

Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных микроорганизмами *Burkholderia cepacia* complex

М.В.Афанасьева¹ ✉, С.А.Красовский^{1,2}, Е.Л.Амелина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — полиорганное заболевание, однако его течение и прогноз в большинстве случаев определяются патологией бронхолегочной системы. Одним из наиболее опасных возбудителей для пациентов с МВ является *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*) — грамотрицательные бактерии, характеризующиеся высокой трансмиссивностью и патогенностью, а также природной резистентностью к широкому спектру антимикробных препаратов и быстрым приобретением устойчивости к новым антибактериальным препаратам. При этом наблюдаются серьезные ограничения терапевтических возможностей эрадикации и лечения *Bcc*, прогрессивно снижается функция легких и значительно лимитируется продолжительность жизни больных. Для *Bcc* также описан «сепация-синдром» — быстро нарастающая дыхательная недостаточность, обусловленная некротизирующей пневмонией. Россия относится к странам с относительно высокой распространенностью *Bcc* — 5,5 %. Целью обзора явился анализ литературных источников, по данным которых оцениваются распространенность *Bcc* у взрослых пациентов с МВ в Российской Федерации, влияние хронической инфекции *Bcc* на течение МВ и выживаемость пациентов, в т. ч. после трансплантации легких, возможности ее эрадикации и лечения. У российских больных чаще встречается *Burkholderia cenocepacia* ST709 — эпидемический вид, вызывающий типичную госпитальную инфекцию, источником которой являются пациенты с МВ. Эффективных схем эрадикации и лечения *Bcc* не разработано. При таргетной терапии модулятором ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор + ивакафтор степень обсемененности *Bcc* в мокроте снижается, но не приводит к ее эрадикации. Трансплантация легких у больных с *Bcc* проходит с многочисленными осложнениями, может потребоваться длительная реабилитация в посттрансплантационном периоде. Инфицирование госпитальными видами *Bcc* связано с более тяжелым течением заболевания и низкой выживаемостью, а инфицирование менее эпидемическими видами *Bcc*, вероятно, определяет лучший прогноз для пациентов с МВ. Роль инфицирования больных «дикими» видами *Bcc* не определена и требует дальнейшего изучения. **Заключение.** Таким образом, вопросы профилактики перекрестного инфицирования пациентов с *Bcc* остаются актуальными.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Burkholderia cepacia* complex, мультирезистентность, госпитальная инфекция, таргетная терапия, перекрестное инфицирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Афанасьева М.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных микроорганизмами *Burkholderia cepacia* complex. Пульмонология. 2025; 35 (2): 241–253. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-241-253

The course of cystic fibrosis in adult patients with *Burkholderia cepacia* complex infection

Maria V. Afanaseva¹ ✉, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Elena L. Amelina¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multi-organ disease, but its course and prognosis in most cases are determined by the pathology of the bronchopulmonary system. One of the most harmful pathogens for patients with CF is *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*). These are gram-negative bacteria characterized by high transmissibility and pathogenicity, as well as natural resistance to a wide range of antimicrobial drugs and rapid acquisition of resistance to new antibiotics. This seriously limits the therapeutic possibilities of eradication and treatment of *Bcc*, progressively reduces the lung function, and significantly limits the life expectancy of patients. A “cepacia syndrome” has also been described for *Bcc* — a rapidly increasing respiratory failure due to necrotizing pneumonia. Russia belongs to the countries with a relatively high *Bcc* prevalence of 5.5%. **The aim** of the review was to analyze the literature data on the prevalence of *Bcc* in adult patients with CF in the Russian Federation, the impact of chronic *Bcc* infection

on the course of CF and survival, including after lung transplantation, and the possibility of its eradication and treatment. *Burkholderia cenocepacia* ST709, an epidemic species that causes a typical hospital infection, the source of which is patients with CF, is more common in Russian patients. No effective schemes for the eradication and treatment of *Bcc* have been developed. Targeted therapy with ivacaftor + thesacaftor + elexacaftor and ivacaftor modulator reduce the degree of *Bcc* contamination in sputum, but do not lead to its eradication. Lung transplantation in patients with *Bcc* proceeds with a large number of complications and may require long-term rehabilitation in the post-transplant period. Infection with hospital-acquired species of *Bcc* is associated with a more severe course of the disease and low survival, and infection with less epidemic species of *Bcc* probably determines the best prognosis for patients with CF. The role of infection of patients with “wild” species of *Bcc* has not been determined and requires further study. **Conclusion.** Prevention of cross-infection in patients with *Bcc* remains a pressing issue.

Key words: cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia complex*, multiresistance, hospital infection, targeted therapy, cross-infection.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The publication does not contradict ethical standards, is descriptive and does not affect the personal interests of patients. All patient data is anonymized.

© Afanaseva M.V. et al., 2025

For citation: Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. The course of cystic fibrosis in adult patients with *Burkholderia cepacia complex* infection. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 241–253 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-241-253

Муковисцидоз (МВ) — наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов в отсутствие адекватного лечения. МВ распространен среди всего населения Земли, но наиболее часто встречается среди европеоидов, в среднем с частотой 1 : 2 500 новорожденных в странах Западной Европы и США [1]. По данным неонатального скрининга, проводимого в России в отношении наиболее частых наследственных заболеваний, примерная частота МВ в Российской Федерации составляет 1 : 8 000—9 000 новорожденных [2]. В настоящее время общее число больных МВ в мире составляет около 150 000. В российском Регистре состоят около 4 000 пациентов с МВ, что составляет почти 85 % от общего числа лиц с этим заболеванием в стране [3].

МВ обусловлен мутацией в гене *CFTR* (трансмембранного регулятора МВ). Продукт гена *CFTR* — белок *CFTR* располагается на апикальной части мембран экзокринных клеток и регулирует работу хлорного канала и ряда других ионных каналов [4]. Нарушение работы хлорного канала при МВ приводит к обезвоживанию секрета экзокринных желез и запуску ряда патологических процессов в различных органах и системах: бронхолегочной системе, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте. Несмотря на полиорганное поражение, патология бронхолегочной системы является причиной летальных исходов у 90–95 % больных МВ [5]. Скопление густого и вязкого бронхиального секрета при МВ запускает воспаление в виде своеобразного порочного круга «обструкция → инфекция → воспаление».

Однако показано достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких у плодов с МВ, т. е. возникновение асептического воспаления, предшествующего колонизации респираторного тракта патогенной микрофлорой [6]. Кроме того, эпителий дыхательных путей (ДП) у больных МВ не способен продуцировать достаточное количество оксида азота, который вместе с фактором некроза опухоли-α является основным фактором защиты на первых этапах бактериальной колонизации. В связи с этим хроническая респираторная инфекция при МВ развивается рано и в большинстве случаев определяет его течение и прогноз [6].

Целью работы являлся анализ литературных данных о характеристике бактерий *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*), их распространенности, факторах, определяющих их трансмиссивность и патогенность, механизмах резистентности и методах идентификации *Bcc*. Проанализированы данные о течении заболевания у пациентов с *Bcc*, профилактике перекрестного инфицирования, возможности лечения больных с *Bcc*, в т. ч. «сепалии-синдрома», рассматриваются вопросы об эрадикации *Bcc* и особенностях трансплантации легких у инфицированных *Bcc* пациентов.

Основные возбудители легочной инфекции у больных муковисцидозом

Спектр патогенных микроорганизмов в легких больных МВ значительно отличается от такового, характерного для других легочных заболеваний. Наиболее распространенными возбудителями при МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* и *Pseudomonas aeruginosa*. При этом *S. aureus* доминирует у пациентов с МВ в первые годы жизни, затем основными возбудителями становятся *P. aeruginosa* и другие грамотрицательные микроорганизмы [1]. В последние десятилетия возросла значимость других неферментирующих грамотрицательных бактерий: *Bcc*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий и плесневых грибов рода *Aspergillus* [7]. Хроническая инфекция ДП у больных МВ может вызываться ассоциацией микроорганизмов (≥ 2–3 видов). В России ассоциация *P. aeruginosa* + *Bcc* встречается достаточно часто — в 9,1 % случаев [8]. Показано, что, находясь в ассоциации, эти микроорганизмы взаимно усиливают выработку факторов патогенности и способны формировать резистентные клоны. За рубежом эти показатели значительно ниже [9].

