

© КРАСОВСКИЙ С. А., АФАНАСЬЕВА М. В., АМЕЛИНА Е. Л., ЧЕРНЯК А. В., ШАГИНЯН И. А., ПОЛИКАРПОВА С. В., АВЕТИСЯН Л. Р., ЧЕРНУХА М. Ю., ЗОНЕНКО О. Г., БУТЮГИНА И. Н.

УДК 616.43/45-008.9-056.7-036-06:616.321/8-022.7

DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94

ИНФИЦИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА МИКРООРГАНИЗМАМИ *B. CEPACIA COMPLEX* КАК НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

С. А. Красовский^{1,2}, М. В. Афанасьева¹, Е. Л. Амелина¹, А. В. Черняк¹, И. А. Шагинян³, С. В. Поликарпова⁴, Л. Р. Аветисян³, М. Ю. Чернуха³, О. Г. Зоненко⁵, И. Н. Бутюгина⁶

¹Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва 115682, Российская Федерация

²Медико-генетический научный центр, Москва 115552, Российская Федерация

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва 123098, Российская Федерация

⁴Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва 111539, Российская Федерация

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва 117997, Российская Федерация

⁶Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева, Москва 105077, Российская Федерация

Цель исследования. Определить выживаемость больных муковисцидозом, дыхательные пути которых хронически инфицированы *Burkholderia cepacia complex* (BCC) по сравнению с больными муковисцидозом с другой хронической грамотрицательной инфекцией.

Материал и методы. Проанализированы данные взрослых пациентов муковисцидозом, наблюдающихся в НИИ Пульмонологии за 2003-2018 гг. Проведено ретроспективное продольное сравнительное исследование. Сформировано 2 группы пациентов: – группа «не BCC» (419 человек), в которую включены пациенты хронически инфицированные любой грамотрицательная флорой отличной от BCC, как в монокультуре так и в сочетании между собой или с *S. aureus* – группа «BCC» (138 человека): пациенты с хронической *Burkholderia cepacia complex* в монокультуре и/или с *S. aureus* и/или другой грамотрицательной флорой. Длительность инфицирования грамотрицательной флорой была определена основным исследуемым параметром в анализе выживаемости.

Результаты. В группе «BCC» умерло 48,6% больных, в группе «не-BCC» – 25,1%. Группа «BCC»: средняя продолжительность инфицирования среди живых составила 9,0 ± 2,9 лет, среди умерших до момента смерти – 6,6 ± 4,0 лет. Группа «не-BCC»: средняя продолжительность инфицирования среди живых составила 12,4 ± 6,6 лет, среди умерших до момента смерти – 11,6 ± 6,8 лет. Медиана выживаемости с момента инфицирования для группы «BCC» составила 11,2 (95% ДИ: 9,55-12,85) лет, для группы «не-BCC» – 23,8 (95% ДИ: 21,89-25,71) лет. LogRank Test: $\chi^2 = 84,1$, p

Заключение. Инфицирование респираторного тракта патогенами *Burkholderia cepacia complex* значительно уменьшает продолжительность жизни больных муковисцидозом по сравнению с хронической инфекцией другой грамотрицательной флорой. Таким образом, инфицирование *Burkholderia cepacia complex* можно отнести как неблагоприятный прогностический фактор для больных муковисцидозом.

Ключевые слова: пульмонология, муковисцидоз, *Burkholderia cepacia complex*, выживаемость.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Красовский СА, Афанасьева МВ, Амелина ЕЛ, Черняк АВ, Шагинян ИА, Поликарпова СВ, Аветисян ЛР, Чернуха МЮ, Зоненко ОГ, Бутюгина ИН. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *B. cepacia complex* как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):89-94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94

RESPIRATORY TRACT INFECTION BY MICRO-ORGANISMS *B. CEPACIA COMPLEX* AS UNFAVOURABLE PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

S. A. Krasovskiy^{1,2}, M. V. Afanasjeva¹, E. L. Amelina¹, A. V. Chernyak¹, I. A. Shaginyan³, S. V. Polikarpova⁴, L. R. Avetisyan³, M. Y. Chernukha³, O. G. Zonenko⁵, I. N. Butyugina⁶

¹Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow 115682, Russian Federation

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow 115552, Russian Federation

³N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow 123098, Russian Federation

⁴O. V. Filatov City Clinical Hospital N.15, Moscow 111539, Russian Federation

⁵Pirogov Russian National Medical Research Medical University, Moscow 117997, Russian Federation

⁶D. D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow 105077, Russian Federation

The aim of the research is to determine the survival rate of patients with cystic fibrosis whose airways are chronically infected with *Burkholderia cepacia complex* (BCC) compared to patients with cystic fibrosis having another chronic gram-negative infection.

