

Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе

Н.Ю. Каширская¹, Е.Л.Амелина², С.А.Красовский^{2,3}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru
Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamalina@mail.ru
Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Резюме

Известно, что тяжелое течение бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом (МВ) определяется инфицированием дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, который в настоящее время остается ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом. Показано, что адекватное и своевременное лечение первичного высева *P. aeruginosa* может препятствовать переходу инфекции в хроническую форму. Целью данной обзорной статьи явилась демонстрация современных схем антибактериальной терапии для ранней эрадикации первичного и повторного высева *P. aeruginosa*, а также факторов, влияющих на их эффективность. Показано, что при МВ ранняя эрадикация синегнойной инфекции при ее первичном высеве является необходимым и чрезвычайно важным мероприятием. Кроме организационной составляющей, которая должна включать раннее выявление и последующий микробиологический контроль *P. aeruginosa*, ведущая роль принадлежит медикаментозной агрессивной терапии. Установлено, что для эрадикации первичного высева *P. aeruginosa* препаратом первой линии является ингаляционный тобрамицин. **Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, синегнойная палочка, первичный высеv, эрадикация, тобрамицин.

Для цитирования: Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 81–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86

Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis

Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Elena L. Amelina², Stanislav A. Krasovskiy^{2,3}

- 1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 3 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru
Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamalina@mail.ru
Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Abstract

Severe pulmonary disease in patients with cystic fibrosis (CF) is defined by the airway *Pseudomonas aeruginosa* infection. *P. aeruginosa* has still being the leading pathogen which causes progressive respiratory disease and poor prognosis in CF. Adequate and timely treatment of the initial *Pseudomonas* acquisition could prevent transformation to the chronic infection. This review was aimed at describing the current antibacterial regimens for early eradication in cases of the initial and recurrent *P. aeruginosa* acquisition and at discussing factors affecting the treatment efficacy. The early eradication of *P. aeruginosa* is necessary and extremely important in CF patients. The aggressive pharmacological therapy together with early detection and subsequent microbiological control plays the leading role for the early eradication. The first-line therapy after the initial pathogen acquisition is inhaled tobramycin.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, initial *Pseudomonas* acquisition, eradication, tobramycin.

For citation: Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Krasovskiy S.A. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 81–86 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (англ. — *cystic fibrosis*), — наиболее часто встречающееся наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором без адекватного лечения резко сокращаются продолжительность и качество жизни пациентов. Заболевание является полиорганным, однако степень инвалидизации и смертность 90 % больных определяются именно тяжестью поражения бронхолегочной системы. Известно, что больные МВ в подавляющем большинстве случаев являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немуконидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex [1, 2]. В настоящее время ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом, остается *P. aeruginosa*.

Целью данного обзора является демонстрация необходимости ранней эрадикации синегнойной инфекции в лечении МВ. Представлены также современные схемы эрадикационной терапии и факторы, влияющие на их эффективность.

Клиническое преимущество ранней эрадикации *P. aeruginosa* и эффективность программы по пред-

отвращению хронизации данной инфекции убедительно доказаны в работах [3, 4]. По опыту нескольких европейских центров, где уже в 1990-х гг. проводилась агрессивная терапия первых высевок *P. aeruginosa*, показана возможность достоверной отсрочки развития хронической инфекции [5–7]. Оставленный без лечения первый высев *P. aeruginosa* переходит в хроническую легочную инфекцию, затем следуют снижение функциональных показателей легких, нутритивная недостаточность, учащение обострений бронхолегочного процесса и повышение смертности [4, 8].

Оптимальные сроки начала антибактериальной терапии пока не определены клиническими исследованиями. В целом эрадикационную терапию *P. aeruginosa* рекомендуется начинать, не дожидаясь клинических симптомов, не позднее 4 нед. после получения положительных результатов культурального посева [4].