Характеристика бактерий *Burkholderia cepacia complex*

Одними из наиболее опасных возбудителей для пациентов с МВ являются бактерии *Bcc* — это группа грамотрицательных неспорообразующих бактерий. Они были открыты в 1947 г. Уолтером Буркхолдером в гниющем луке [10]. Представители *Bcc* распростра-

нены в природе повсеместно, они были выделены из широкого спектра ниш, включая образцы мокроты и тканей человека, медицинские приборы и мебель, воду, почву, а также ткани и ризосферы различных растений. При этом вопрос распространения *Bcc* во внешней среде, связанной с обитанием человека, остается недостаточно изученным. При анализе механизмов передачи бактерий *Bcc* между пациентами с МВ показана их передача воздушно-капельным путем (возможна для по меньшей мере 5 видов *Bcc*: *B. cepacia*, *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. dolosa* и *B. contaminans*), при прямом физическом контакте между пациентами и через общие предметы быта. Возможна косвенная передача бактерий *Bcc*, способных длительно выживать в каплях аэрозоля в воздухе и на поверхностях [11]. Показано, что бактерии *Bcc* обладают природной резистентностью к широкому спектру антимикробных препаратов и быстро приобретают устойчивость к новым антибактериальным препаратам (АБП), что серьезно ограничивает терапевтические возможности их эрадикации и лечения. *Bcc* может длительно персистировать в организме, быстро переходя в хроническую форму и приводя в большинстве случаев к прогрессирующему снижению функции легких [12].

Первые сообщения о высеве из бронхиального секрета *Bcc* появились в центрах МВ Северной Америки в 1970–1980-х годах, возможно, в результате усовершенствования методов идентификации. В этих работах сразу была отмечена очень высокая вирулентность нового возбудителя. Так, *L.R. Lararya-Cuasay et al.* сообщалось о смерти 14 из 54 пациентов с *Bcc* за 3-летний период [13]. В 1980 г. *B.J. Rosenstein et al.* опубликованы данные о пневмонии и септицемии на фоне инфицирования *Bcc* [14]. *A. Isles et al.* отмечался рост инфицирования бактериями *Bcc* у пациентов, наблюдаемых центре (с 10 % — в 1971 г. до 18 % — в 1981 г.), их резистентность к основным АБП и меньшая выживаемость по сравнению с пациентами, инфицированными другой флорой [15]. *A. Isles* также впервые описан т. н. «сепация-синдром» как тяжелая, быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, обусловленная некротизирующей пневмонией с лихорадкой, лейкоцитозом, значительным увеличением скорости оседания эритроцитов и бактериемией примерно у 20 % больных, инфицированных *Bcc*. Однако несмотря на приходящие сообщения, оставались сомнения в возможности передачи *Bcc* от пациента к пациенту. И только в начале 1990-х годов врачи сошлись во мнении о высоком риске перекрестной инфекции *Bcc* как во время госпитализации, так и во время социальных контактов, в частности, при совместном пребывании больных МВ в летних лагерях. Этот факт потребовал ужесточения контроля над пациентами во всех центрах МВ в мире [16].

По результатам дальнейших исследований показано, что бактерии *Bcc* являются одними из самых опасных патогенов при МВ, инфицирование которыми определяет неблагоприятный прогноз, значительно лимитируя продолжительность жизни больных [17].

Профилактика инфицирования *Burkholderia cepacia* complex

Основой гигиенической профилактики распространения *Bcc* в специализированных центрах МВ является разделение пациентов в пространстве и времени на группы в зависимости от бактериального статуса: отдельная палата / кабинет для амбулаторного приема. При проведении спирометрии необходимо применять «открытый» электронный спирометр с одноразовыми сменными фильтрами для предотвращения возможного заражения. Важно регулярно контролировать проведение дезинфекции — взятие посевов из водопроводных сливов, с душевых кабин, реабилитационного и физиотерапевтического оборудования. Определяющим является и соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий в быту: необходимо регулярно дезинфицировать дыхательное оборудование, лекарства, личные вещи, постельное белье и мебель для исключения контаминации. В квартире больных МВ нежелательно наличие цветов и растений, а также мягкой мебели и игрушек в связи со сложностью их обработки. Все пациенты с МВ должны находиться в общественных местах в медицинской маске [18].

Распространенность *Burkholderia cepacia* complex

Распространенность инфицирования *Bcc* в мире неоднородна и увеличивается с возрастом. По данным Европейского регистра (2022), частота *Bcc* в странах Европы составляет 3,5 % среди взрослых и 1,1 % — среди детей. При этом у взрослых больных стран Западной Европы встречаемость *Bcc* меньше, чем в странах Восточной Европы: 2,1 % — во Франции, 2,8 % — в Италии, 3,2 % — в Великобритании и 3,3 % — в Германии [19]. Россия относится к странам с наибольшей распространенностью *Bcc*, уступая только Сербии, где данный патоген встречается у 16,7 % взрослых пациентов.

Показатели регистра США соотносятся с показателями в странах Западной Европы: по данным регистра (2023), частота *Bcc* среди всех больных МВ составляет всего 1,2 %, что более чем в 2 раза ниже показателей 2013 г. — 2,6 % [20].

По данным 12 опубликованных российских регистров пациентов с МВ (2011–2022), наибольшая распространенность инфицирования *Bcc* отмечена в 2012 г. (7,9 %), наименьшая — в 2020 г. (5,1 %), причем преимущественно у взрослых больных: в 2022 г. частота инфицирования *Bcc* среди взрослых составила 11,8 % (с пиком встречаемости в группе 20–24 лет) и 2,8 % — среди детей [3].

Снижение распространенности *Bcc* среди пациентов связано как с внедрением жестких профилактических мер, так и с высокой летальностью в этой группе больных. Эпидемические вспышки 2 последних десятилетий в Российской Федерации определили неоднородное географическое распределение *Bcc* внутри страны: по данным московского центра МВ, высокие цифры инфицирования взрослых в 2011 г.,

когда доля больных с *Bcc* составила 24,3 %¹, а также максимальные цифры инфицирования — более чем 40 % от общего числа пациентов в Самарской области в 2013 г. [21].

Факторы, определяющие трансмиссивность и патогенность *Burkholderia cepacia* complex

Присущая *Bcc* высокая трансмиссивность и патогенность объяснима. У *Bcc* есть свой «арсенал» токсинов, корректирующих активность клеток иммунной системы посредством цитокиновой регуляции. Показано, что после инфицирования *Bcc* отмечается многократное (в ≥ 10 раз) повышение цитокинов IL-6, IL-8 и IL-4, приводящее к выраженной девиации иммунного ответа в сторону гуморального механизма и формированию в легких больных новых бронхоэктазов, что клинически выражается прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания [22]. Так, липополисахарид *Bcc* является мощным стимулятором цитокинов, являясь в 4–5 раз более токсичным по сравнению с липополисахаридом *P. aeruginosa* [23]. Эти показатели, вероятно, могут быть ответственны за различие в патофизиологии инфекции, вызванной *Bcc*, по сравнению с инфекцией *P. aeruginosa* [1]. К другим факторам патогенности *Bcc* относятся пили и адгезины как факторы колонизации, и гемолизины, способные вызывать повреждение легочной ткани пациентов с МВ [24]. Также известно, что $> 2/3$ клинических видов *Bcc* формируют биопленку. Биопленки имеют важное клиническое значение, вызывая устойчивость *Bcc* к эрадикации фагоцитами и резистентность к АБП [25]. Имеет значение также стратегия развития острой инфекции при смешанной инфекции (*P. aeruginosa* + *Bcc*), когда взаимное использование бактериями регуляторной системы *Quorum sensing* приводит к выраженному увеличению продукции факторов патогенности, что значительно утяжеляет инфекционный процесс [26]. Однако несмотря на активные исследования во всем мире, механизмы иммунного воспаления при *Bcc* и ее межвидовые взаимоотношения изучены еще недостаточно, требуются дальнейшие исследования.