Material and methods. The data of adult patients with cystic fibrosis observed in the Research Institute of Pulmonology during 2003-2018 has been analysed. Retrospective longitudinal comparative study was conducted. Two groups of patients were formed: – “non-BCC” group (419 people), which includes patients who are chronically infected by any gram-negative flora, but for BCC, both in monoculture and in combination with each other or with *S. aureus*. – BCC group (138 people): patients with chronic *Burkholderia cepacia complex* in monoculture and / or with *S. aureus* and / or other gram-negative flora. Duration of gram-negative flora infection was determined as the main study parameter of survival analysis.

Results. 48.6 % of patients from "BCC" group died, while in "non-BCC" group 25.1 % of patients died. Group "BCC": the average infection duration (ID) among the living patients was 9.0 ± 2.9 years, among those who died, before death it was 6.6 ± 4.0 years. Non-BCC group: average infection duration among the living patients was 12.4 ± 6.6 years, among those who died, before death it was 11.6 ± 6.8 years. Survival median for BCC group from the infection moment was 11.2 (95 % ID: 9.55–12.85) years, for non-BCC group it was 23.8 (95 % ID: 21.89–25, 71) years. LogRank Test: $\chi^2 = 84.1$, $p < 0.001$.

Conclusion. Respiratory tract infection with pathogens of *Burkholderia cepacia complex* significantly reduces life expectancy of patients with cystic fibrosis compared to chronic infection with other gram-negative flora. Thus, infection with *Burkholderia cepacia complex* can be considered as unfavourable prognostic factor for patients with cystic fibrosis.

Key words: pulmonology, cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia complex*, survival.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Krasovskiy SA, Afanasjeva MV, Amelina EL, Chernyak AV, Shaginyan IA, Polikarpova SV, Avetisyan LR, Chernukha MY, Zonenko OG, Butyugina IN. Respiratory tract infection by micro-organisms *B. cepacia complex* as unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):89-94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94

Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое частое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое значительно сокращает продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения [1].

Заболевание вызвано мутацией гена *CFTR* (трансмембранного регулятора муковисцидоза), что приводит к дисфункции хлорного канала, расположенного в апикальной части мембран экзокринных желез. В результате, формирование вязкого и обезвоженного секрета обуславливает череду патологических процессов в различных органах и системах. В частности, в легких - нарушение нормальной работы мукоцилиарного клиренса и задержку на слизистой респираторного тракта патогенных микроорганизмов.

МВ – полиорганное нозология, однако, в клинической картине доминирует патология бронхолегочной системы [1]. Длительный хронический гнойно-воспалительный процесс в респираторном тракте приводит к структурным изменениям легких, формируется дыхательная недостаточность, она и/или другие осложнения со стороны органов дыхания являются причиной летальных исходов у 90-95 % больных МВ [1].

Патогенная флора дыхательных путей больных МВ отличается достаточным разнообразием, наиболее часто встречаются следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.maltophilia*), *Achromobacter spp*, *Burkholderia cepacia complex* (BCC), нетуберкулезные микобактерии и плесневые грибы рода *Aspergillus* [1, 2].

Одним из наиболее опасных возбудителей для больных МВ являются бактерии комплекса *Burkholderia cepacia*. Данные микроорганизмы обладают природной устойчивостью к широкому спектру антимикробных препаратов и способностью быстро приобретать устойчивость к новым антибиотикам, затрудняющую проведение эрадикации и способствующую длительной персистенции возбудителя с быстрым переходом в хроническую форму, что затрудняет лечение [3].

BCC также имеет высокую способность к распространению среди пациентов с МВ следствием чего стало возникновение нескольких эпидемических вспышек среди больных МВ в Канаде, США и Великобритании [3, 4].