Следует отметить, что, несмотря на несомненные свидетельства эффективности эрадикационной терапии против *P. aeruginosa*, достоверного преимущества ни одного из режимов не показано [9]. Выявлена микробиологическая эффективность нескольких протоколов [10–15], в основном представлявших со-

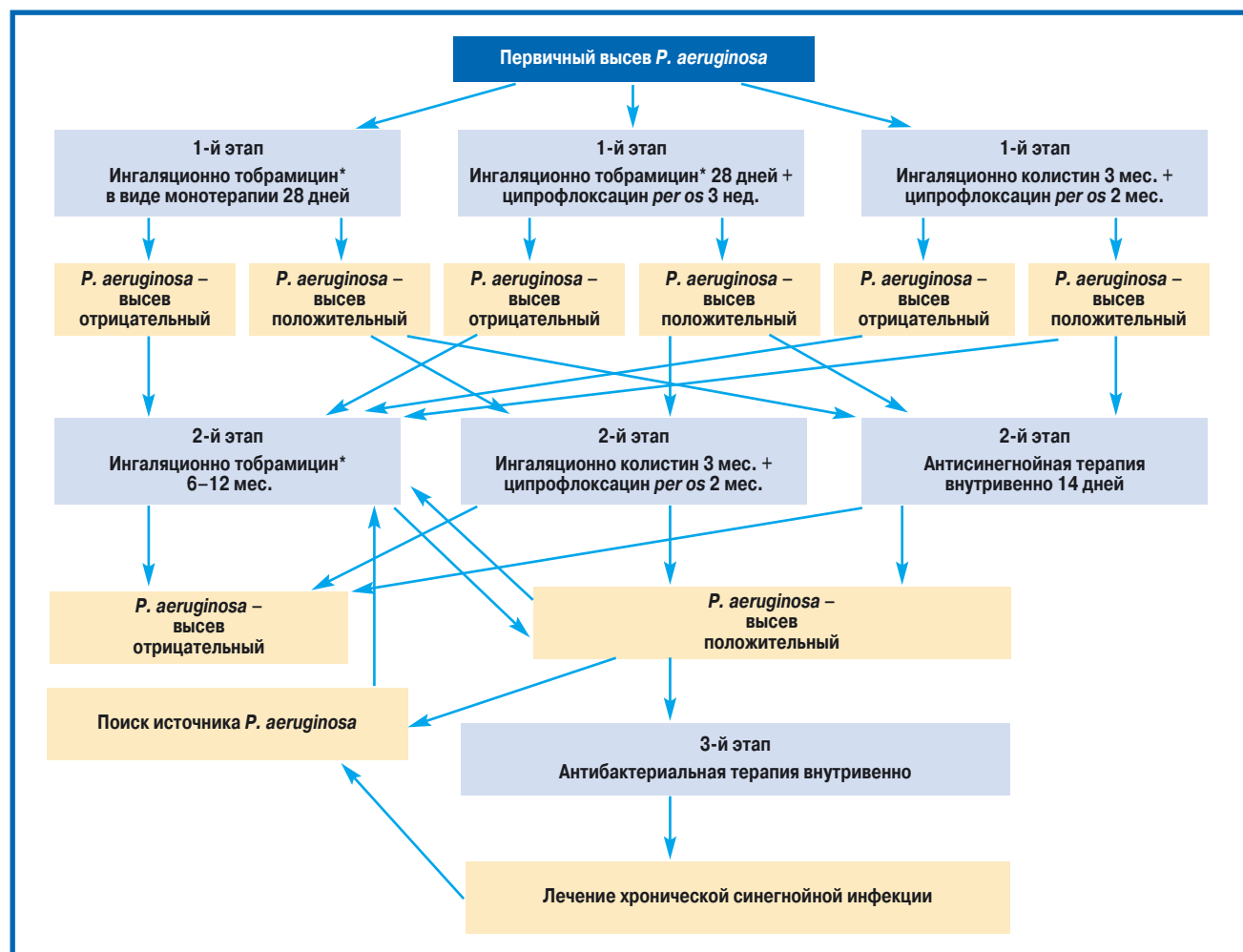


Рис. 1. Проект Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2014)

Примечание: * — в исключительных случаях возможна замена на гентамицин.