Идентификация *Burkholderia cepacia* complex

С внедрением в лабораторную практику молекулярно-генетических методов стало возможным исследовать геномы возбудителей инфекции при МВ. Геном *Bcc* очень большой (в 1,5 раза больше, чем у *P. aeruginosa*), что делает его очень пластичным и адаптивным, склонным к мутациям. *Bcc* на сегодняшний день включает в себя более 20 близкородственных видов [27]; 22 признанных вида *Bcc* представлены в табл. 1.

В мокроте больных МВ чаще всего выделяются *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. contaminans*, *B. gladioli*,

Таблица 1
Виды *Burkholderia cepacia* complex

Table 1
Species of the *Burkholderia cepacia* complex

Число	Виды
1	<i>B. ambifaria</i>
2	<i>B. anthina</i>
3	<i>B. arboris</i>
4	<i>B. catarinensis</i>
5	<i>B. cenocepacia</i> :
	• IIIA
	• IIIB
	• IIIC
	• IIID
6	<i>B. cepacia</i>
7	<i>B. contaminans</i>
8	<i>B. diffusa</i>
9	<i>B. dolosa</i>
10	<i>B. lata</i>
11	<i>B. latens</i>
12	<i>B. metallica</i>
13	<i>B. multivorans</i>
14	<i>B. palidus</i>
15	<i>B. pseudomultivorans</i>
16	<i>B. pyrrocinia</i>
17	<i>B. seminalis</i>
18	<i>B. stabilis</i>
19	<i>B. stagnalis</i>
20	<i>B. territorii</i>
21	<i>B. vietnamiensis</i>
22	<i>B. ubonensis</i>

B. vietnamiensis, *B. stabilis*, *B. dolosa* и *B. cepacia*. Хотя *B. gladioli* не входит в комплекс *Bcc*, это еще один вид *Burkholderia*, которым могут быть инфицированы пациенты с МВ. Классификация *Bcc* до сих пор не до конца изучена из-за сходства между бактериями *Bcc* и отсутствия точных методов идентификации с высокой чувствительностью и специфичностью [28].

Другие неферментирующие грамотрицательные бактерии, главным образом *Achromobacter spp.*, могут ложно идентифицироваться как *Bcc* ввиду их фенотипического сходства, что чревато выбором неправильной терапии и изоляции больных [29]. В связи с этим идентификацию атипичных бактерий *Bcc*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и других грамотрицательных бактерий следует проводить с использованием молекулярно-генетических методов без применения коммерческих тест-систем, а наличие *Bcc* в образце должно учитываться независимо от их количества [30]. Таким образом, алгоритм микробиологического исследования

¹ Усачева М.В., Красовский С.А. Динамика распространенности микроорганизмов *Burkholderia cepacia* complex за 16-летний период у взрослых больных муковисцидозом. Сборник тезисов XIII Национального конгресса «Инновационные достижения в диагностике муковисцидоза». 27–28 апреля 2017 года. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/tezis-2017.pdf> [Дата обращения: 29.09.24].

биоматериала должен включать в себя культуральный метод («золотой стандарт», позволяющий установить факт наличия возбудителя), метод полимеразной цепной реакции (для рутинной идентификации) и дополнительные методы, в т. ч. амплификацию и секвенирование специфических генов и MLST (мультилокусное секвенирование) [31]. При невозможности внутривидового типирования в обычной микробиологической лаборатории посеvy мокроты необходимо отправлять в референс-лабораторию.

Так, в результате видовой идентификации и проведенного эпидемиологического анализа расшифрована этиология возникших в разных федеральных округах России вспышек инфицирования *Bcc* в следующих детских стационарах:

- *B. cenocepacia* ST709 — в Российской детской клинической больнице — филиале Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва) и Государственном автономном учреждении здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» (Кемерово);
- *B. cenocepacia* ST208 — в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н.Ивановой» (Самара);
- *B. ceracia* ST1083 — в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги» (Санкт-Петербург) [32].

В 85–93 % случаев в мокроте пациентов с МВ в Европе и Северной Америке выделяются *B. cenocepacia* и *B. multivorans* [33]. В результате принятия жестких противоэпидемических мер в большинстве центров МВ Европы и Северной Америки *B. cenocepacia* перестала быть преобладающим патогеном, уступив место *B. multivorans*, при этом выживаемость после инфицирования *B. cenocepacia* достоверно ниже, чем после инфицирования *B. multivorans* [34]. Невозможность на сегодняшний день идентифицировать *B. multivorans* из различных источников окружающей среды, откуда происходит инфицирование больных, вызывает беспокойство, требуются дальнейшие исследования. Регулярно появляются сообщения об инфицировании пациентов «дикими» видами *Bcc*. Так, *J.B.Geake et al.* описаны 25 случаев инфицирования *B. pseudomallei* в своем центре [35], при этом большинство больных инфицированы во время пребывания в Юго-Восточной Азии и Северной Австралии. У этих пациентов отмечалось ухудшение клинического статуса и большая смертность. В связи с этим больным МВ рекомендуется не путешествовать в Таиланд и другие страны Юго-Восточной Азии и Северную Австралию в сезон дождей.

В 2019 г. основными видами буркхолдерий являлись *B. cenocepacia* (84 %), *B. multivorans* (7 %), *B. gladioli* и *B. contaminans* (по 3 %), *B. stabilis* (2 %) и *B. ceracia* (1 %) [36]. Большинство выделенных генотипов (ST208, 220, 241, 708, 709, 710, 714, 727, 728, 878, 1519,

1536, 1537) относятся к виду *B. cenocepacia*. При этом эпидемически значимыми в отношении пациентов с МВ в Российской Федерации следует признать генотип ST709, изолированный от больных по меньшей мере в 7 федеральных округах Российской Федерации, генотипы ST208 *B. cenocepacia* и ST1083 *B. ceracia* (табл. 2) [37].

Таблица 2
Госпитальные генотипы *Burkholderia cepacia* complex в Российской Федерации
Table 2
Hospital genotypes of the *Burkholderia cepacia* complex in the Russian Federation

Вид <i>Bcc</i>	Генотип <i>Bcc</i>
<i>B. cenocepacia</i>	ST709
	ST208
<i>B. ceracia</i>	ST1083

Примечание: *Bcc* — *Burkholderia cepacia* complex.

B. multivorans встречалась только у взрослых больных, а для генотипа ST712 показана возможность длительной персистенции. Инфицированность *B. cenocepacia* ST709 и ST208 составляет 79,5 и 8,5 % соответственно [32]. Таким образом, в настоящее время бактерии комплекса *B. cenocepacia* у российских пациентов с МВ представлены в основном *B. cenocepacia* ST709 — эпидемическим генотипом, вызывающим типичную госпитальную инфекцию, источником которой являются больные МВ.

Обычно в процессе хронической инфекции замещения видов *Bcc* не происходит, однако в литературе обнаружены данные, показывающие возможность инфицирования 2 разными видами или генотипами, а также замещения одного вида другим в течение хронической инфекции. Так, *E.Mahenthiralingam et al.* описано замещение *B. multivorans* видом *B. cenocepacia* у 6 пациентов [38]. Существует вариативность патогенности *Bcc* даже в пределах одного генотипа, зависящая от вида генотипа, а также усиления вирулентности под влиянием привносящих обстоятельств, к которым относятся наложение РС-вирусной инфекции, прием иммунодепрессантов или инфицирование *de novo* *P. aeruginosa* [39].

Помимо внутрибольничной трансмиссии, социальных контактов, а также вида и генотипа возбудителя, выделяются и другие факторы риска заражения *Bcc* — возраст больных (встречаемость увеличивается с возрастом), фоновое тяжелое состояние легких, длительное / повторное лечение аминогликозидами и колистином, нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет [40].

