.R., Henry M.M., Molina P.L., Leigh M.W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:39-44.
 66. Renna M., Schaffner C., Brown K., et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011; 121:3554-63.
 67. Fleet J., Guha K., Piper S., Banya W., Bilton D., Hodson M.E. A retrospective analysis of the impact of azithromycin maintenance therapy on adults attending a UK cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 49-53.
 68. Cox M.J., Allgaier M., Taylor B., et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2010; 5:e11044.
 69. Klepac-Ceraj V., Lemon K.P., Martin T.R., et al. Relationship between cystic fibrosis respiratory tract bacterial communities and age, genotype, antibiotics and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2010; 12:1293-1303.
 70. Ulrich M., Beer I., Braitmaier P., et al. Relative contribution of *Prevotella intermedia* and *Pseudomonas aeruginosa* to lung pathology in airways of cystic fibrosis patients. *Thorax* 2010; 65:978-84.