Figure 1. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria and Therapy, 2014

бой 28-дневные курсы ингаляционного тобрамицина и 3-месячные курсы ингаляций колистиметата в сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина [3, 16]. Ранее предложенные 3-недельные курсы колистиметата в сочетании с ципрофлоксацином оказались менее эффективными, чем 3-месячные [17]. При сравнительном анализе 3-месячных курсов колистиметата в сочетании с ципрофлоксацином показана сопоставимая эффективность 28-дневных курсов ингаляционного тобрамицина [3]. Подходы к терапии одинаковы у детей и взрослых [18].

В Российском национальном консенсусе изложены практически все схемы возможной терапии первичного высева *P. aeruginosa*, что дает врачу право собственного выбора той или иной схемы [19] (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее изученными являются режимы с применением ингаляционного тобрамицина, а не колистиметата.

В 2 крупных международных контролируемых исследованиях ELITE и EPIC, в которых изучалась похожая тактика эрадикации первого высева *P. aeruginosa* (применение ингаляционного тобрамицина 2 раза в день в течение 28 дней в сочетании с таблетированным ципрофлоксацином или без такового), показана сопоставимая возможность успешной эрадикации первого высева у 90 % пациентов с сохранением эффекта у 60 % больных через 6 мес. после окончания терапии [13, 14, 20–22]. В среднем повторный высев *P. aeruginosa* появлялся в мокроте через 2 года [13]. При продолжении курса ингаляционного тобрамицина до 56 дней [13] или при добавлении ципрофлоксацина в таблетированной форме улучшения результатов не последовало [14], т. е. можно считать, что для эффективной эрадикации первого высева *P. aeruginosa* достаточно 28-дневного курса ингаляций тобрамицина [3].

Один из вариантов терапии первого высева *P. aeruginosa* у больных МВ представлен на рис. 2.

На основании анализа имеющихся литературных источников о возможных эффективных режимах терапии первого высева *P. aeruginosa*, включая Российский консенсус по антибактериальной терапии при МВ, 28-дневный курс ингаляционного тобрамицина представляется наиболее простым (1 препарат, 4 нед. терапии) и экономически выгодным (см. рис. 2).

Следует добавить, что режимы терапии (пути введения антимикробных средств, сами препараты и их дозы) всегда определяются лечащим врачом, при этом должны учитываться возраст пациента, тяжесть течения заболевания конкретного больного, наличие или отсутствие обострения хронического бронхолегочного процесса в момент первого высева *P. aeruginosa* и возможность адекватно следовать рекомендациям врача.

Первичный высев

1. Ингаляционный тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней. Посев мокроты должен быть проведен через 7 дней после окончания терапии, в противном случае можно получить ложноотрицательный результат

культурального анализа. Через 1 нед. по результату микробиологического анализа мокроты врач принимает решение о дальнейшем лечении.

В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов — каждые 3 мес.

Повторный высев после 1-го курса ингаляционной терапии тобрамицином

2. Вновь назначается ингаляционный тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней. Через 7 дней после окончания терапии следует провести контроль мокроты. В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов — каждые 3 мес.

Повторный высев после 2-го курса ингаляционной терапии тобрамицином

3. Внутривенно тобрамицин плюс цефтазидим, курс 14 дней. После внутривенного курса — тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней. В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов — каждые 3 мес.