Механизмы резистентности *Burkholderia cepacia* complex

Бактерии *Bcc* обладают природной резистентностью к аминогликозидам, полумиксину В и ванкомицину, обычно устойчивы к карбенициллину, тикарциллину

и имипенему [41]. По данным антибиотикограмм видов *Bcc*, в России установлена их полирезистентность к 4 АБП — амикацину, гентамицину, тобрамицину и имипенему [1]. АБП, к которым бактерии *Bcc* остаются сейчас, по крайней мере в некоторой степени, чувствительны, включают полусинтетические пенициллины (тикарциллин), карбапенемы (меропенем), цефалоспорины (цефтазидим), некоторые хинолоны (ципрофлоксацин) и сульфаметоксазол + триметоприм [42]. В настоящее время Европейским комитетом по тестированию на чувствительность к противомикробным препаратам (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* — EUCAST) не рекомендуется определение чувствительности бактерий *Bcc* для выбора противомикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных представителями микроорганизмов этой группы, а в случае необходимости определения чувствительности *Bcc* следует использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами Института клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute* — CLSI)².

У *Bcc* существует несколько механизмов врожденной и приобретенной резистентности: продукция энзимов, инактивирующих антибактериальные средства, снижение проницаемости клеточной стенки, внутриклеточный механизм выталкивания (*efflux pump*) и образование биопленки [43, 44]. Свой вклад в резистентность к АБП вносит и ген интегразы, который является частью интегрона, — потенциального мобильного генетического элемента, способного к интегрированию и экспрессии генов резистентности к АБП [45]. Определенную роль в формировании резистентности играет также селективное давление, которое создает длительная многокомпонентная антибактериальная терапия (АБТ) у пациентов с МВ. Так, в некоторых работах описано выделение видов, устойчивых к большому числу АБП, в ответ на агрессивную АБТ и при обострениях инфекционного процесса в легких [46].

Течение заболевания у пациентов, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*

Несмотря на общее мнение сообщества врачей о неблагоприятном влиянии инфицирования *Bcc* на течение МВ и его прогноз, публикации по этому поводу остаются противоречивыми. Так, по мнению С.Ю.Семыкина и соавт., *Bcc* — оппортунистическая инфекция, которая ведет себя «миролюбиво» у подавляющего большинства наблюдаемых больных. А для развития «сепация-синдрома» требуется ряд предрасполагающих факторов, таких как сахарный диабет, цирроз печени, одновременное инфицирование ДП *Bcc* и *P. aeruginosa*, а также применение аминогликозидов и колистина [47]. С другой стороны, в работе специалистов московского центра МВ взрослых медиана выживаемости с момента инфицирования *Bcc* достоверно ниже, чем с момента инфицирования

другой грамотрицательной флорой, а доля пациентов, переживших 15-летнее инфицирование в группе «не *Bcc*» в 10 раз выше, чем в группе «*Bcc*» ($p < 0,001$) [48].

Возможно, такие результаты связаны с тем, что в первой работе проводился поперечный анализ данных детей, а во втором случае — исследование выживаемости у взрослых пациентов, инфицированных *Bcc*, более длительно. По результатам более ранних работ специалистов московского центра МВ взрослых также продемонстрировано, что продолжительность жизни у больных *Bcc* примерно на 10 лет меньше, чем у инфицированных другой грамотрицательной флорой [49].

Разные данные также приводятся в зарубежных публикациях. По данным одних работ установлено снижение медианы выживаемости на фоне инфицирования *Bcc* [50], по данным других — отсутствием ухудшения клинических исходов заболевания при *Bcc* по сравнению с больными без *Bcc*, за исключением пациентов, инфицированных эпидемическим видом *B. cenocepacia* ET-12 (электрофоретический вид 12-го типа подгруппы IIIA *B. cenocepacia*): в этой группе больных отмечалась достоверно большая частота легочных обострений и повышенный риск смерти или трансплантации легких [51, 52].

Таким образом, инфицирование видом *B. cenocepacia* ET-12 как представителем госпитальной инфекции влечет за собой тяжелое течение с частыми обострениями и высокой смертностью, в то время как инфицирование менее эпидемическими видами *Bcc* определяет лучший прогноз для пациентов с МВ, что и продемонстрировано полученными результатами.

«Сепация-синдром» у больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*

Примерно у 20 % инфицированных *Bcc* больных течение заболевания может осложняться развитием жизнеугрожающего «сепация-синдрома» [53]. Чаще всего «сепация-синдром» развивается у пациентов, инфицированных видами *B. cenocepacia*, на 2-м месте — *B. multivorans*, однако описаны также случаи «сепация-синдрома» на фоне инфицирования другими видами *Bcc* [54]. «Сепация-синдром» может развиваться как сразу после инфицирования *Bcc*, так и после длительного периода инфицирования [55].

В недавно опубликованном обзоре 18 случаев «сепация-синдрома» показано, что среднее время от момента заражения *Bcc* до развития «сепация-синдрома» составляет 5 лет (диапазон — 1–26 лет) [56]. По данным этой же работы оценивались генотип больных, количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка, посевы крови на фоне «сепация-синдрома», терапия «сепация-синдрома» и его исходы. У пациентов с «сепация-синдромом» чаще встречался тяжелый генотип, у всех больных был лейкоцитоз со сдвигом влево и повышение уровня С-реактивного белка в крови, бактериемия; все пациенты получали АБТ

² Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». 2021. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> [Дата обращения: 03.12.24].

внутривенно (включая сульфаметоксазол + триметоприм), в 7 случаях назначались иммунодепрессанты (глюкокортикостероиды, такролимус и циклоспорин). При этом предполагалось положительное влияние ингаляционной АБТ на исход «сепатия-синдрома», т. к. все больные, получающие комбинацию ингаляционных и внутривенных АБП, выжили. При анализе исходов «сепатия-синдрома» летальность составила 50 %.

Лечение больных, инфицированных *Burkholderia cenocepacia* complex

В отличие от других микроорганизмов (например, *P. aeruginosa*) для *Bcc* не разработано эффективных схем эрадикации и лечения. Учитывая наработанный опыт, в каждом центре МВ придерживаются своих алгоритмов терапии [57]. Описаны успешные случаи эрадикации *Bcc* как на фоне терапии, так и случаи спонтанной эрадикации без проведения лечения [58]. Однако на фоне скромных результатов эрадикации *Bcc* на первый план выходят вопросы целесообразности использования для этого потенциально токсичной и дорогостоящей терапии.

В целом можно выделить следующие общие подходы к лечению:

- при первичном инфицировании *Bcc* необходима незамедлительная АБТ вследствие высокой вирулентности возбудителя;
- более эффективна комбинация трех препаратов курсом от ≥ 3 нед., а также комбинация внутривенного и ингаляционного и / или перорального путей введения АБП;
- наибольшая эффективность *in vitro* и в клинических исследованиях сохраняется при терапии цефтазидимом, комбинациями цефтазидим + авибактам, пиперацillin + тазобактам, меропенем, имипенем, сульфаметоксазол + триметоприм, доксициклин и тетрациклины;
- несмотря на природную резистентность к аминогликозидам, есть данные об эффективности применения тобрамицина;
- показана эффективность применения трехкомпонентной схемы внутривенного введения комбинации меропенем + тобрамицин / амикацин / миноциклин + цефтазидим в течение ≥ 2 нед.;
- описана эффективность длительной (от 3 до 12 нед.) пероральной терапии комбинацией сульфаметоксазол + триметоприм и / или доксициклин и / или хлорамфеникол. Комбинация сульфаметоксазол + триметоприм также рекомендуется при хронической инфекции *Bcc* и для оптимизации исходов «сепатия-синдрома»;
- рекомендовано ингаляционное применение цефтазидима и меропенема, предназначенных для внутривенного использования, тобрамицина и тиамфеникола глицината ацетилцистеина ингаляционно;
- в ряде случаев при крайне тяжелом течении инфекционного процесса допустимо сочетание

2 β -лактамных АБП (внутривенно + внутривенно и внутривенно + ингаляционно) и применение сверхвысоких доз АБП. Имеется положительный опыт применения 2 β -лактамных АБП, включая 2 карбапенема³ [59].

Обнадёживающие вначале сообщения о применении ингаляционного азтреонама не показали своей эффективности [60], как и применение амилорида в сочетании с тобрамицином в ингаляциях с целью эрадикации *Bcc* [61]. Тем не менее в настоящее время появилось много публикаций по изучению активности новых комбинаций ингибиторов β -лактамаз с цефалоспоридами и карбапенемами у больных с *Bcc*. Так, показана предварительная чувствительность *Bcc* к комбинациям цефтазидим + авибактам, пиперацillin + авибактам / пиперацillin + тазобактам у 99 % изолятов [62], имипенем / релбактам — у 71,4 % изолятов [63] и цефепим / таниборбактам — у 59 % изолятов [64].

Не прекращается поиск новых методов лечения пациентов с *Bcc*. Так, исследуются препараты, воздействующие на биопленку *Bcc*. *D. Skurnik et al.* оценивался бактериальный поверхностный полисахарид поли- β -(1-6)-н-ацетил-глюкозамин (*PNAG*), участвующий в образовании биопленки у некоторых возбудителей инфекции в легких, в т. ч. *Bcc*. Создание антител к *PNAG* может позволить побороть панрезистентность *Bcc* [65]. Продолжаются исследования по применению фаготерапии в борьбе с *Bcc* при МВ. Показано, что при одновременном назначении фаготерапии и АБТ повышается эффективность обоих компонентов, одновременно уменьшая токсичность АБП [66]. Для *Bcc* подтверждено явление синергизма фаг-АБП в отношении комбинации меропенем, тетрациклина и цiproфлоксацина с 2 *Bcc*-фагами. На фоне данной терапии у пациентов отмечалось значительное снижение бактериальной плотности *Bcc* в мокроте [67]. В литературе описан случай применения *Bcc*-фага в сочетании с медикаментозной схемой у больного с МВ и рецидивирующей пневмонией, инфицированного *B. dolosa*. За 5 мес. до развития пневмонии пациенту была проведена двусторонняя трансплантация легких. Терапия дала в первое время положительный результат: отмечалось быстрое снижение лихорадки, лейкоцитоза и степени обсемененности *B. dolosa* в бронхоальвеолярном лаваже. Однако несмотря на это, через 4 мес. больной скончался на фоне прогрессирующей почечной и печеночной недостаточности [68].

Последнее десятилетие ознаменовалось прорывом в лечении МВ за счет появления патогенетического лечения — *CFTR*-модуляторов: корректоров и потенциаторов [69]. Появляются публикации, в которых отмечаются положительные результаты терапии наиболее эффективным на сегодняшний день модулятором ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор при инфекции в легких у пациентов с МВ [70]. Так, *D. P. Nichols et al.* отмечено снижение степени обсемененности традиционными возбудителями при МВ, в т. ч. *Bcc* в мокроте больных после 6 мес. терапии

³ Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 [Дата обращения: 14.10.24].

препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта). При этом у большинства пациентов высева патогенных микроорганизмов продолжался, а в случае отрицательного высева возбудитель все равно определялся при помощи молекулярно-генетических методов диагностики [71]. J.K.Bower *et al.* на выборке из 16 116 пациентов регистра США проанализирована динамика массива данных на фоне 2-летнего приема 3-компонентной таргетной терапии, при этом продемонстрировано снижение частоты инфицирования всеми патогенными микроорганизмами, включая *Bcc*, с 3,5 % — до начала терапии и до 2,0 % и 1,7 % — через 1 и 2 года терапии соответственно [72].

Также описан положительный опыт лечения «сепация-синдрома» у 38-летнего мужчины с МВ, инфицированного видом *B. cenocepacia ET12* в течение 26 лет. Агрессивное лечение комбинацией из 4 АБП, глюкокортикостероидов *per os* и циклоспорина привело к разрешению у него «сепация-синдрома». Подчеркивая возможную роль в лечении циклоспорином, у пациента предполагается необычная индивидуальная резистентность к *Bcc*, поскольку он является носителем инфекции в течение длительного периода [73].

Возможности эрадикации *Burkholderia ceracia complex*

Несмотря на очевидные препятствия в лечении *Bcc*, в клинической практике описаны отдельные случаи успешной эрадикации некоторых изолятов *Bcc* с применением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции [58, 74]. Также сообщается, что для *Bcc* нет общепринятого мнения относительно количества отрицательных посевов / временного интервала с момента последнего положительного выделения *Bcc* для того, чтобы говорить о ее эрадикации. В связи с этим следует быть осторожными в оценках эрадикации, т. к. у некоторых больных отмечались положительные высевы *Bcc* после ≥ 3 отрицательных через 12–24 мес. после первичного высева *Bcc* [75]. В литературе приведены отдельные случаи успешной эрадикации *Bcc*. Так, N.Radhakrishna *et al.* описан случай эрадикации *B. pseudomallei* у 29-летнего мужчины через 1 год лечения различными схемами АБТ и последующее отсутствие высева *Bcc* на данный момент уже в течение 8 лет [76].

Трансплантация легких у больных, инфицированных *Burkholderia ceracia complex*

Учитывая более высокую смертность больных с МВ и *Bcc* после трансплантации легких по сравнению с пациентами, инфицированными другой флорой, а также развитие у некоторых из них в ранний посттрансплантационный период сепсиса, для многих центров МВ инфицирование больных *Bcc* является противопоказанием для такой операции, особенно в случае инфицирования видом *B. cenocepacia* [77]. Так, в работе из Торонто, где были проанализированы результаты трансплантации легких у больных МВ (1988–2012) продемонстрировано, что медиана

выживаемости после операции у пациентов с *Bcc* составляет 3,3 года, в то время как у пациентов без *Bcc* — 12,36 года [78]. Также продемонстрирована лучшая выживаемость после трансплантации легких у пациентов, инфицированных *Bcc*, отличной от вида *B. cenocepacia*, что внушает некоторый оптимизм и исключает инфицирование *Bcc* из перечня абсолютных противопоказаний к трансплантации легких для этой категории больных [79]. С.В.Готье и соавт. приводится положительный опыт трансплантации легких больному МВ, инфицированному *Bcc*, с применением агрессивной профилактической антимикробной терапии в сочетании с превентивной гипербарической оксигенацией в раннем послеоперационном периоде [80]. Тем не менее наличие инфицирования *Bcc* делает исходы легочной трансплантации у пациентов с МВ довольно непредсказуемыми [81].

Заключение

Таким образом, при инфицировании ДП микроорганизмами *Bcc* продолжительность жизни больных с МВ значительно лимитирована и является независимым фактором преждевременной смерти. Данная проблема остается актуальной для пациентов с МВ, особенно в России, где распространенность *Bcc* остается высокой.

Самыми частыми видами *Bcc*, колонизирующими ДП больных МВ, являются *B. cenocepacia* и *B. multivorans*. При этом инфицирование госпитальными видами *Bcc* связано с тяжелым течением, частыми обострениями и низкой выживаемостью, а трудность выделения *B. multivorans* из источников окружающей среды, откуда происходит новое инфицирование *Bcc* в мире, вызывает опасение. Роль инфицирования пациентов «дикими» видами *Bcc* не определена, требуется дальнейшее изучение. Для эрадикации и лечения больных с *Bcc* нет доказательных и эффективных схем терапии; хроническое инфицирование *Bcc* в некоторых случаях может осложняться развитием фатального «сепация-синдрома». Легочная трансплантация у пациентов, инфицированных *Bcc*, проходит с многочисленными осложнениями, при этом требуются длительная АБТ и реабилитация в посттрансплантационном периоде. В связи с этим на 1-е место выходят вопросы профилактики возможного инфицирования больных как в быту, так и во время госпитализации, а также вопросы перекрестного инфицирования. Однако современная патогенетическая терапия дает надежду на оптимистический сценарий и у этой категории пациентов с МВ.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukovistsidoz-izdanie-2-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html> [Дата обращения: 16.02.25].
2. Шерман В.Д., Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 12–19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19.

3. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf [Дата обращения: 27.11.24].
4. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
5. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> [Дата обращения: 16.02.25].
6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.12.001.
7. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 17–23. Доступно на: DOI: 10.15690/vsp.v12i1.554.
8. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 87 (1): 15–20. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Дата обращения: 27.11.24].
9. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J*. 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
10. Burkholder W.H. Bacteria as plant pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 1948; 2: 389–412. DOI: 10.1146/annurev.mi.02.100148.002133.
11. Lynch K.H., Stothard P., Dennis J.J. Genomic analysis and relatedness of P2-like phages of the Burkholderia cepacia complex. *BMC Genomics*. 2010; 11: 599. DOI: 10.1186/1471-2164-11-599.
12. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burkholderia cepacia у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 89 (4): 93–98. Доступно на <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Дата обращения: 29.09.24].
13. Laraya-Cuasay L.R., Lipstein M., Huang N. Pseudomonas cepacia in the respiratory flora of patients with cystic fibrosis (CF). *Pediatr. Res.* 1977; 11: 502. DOI: 10.1203/00006450-197704000-00792.
14. Rosenstein B.J., Hall D.E. Pneumonia and septicemia due to Pseudomonas cepacia in a patient with cystic fibrosis. *Johns Hopkins Med. J.* 1980; 147 (5): 188–189. Available at: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/pneumonia-and-septicemia-due-to-pseudomonas-cepacia-in-a-patient--3> [Accessed: November 28, 2024].
15. Isles A., Macluskay I., Corey M. et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J. Pediatr.* 1984; 104 (2): 206–210. DOI: 10.1016/S0022-3476(84)80993-2.
16. Govan J.R., Brown P.H., Maddison J. et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. *Lancet*. 1993; 342 (8862): 15–19. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91881-1.
17. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
18. The UK Cystic Fibrosis Trust. The Burkholderia cepacia complex. Suggestions for prevention and infection control. 2nd Edn. 2004. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Burkholderia%20cepacia.pdf> [Accessed: November 30, 2024].
19. Zolin A., Bakkeheim E., Van Rens J. et al. ECFSPR 2022 annual data report. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf [Accessed: October 1, 2024].
20. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2024. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: November 30, 2024].
21. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: Медпрактика-М; 2015. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015%20final.pdf [Дата обращения: 22.12.24].
22. De Soya A., Ellis C.D., Khan C.M. et al. Burkholderia cenocepacia lipopolysaccharide, lipid A, and proinflammatory activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (1): 70–77. DOI: 10.1164/rcm.200304-592OC.
23. Mahenthalingam E., Urban T.A., Goldberg I.B. The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3 (2): 144–156. DOI: 10.1038/nrmicro1085.
24. Sajjan U., Wu Y., Kent G., Forstner J. Preferential adherence of cable-piliated Burkholderia cepacia to respiratory epithelia of CF knockout mice and human cystic fibrosis lung explants. *J. Med. Microbiol.* 2000; 49 (10): 875–885. DOI: 10.1099/0022-1317-49-10-875.
25. Ferreira A.S., Silva I.N., Oliveira V.H. et al. Insights into the role of extracellular polysaccharides in Burkholderia adaptation to different environments. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 16. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00016.
26. Чернуха М.Ю., Данилина Г.А., Алексеева Г.В. и др. Роль регуляторной системы «Quorum sensing» в образовании биопленок бактериями Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 86 (4): 39–43. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13295> [Дата обращения: 30.10.24].
27. Tavares M., Kozak M., Balola A., Sá-Correia I. Burkholderia cepacia complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33 (3): e00139-19. DOI: 10.1128/CMR.00139-19.
28. Jin Y., Zhou J., Zhou J. et al. Genome-based classification of Burkholderia cepacia complex provides new insight into its taxonomic status. *Biol. Direct.* 2020; 15 (1): 6. DOI: 10.1186/s13062-020-0258-5.
29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pozzo M. et al. Achromobacter xylooxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980. DOI: 10.1007/s10096-011-1182-5.
30. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И. и др. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (11): 53–57. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspress-diagnostika-mikroorganizmov-porazhayuschih-dyhatelnye-puti-bolnyh-mukovistsidozom> [Дата обращения: 03.10.24].
31. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 70–79. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-70-79.
32. Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями Burkholderia cepacia complex, бактериями рода Achromobacter, Pseudomonas aeruginosa и метициллинрезистентным Staphylococcus aureus, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23.
33. Drevinek P., Baldwin A., Dowson C.G., Mahenthalingam E. Diversity of the parB and repA genes of the Burkholderia cepacia complex and their utility for rapid identification of Burkholderia cenocepacia. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 44. DOI: 10.1186/1471-2180-8-44.
34. Zlosnik J.E., Zhou G., Brant R. et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 70–78. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-395OC.
35. Geake J.B., Reid D.W., Currie B.J. et al. An international multicentre evaluation and description of Burkholderia pseudomallei infection in cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 116. DOI: 10.1186/s12890-015-0109-9.
36. Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С. и др. Основные тенденции в изменении разнообразия буркхолдерий, инфицирующих российских больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 80–88. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-80-88.
37. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; (2): 22–30. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-genotipov-shtamov-burkholderia-cepacia-complex-vydelennyh-ot-bolnyh-v-statsionarah-rossiyskoy-federatsii> [Дата обращения: 03.10.24].

38. Mahenthiralingam E., Vandamme P., Campbell M.E. et al. Infection with Burkholderia cepacia complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace Burkholderia multivorans. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (9): 1469–1475. DOI: 10.1086/322684.
39. McClean S., Callaghan M. Burkholderia cepacia complex: epithelial cell-pathogen confrontation and potential for therapeutic intervention. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58 (1): 1–12. DOI: 10.1099/jmm.0.47788-0.
40. Høiby N. Cystic fibrosis and endobronchial pseudomonas infection. *Curr. Opin. Pediatr.* 1993; 5 (3): 247–254. DOI: 10.1097/00008480-199306000-00002.
41. Zhou J., Chen Y., Tabibi S. et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Burkholderia cepacia complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 1085–1088. DOI: 10.1128/AAC.00954-06.
42. Speert D.P. Advances in Burkholderia cepacia complex. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3 (3): 230–235. DOI: 10.1016/S1526-0542(02)00185-9.
43. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and road to drug resistance. *Cell Host Microbe.* 2013; 13 (6): 632–642. DOI: 10.1016/j.chom.2013.05.009.
44. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2014; 93 (4): 24–31. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4016> [Дата обращения: 06.10.24].
45. Labbate M., Case R.J., Stokes H.W. The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. *Methods Mol. Biol.* 2009; 532: 103–125. DOI: 10.1007/978-1-60327-853-9_6.
46. Coutinho C.P., de Carvalho C.C., Maderia A. et al. Burkholderia cepacia phenotypic clonal variation during a 3,5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Infect. Immun.* 2011; 79 (7): 2950–2960. DOI: 10.1128/IAI.01366-10.
47. Семейкин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Burkholderia cepacia — новая угроза для больных муковисцидозом. *Детская больница.* 2013; (2): 52–55. Доступно на: <https://rdkb.ru/files/file2029.pdf> [Дата обращения: 14.11.24].
48. Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. и др. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами Burkholderia cepacia complex. *Практическая пульмонология.* 2018; (1): 60–64. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_60.pdf [Дата обращения: 29.09.24].
49. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология.* 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86.
50. Navarro J., Rainisio M., Harms H.K. et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 298–305. DOI: 10.1183/09031936.01.00068901.
51. Blanchard A.C., Tang L., Tadros M. et al. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2020; 75 (1): 88–90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214098.
52. Somayaji R., Yau Y., Tullis E. et al. Clinical outcomes associated with Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1542–1548. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-204OC.
53. Ledson M.J., Gallagher M.J., Corkill J.E. et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with Burkholderia cepacia. *Thorax.* 1998; 53 (5): 432–436. DOI: 10.1136/thx.53.5.432.
54. Lipuma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
55. Blackburn L., Brownlee K., Conway S.P., Denton M. “Cepacia syndrome” with Burkholderia multivorans, 9 years after initial colonization. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 133–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.007.
56. Daccò V., Alicandro G., Consales A. et al. Cepacia syndrome in cystic fibrosis: a systematic review of the literature and possible new perspectives in treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1337–1343. DOI: 10.1002/ppul.26359.
57. Regan K.H., Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
58. Horsley A., Webb K., Bright-Thomas R. et al. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00018.
59. Folescu T.W., da Costa C.H., Cohen R.W. et al. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 158. DOI: 10.1186/s12890-015-0148-2.
60. Frost F., Shaw M., Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 12 (12): CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3.
61. Uluer A.Z., Waltz D.A., Kalish L.A. et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.006.
62. Zeiser E.T., Becka S.A., Wilson B.M. et al. “Switching Partners”: piperacillin-avibactam is a highly potent combination against multi-drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli cystic fibrosis isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (8): e00181-19. DOI: 10.1128/JCM.00181-19.
63. Becka S.A., Zeiser E.T., LiPuma J.J., Papp-Wallace K.M. Activity of imipenem-relebactam against multidrug- and extensively drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (11): e0133221. DOI: 10.1128/AAC.01332-21.
64. Mojica M.F., Zeiser E.T., Becka S.A. et al. Examining the activity of cefepime-taniborbactam against Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli isolated from cystic fibrosis patients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023; 67 (11): e0049823. DOI: 10.1128/aac.00498-23.
65. Skurnik D., Davis M.R. Jr, Benedetti D. et al. Targeting pan-resistant bacteria with antibodies to a broadly conserved surface polysaccharide expressed during infection. *J. Infect. Dis.* 2012; 205 (11): 1709–1718. DOI: 10.1093/infdis/jis254.
66. Lauman P., Dennis J.J. Advances in phage therapy: targeting the Burkholderia cepacia. *Viruses.* 2021; 13 (7): 1331. DOI: 10.3390/v13071331.
67. Kamal F., Dennis J.J. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81 (3): 1132–1138. DOI: 10.1128/AEM.02850-14.
68. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C.E. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (9): 2631–2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
69. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
70. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082-2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
71. Nichols D.P., Morgan S.J., Skalland M. et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (10): e167957. DOI: 10.1172/JCI167957.
72. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730–737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
73. Gilchrist F.J., Webb A.K., Bright-Thomas R.J., Jones A.M. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 458–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.002.
74. Etherington C., Peckham D.G., Conway S.P., Denton M. Burkholderia cepacia complex infection in adults with cystic fibrosis — is early eradication possible? *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (4): 220–221. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00096-1.
75. Tewkesbury D.H., Pollard L.R., Green H.D. et al. When is Burkholderia cepacia complex truly eradicated in adults with cystic fibrosis? A 20-year follow up study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 87–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.09.016.