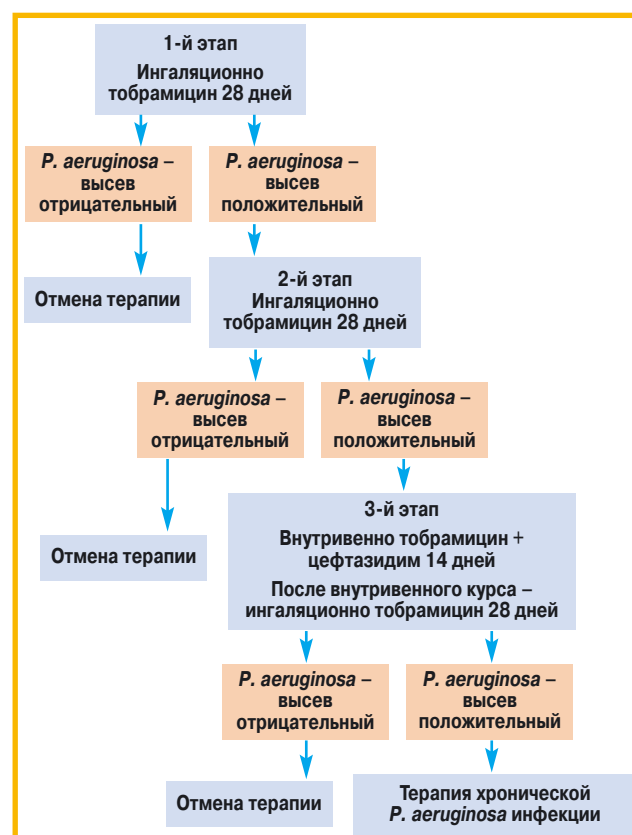


Рис. 2. Этапы одного из возможных вариантов терапии первого высева *P. aeruginosa* у больных муковисцидозом
Figure 2. A probable therapeutic regimen for the initial *Pseudomonas* acquisition in patients with cystic fibrosis

В случае повторного положительного посева, наиболее вероятно, следует думать о наступлении хронической фазы синегнойной инфекции.

Повторный посев *P. aeruginosa* после ≥ 1 года или отсутствия ее в мокроте после проведенной терапии следует рассматривать как новое первичное инфицирование. По результатам исследований во многих случаях отмечен другой генотип *P. aeruginosa* [10]. При повторных посевах тактика ведения аналогична указанной при первичном посеве (повторить схемы 1–3).

В случае нового посева, наиболее вероятно, следует думать о наступлении хронической фазы синегнойной инфекции.

Другие схемы

Вместо внутривенного курса 3-м этапом следует использовать другой ингаляционный антибактериальный препарат — азтреонам (ALPINE study — Azli).

В России часто используется схема с ингаляционным колистином и таблетированным ципрофлоксацином. В ближайшем будущем для первичной эрадикации возможно будет использовать ингаляционный левофлоксацин [23].

Факторы риска неудачи при эрадикации или повторного реинфицирования

В работе *S.Stanojevic* определены следующие основные факторы риска по отсутствию эрадикации или повторному реинфицированию: женский пол, сниженные показатели легочной функции, низкий нутритивный статус, старший возраст, наличие панкреатической недостаточности [24]. По данным *M.Cohen-Cymbarknoh et al.* поздняя диагностика МВ также является фактором риска неудачи при эрадикации *P. aeruginosa* и составляет 1,3 % для каждого отсроченного года при диагностике МВ, тогда как при каждом дополнительном анализе мокроты в течение 1 года вероятность успеха эрадикационной терапии увеличивается на 17 % [25].

Женский пол и низкий нутритивный статус — известные факторы риска худшего прогноза при МВ. Однако неизвестно, объясняется ли эта особенность сниженной способностью к эрадикации *P. aeruginosa*. Наличие панкреатической недостаточности, являющейся также фактором риска снижения эффекта терапии, обусловлено носительством более тяжелых мутаций (I–III классы), а большая склонность к развитию хронической синегнойной инфекции может определяться тяжелым генотипом. Наконец, эффективность ингаляционных препаратов может быть снижена при низких показателях функции легких — в этом случае нарушается их равномерное и достаточное распределение в дыхательных путях.

Будет ли системная антибактериальная терапия при первом посеве *P. aeruginosa* предпочтительнее для таких больных, пока не доказано. Очевидная клиническая значимость хронической синегнойной инфекции при МВ и не всегда успешная эрадикация первичного посева определяют поиск новых меди-

каментозных подходов в решении этих проблем. Так, в США в настоящее время проводится многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы OPTIMIZE, основная задача которого состоит в том, чтобы найти ответ на вопрос, приводит ли к лучшему результату усиление азитромицином ингаляционного тобрамицина при первичном посеве *P. aeruginosa*.