76. Radhakrishna N., Morton J. Burkholderia pseudomallei in cystic fibrosis and treatment complications. *Respirol. Case Rep.* 2015; 3 (1): 1–2. DOI: 10.1002/rcr2.86.
 77. Murray S., Charbeneau J., Marshall B.C., LiPuma J.J. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 363–371. DOI: 10.1164/rccm.200712-1834OC.
 78. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
 79. Aris R.M., Routh J.C., LiPuma J.J. et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis patients after lung transplantation: survival linked to genomovar type. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (11): 2102–2106. DOI: 10.1164/ajrccm.164.11.2107022.
 80. Готье С.В., Головинский С.В., Попцов В.Н. и др. Трансплантация легких при муковисцидозе с хроническим инфицированием дыхательных путей Burkholderia cepacia (первое наблюдение в Российской Федерации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (2): 110–116. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-110-116.
 81. De Soya A., Meachery G., Hester K.L. et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (12): 1395–1404. DOI: 10.1016/j.healun.2010.06.007.
- Поступила: 24.12.24**
Принята к печати: 19.02.25
- ## References
1. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2021 Available at: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukovistsidoz-izdanie-2-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html> [Accessed: February 16, 2025] (in Russian).
 2. Sherman V.D., Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17 (3): 12–19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19 (in Russian).
 3. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
 4. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
 5. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> [Accessed: February 16, 2025] (in Russian).
 6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.12.001.
 7. Krasovskiy S.A., Niconova V.S., Kashirskaya N.Yu. et al. [Clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of Moscow and Moscow region patients with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12 (1): 17–23. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.554 (in Russian).
 8. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 87 (1): 15–20. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
 9. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
 10. Burkholder W.H. Bacteria as plant pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 1948; 2: 389–412. DOI: 10.1146/annurev.mi.02.100148.002133.
 11. Lynch K.H., Stothard P., Dennis J.J. Genomic analysis and relatedness of P2-like phages of the Burkholderia cepacia complex. *BMC Genomics.* 2010; 11: 599. DOI: 10.1186/1471-2164-11-599.
 12. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. [Persistence of Burkholderia cepacia in patients with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; 89 (4): 93–98. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Accessed: September 29, 2024] (in Russian).
 13. Laraya-Cuasay L.R., Lipstein M., Huang N. Pseudomonas cepacia in the respiratory flora of patients with cystic fibrosis (CF). *Pediatr. Res.* 1977; 11: 502. DOI: 10.1203/00006450-197704000-00792.
 14. Rosenstein B.J., Hall D.E. Pneumonia and septicemia due to Pseudomonas cepacia in a patient with cystic fibrosis. *Johns Hopkins Med. J.* 1980; 147 (5): 188–189. Available at: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/pneumonia-and-septicemia-due-to-pseudomonas-cepacia-in-a-patient--3> [Accessed: November 28, 2024].
 15. Isles A., Maclusky I., Corey M. et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J. Pediatr.* 1984; 104 (2): 206–210. DOI: 10.1016/s0022-3476(84)80993-2.
 16. Govan J.R., Brown P.H., Maddison J. et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 342 (8862): 15–19. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91881-1.
 17. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
 18. The UK Cystic Fibrosis Trust. The Burkholderia cepacia complex. Suggestions for prevention and infection control. 2nd Edn. 2004. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Burkholderia%20cepacia.pdf> [Accessed: November 30, 2024].
 19. Zolin A., Bakkeheim E., Van Rens J. et al. ECFSPR 2022 annual data report. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf [Accessed: October 1, 2024].
 20. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2024. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: November 30, 2024].
 21. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2013]. Moscow: Medpraktika-M; 2015. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015final.pdf [Accessed: December 22, 2024] (in Russian).
 22. De Soya A., Ellis C.D., Khan C.M. et al. Burkholderia cenocepacia lipopolysaccharide, lipid A, and proinflammatory activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (1): 70–77. DOI: 10.1164/rccm.200304-592OC.
 23. Mahenthiralingam E., Urban T.A., Goldberg I.B. The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3 (2): 144–156. DOI: 10.1038/nrmicro1085.
 24. Sajjan U., Wu Y., Kent G., Forstner J. Preferential adherence of cable-piliated Burkholderia cepacia to respiratory epithelia of CF knockout mice and human cystic fibrosis lung explants. *J. Med. Microbiol.* 2000; 49 (10): 875–885. DOI: 10.1099/0022-1317-49-10-875.
 25. Ferreira A.S., Silva I.N., Oliveira V.H. et al. Insights into the role of extracellular polysaccharides in Burkholderia adaptation to different environments. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 16. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00016.
 26. Chernukha M.Yu., Danilina G.A., Alekseeva G.V. et al. [The role of “quorum sensing” regulation system in biofilms formation of bacteria Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2009; 86 (4): 39–43. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13295> [Accessed: November 30, 2024] (in Russian).
 27. Tavares M., Kozak M., Balola A., Sá-Correia I. Burkholderia cepacia complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33 (3): e00139-19. DOI: 10.1128/CMR.00139-19.
 28. Jin Y., Zhou J., Zhou J. et al. Genome-based classification of Burkholderia cepacia complex provides new insight into its taxonomic status. *Biol. Direct.* 2020; 15 (1): 6. DOI: 10.1186/s13062-020-0258-5.
 29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M. et al. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980. DOI: 10.1007/s10096-011-1182-5.
 30. Voronina O.L., Kunda M.S., Aksanova E.I. et al. [The express diagnostic of microorganisms affecting respiratory tract of patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; (11): 53–57. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspress-diagnostika-mikroorganizmov-porazhayuschih-dyhatelnye-puti-bolnyh-mukovistsidozom> [Accessed: October 3, 2024] (in Russian).

31. Avetisyan I.R., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Application of modern methods in microbiological diagnosis of chronic infection of lungs in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 70–79. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-70-79 (in Russian).
32. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. et al. [Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by Burkholderia cepacia complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2020; 19 (10): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23 (in Russian).
33. Drevinek P., Baldwin A., Dowson C.G., Mahenthiralingam E. Diversity of the parB and repA genes of the Burkholderia cepacia complex and their utility for rapid identification of Burkholderia cenocepacia. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 44. DOI: 10.1186/1471-2180-8-44.
34. Zlosnik J.E., Zhou G., Brant R. et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 70–78. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-395OC.
35. Geake J.B., Reid D.W., Currie B.J. et al. An international multicentre evaluation and description of Burkholderia pseudomallei infection in cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 116. DOI: 10.1186/s12890-015-0109-9.
36. Voronina O.L., Ryzhova N.N., Kunda M.S. et al. [Major tendencies in burkholderia diversity changes, infecting Russian patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 80–88. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-80-88 (in Russian).
37. Voronina O.L., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Characterization of genotypes for Burkholderia cepacia complex strains isolated from patients in hospitals of Russian Federation]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2013; (2): 22–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-genotipov-shtammov-burkholderia-cepacia-complex-vydelennyh-ot-bolnyh-v-statsionarah-rossiyskoy-federatsii> [Accessed: October 3, 2024] (in Russian).
38. Mahenthiralingam E., Vandamme P., Campbell M.E. et al. Infection with Burkholderia cepacia complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace Burkholderia multivorans. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (9): 1469–1475. DOI: 10.1086/322684.
39. McClean S., Callaghan M. Burkholderia cepacia complex: epithelial cell-pathogen confrontation and potential for therapeutic intervention. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58 (1): 1–12. DOI: 10.1099/jmm.0.47788-0.
40. Høiby N. Cystic fibrosis and endobronchial pseudomonas infection. *Curr. Opin. Pediatr.* 1993; 5 (3): 247–254. DOI: 10.1097/00008480-199306000-00002.
41. Zhou J., Chen Y., Tabibi S. et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Burkholderia cepacia complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 1085–1088. DOI: 10.1128/AAC.00954-06.
42. Speert D.P. Advances in Burkholderia cepacia complex. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3 (3): 230–235. DOI: 10.1016/S1526-0542(02)00185-9.
43. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and road to drug resistance. *Cell Host Microbe*. 2013; 13 (6): 632–642. DOI: 10.1016/j.chom.2013.05.009.
44. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. [Phenotypic and genotypic characteristics of strains of the bacterium Burkholderia cepacia complex isolated from cystic fibrosis patients]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 24–31. Available at: <https://pediatricjournal.ru/archive?show=336§ion=4016> [Accessed: October 6, 2024] (in Russian).
45. Labbate M., Case R.J., Stokes H.W. The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. *Methods Mol. Biol.* 2009; 532: 103–125. DOI: 10.1007/978-1-60327-853-9_6.
46. Coutinho C.P., de Carvalho C.C., Maderia A. et al. Burkholderia cepacia phenotypic clonal variation during a 3,5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Infect. Immun.* 2011; 79 (7): 2950–2960. DOI: 10.1128/IAI.01366-10.
47. Semykin S.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V. et al. [Burkholderia cepacia – new threat for patients with cystic fibrosis]. *Detskaya bol'nitsa*. 2013; (2): 52–55. Available at: <https://rdkb.ru/files/file2029.pdf> [Accessed: November 14, 2024] (in Russian).
48. Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. et al. [Survival of adult cystic fibrosis patients with chronic respiratory tract infection caused by microorganisms Burkholderia cepacia complex]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 60–64. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2018_60.pdf [Accessed: September 29, 2024] (in Russian).
49. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. [Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86 (in Russian).
50. Navarro J., Rainisio M., Harms H.K. et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERF. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 298–305. DOI: 10.1183/09031936.01.00068901.
51. Blanchard A.C., Tang L., Tadros M. et al. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2020; 75 (1): 88–90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214098.
52. Somayaji R., Yau Y., Tullis E. et al. Clinical outcomes associated with Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1542–1548. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-204OC.
53. Ledson M.J., Gallagher M.J., Corkill J.E. et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with Burkholderia cepacia. *Thorax*. 1998; 53 (5): 432–436. DOI: 10.1136/thx.53.5.432.
54. Lipuma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
55. Blackburn L., Brownlee K., Conway S.P., Denton M. “Cepacia syndrome” with Burkholderia multivorans, 9 years after initial colonization. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 133–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.007.
56. Daccò V., Alicandro G., Consales A. et al. Cepacia syndrome in cystic fibrosis: a systematic review of the literature and possible new perspectives in treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1337–1343. DOI: 10.1002/ppul.26359.
57. Regan K.H., Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
58. Horsley A., Webb K., Bright-Thomas R. et al. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00018.
59. Folescu T.W., da Costa C.H., Cohen R.W. et al. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 158. DOI: 10.1186/s12890-015-0148-2.
60. Frost F., Shaw M., Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 12 (12): CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3.
61. Uluer A.Z., Waltz D.A., Kalish L.A. et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.006.
62. Zeiser E.T., Becka S.A., Wilson B.M. et al. “Switching Partners”: piperacillin-avibactam is a highly potent combination against multidrug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli cystic fibrosis isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (8): e00181-19. DOI: 10.1128/JCM.00181-19.
63. Becka S.A., Zeiser E.T., LiPuma J.J., Papp-Wallace K.M. Activity of imipenem-relebactam against multidrug- and extensively drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2021; 65 (11): e0133221. DOI: 10.1128/AAC.01332-21.
64. Mojica M.F., Zeiser E.T., Becka S.A. et al. Examining the activity of cefepime-taniborbactam against Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli isolated from cystic fibrosis patients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023; 67 (11): e0049823. DOI: 10.1128/aac.00498-23.
65. Skurnik D., Davis M.R. Jr, Benedetti D. et al. Targeting pan-resistant bacteria with antibodies to a broadly conserved surface polysaccharide expressed during infection. *J. Infect. Dis.* 2012; 205 (11): 1709–1718. DOI: 10.1093/infdis/jis254.
66. Lauman P., Dennis J.J. Advances in phage therapy: targeting the Burkholderia cepacia. *Viruses*. 2021; 13 (7): 1331. DOI: 10.3390/v13071331.

67. Kamal F., Dennis J.J. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81 (3): 1132–1138. DOI: 10.1128/AEM.02850-14.
68. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C.E. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (9): 2631–2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
69. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
70. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082-2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
71. Nichols D.P., Morgan S.J., Skalland M. et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (10): e167957. DOI: 10.1172/JCI167957.
72. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730–737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
73. Gilchrist F.J., Webb A.K., Bright-Thomas R.J., Jones A.M. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 458–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.002.
74. Etherington C., Peckham D.G., Conway S.P., Denton M. Burkholderia cepacia complex infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? *J. Cyst. Fibrosis.* 2003; 2 (4): 220–221. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00096-1.
75. Tewkesbury D.H., Pollard L.R., Green H.D. et al. When is Burkholderia cepacia complex truly eradicated in adults with cystic fibrosis? A 20-year follow up study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 87–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.09.016.
76. Radhakrishna N., Morton J. Burkholderia pseudomallei in cystic fibrosis and treatment complications. *Respirol. Case Rep.* 2015; 3 (1): 1–2. DOI: 10.1002/rcr2.86.
77. Murray S., Charbeneau J., Marshall B.C., LiPuma J.J. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 363–371. DOI: 10.1164/rccm.200712-1834OC.
78. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
79. Aris R.M., Routh J.C., LiPuma J.J. et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis patients after lung transplantation: survival linked to genomovar type. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (11): 2102–2106. DOI: 10.1164/ajrccm.164.11.2107022.
80. Gautier S.V., Golovinsky S.V., Poptsov V.N. et al. [Lung transplantation in cystic fibrosis patient with chronic airways infection of Burkholderia cepacia (the first case in Russian Federation)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18 (2): 110–116. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-110-116 (in Russian).
81. De Soya A., Meachery G., Hester K.L. et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (12): 1395–1404. DOI: 10.1016/j.healun.2010.06.007.

Received: December 24, 2024

Accepted for publication: February 19, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Афанасьева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-код: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

Maria V. Afanaseva, Researcher of Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-code: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher of Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@mail.ru (SPIN-code: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Участие авторов

Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. — концепция и дизайн исследования

Афанасьева М.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Афанасьева М.В., Красовский С.А. — редактирование текста, правки окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. — the concept and the design of study

Afanaseva M.V. — collecting and processing of the material, writing the article

Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A. — text editing, editing the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.