В Великобритании началось исследование TORPEDO, целью которого является использование внутривенного курса как 1-го этапа по сравнению с ингаляционным колистином и таблетированным ципрофлоксацином. Результаты этих исследований ожидаются в ближайшее время.

Заключение

Ранняя эрадикация первично посеянной синегнойной инфекции при МВ является необходимым и чрезвычайно важным мероприятием. Кроме организационной составляющей, которая должна включать раннее выявление и последующий микробиологический контроль *P. aeruginosa*, ведущая роль принадлежит агрессивной медикаментозной терапии. Ингаляционный тобрамицин — препарат первой линии для эрадикации первичного посева *P. aeruginosa*.

Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Acknowledgements

This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals. The author's opinion could differ from the official position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- 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*. 2009; 1: 15–20.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 28 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
- Flume P.A., VanDevanter D.R. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

5. Høiby N., Frederiksen B., Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 2): 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
7. Lee T.W. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6 (2): 99–107. DOI: 10.1177/1479972309104661.
8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
9. Langton-Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
10. Munck A., Bonacorsi S., Mariani-Kurkdjian P. et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 288–292. DOI: 10.1002/ppul.1121.
11. Frederiksen B., Koch C., Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–335.
12. Ratjen F., Comes G., Paul K. et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 13–16.
13. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
14. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. 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 (9): 847–856.
15. Valerius N.H., Koch C., Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–726.
16. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
17. Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N. et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 123 (5): 1495–1502.
18. Kenny S.L., Shaw T.D., Downey D.G. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2014; 1: e000021. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000021.
19. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект Национального консенсуса Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел Антимикробная терапия. *Педиатрия.* 2014; 93 (4): 107–124.
20. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
21. Rosenfeld M., Emerson J., McNamara S. et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 446–453. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.003.
22. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
23. Geller D.E., Flume P.A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (11): 1510–1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
24. Stanojevic S., Waters V., Mathew J.L. et al. Effectiveness of inhaled tobramycin in eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (2): 172–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.002.
25. Cohen-Cymberek M., Gilead N., Gartner S. et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 776–782. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.04.006.

Поступила 16.02.17

References

1. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. Microbial landscape of the lower airways in cystic fibrosis children of different age. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2009; 1: 15–20 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. Lower respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pul'monologiya.* 2016; 28 (4): 421–435 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
3. Flume P.A., VanDevanter D.R. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009.
4. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
5. Høiby N., Frederiksen B., Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 2): 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
7. Lee T.W. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6 (2): 99–107. DOI: 10.1177/1479972309104661.
8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
9. Langton-Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
10. Munck A., Bonacorsi S., Mariani-Kurkdjian P. et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 288–292. DOI: 10.1002/ppul.1121.

11. Frederiksen B., Koch C., Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–335.
12. Ratjen F., Comes G., Paul K. et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 13–16.
13. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
14. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. 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 (9): 847–856.
15. Valerius N.H., Koch C., Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–726.
16. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
17. Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N. et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 123 (5): 1495–1502.
18. Kenny S.L., Shaw T.D., Downey D.G. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2014; 1: e000021. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000021.
19. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria and Therapy. *Therapy. Antimicrobial Therapy. Pediatriya.* 2014; 93 (4): 107–124 (in Russian).
20. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
21. Rosenfeld M., Emerson J., McNamara S. et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 446–453. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.003.
22. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
23. Geller D.E., Flume P.A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (11): 1510–1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
24. Stanojevic S., Waters V., Mathew J.L. et al. Effectiveness of inhaled tobramycin in eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (2): 172–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.002.
25. Cohen-Cymberknoh M., Gilead N., Gartner S. et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 776–782. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.04.006.

Received February 16, 2017