Рост инфицирования BCC в 80-90х годах XX века среди западно-европейских пациентов привело к созданию мер по разобщению пациентов друг от друга. Итогом чего стало снижение распространенности этой группы микроорганизмов среди больных МВ в Западных странах. Так, по данным Европейского регистра 2016 года, доля больных, инфицированных BCC в Великобритании, составила 3,62 %, в Германии 2,09 %, во Франции 0,98 %, в Израиле 1,49 %, в Бельгии 2,17 %. Россия же, в настоящий момент, относится к странам с относительно высокой распространенностью BCC, по данным Национального регистра с 2011 по 2015 годы частота выявления BCC варьировала от 6,3 до 7,9 %, а в 2016 году составила 6,0 % [5]. По данным регистра, в нашей стране отмечается достаточная возрастная асимметрия в распространенности BCC: у взрослых пациентов BCC встречается в три раза чаще, чем у детей: 12,3 % против 4,1 %, а максимальная частота инфицирования отмечена в возрастной группе 24-28 лет, где она составляет 20,5 %.

В противовес доминирующему мнению мировых специалистов о неблагоприятном влиянии инфицирования BCC на течение МВ [6-10] в работах некоторых отечественных авторов было сделано заключение о «миролюбивости» данной инфекции [11,12].

Высокая распространенность BCC среди больных МВ в России, преобладание у взрослых пациентов и противоречивость данных об ее влиянии на течение МВ определили цель нашей статьи: оценить выживаемость взрослых больных МВ, инфицированных BCC в сравнении с больными МВ с другой хронической граммотрицательной инфекцией респираторного тракта

Материал и методы

Проанализированы данные 704 взрослых пациентов МВ наблюдающихся в лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России с декабря 2003 года по декабрь 2018 года. Проведено ретроспективное продольное сравнительное исследование.

Критерии включения в исследование были следующими: подтвержденный диагноз МВ, установленный на основании клинической картины, положительной потовой пробы и/или обнаружения двух мутаций в гене МВ; хроническая грамотрицательная инфекции респираторного тракта согласно критериям Lee et al. 2003; возможность идентификации времени первичного высева грамотрицательной флоры для определения длительности инфицирования дыхательных путей.

Заведомо известные факторы, которые могли повлиять на результат исследования, составили критерии исключения: хроническая инфекция дыхательных путей *S. aureus* в монокультуре; микобактериоз легких; инфицирование респираторного тракта метициллин-резистентным золотистым стафилококком, как в монокультуре так и в микст-инфицировании; интермиттирующий высев грамотрицательной флоры; пациенты, применяющие патогенетическое лечение.

В случаях внелегочных причин смерти (кишечная непроходимость, печеночная недостаточность, травма, суицид) или проведения трансплантации легких, пациенту присваивался статус «жив», а продолжительность инфицирования оценивалась на момент смерти или проведения трансплантации легких.

Критериям включения и исключения соответствовали данные 557 пациентов, из них 171 умерший. Было сформировано 2 группы пациентов:

– группа «не ВСС» (419 человек) которая включила в себя пациентов хронически инфицированных любой грамотрицательная флорой отличной от Всс, как в монокультуре так и в сочетании между собой или с *S. aureus*. Основу группы составили пациенты инфицированные *P. aeruginosa*, реже встречались *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*

– группа «ВСС» (138 человек): *Burkholderia cepacia complex* в монокультуре и/или с *S. aureus* и/или другой грамотрицательной флорой. Основу группы составили пациенты, инфицированные ВСС в монокультуре.

Микробиологический статус больных, а также время первичного высева возбудителя, оценивались по данным анамнеза (расспрос и информация из медицинской документации пациентов).

Продолжительностью инфицирования патогенной флорой считалось время с момента выявления флоры в респираторном тракте до момента проведения настоящего анализа (декабрь 2018 года) для живых или до момента смерти для умерших. Именно продолжительность инфицирования, а не возраст пациента, была определена основным исследуемым параметром в анализе выживаемости.

Выживаемость оценивали с помощью анализа Каплана-Майера, а различия между группами с помощью LogRank Test.

Дополнительно оценивался анализ летальности в течение 15 лет, который включал оценку доли живых и умерших через 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 и 15 лет после инфицирования грамотрицательной флорой. В этот анализ были включены только те больные, статус которых (жив/умер) был известен на момент конкретной временной точки (3 года, 4 года... и т. д.). Определялась доля пациентов в каждой группе, которые «пережили» этот период, а различия между группами выявляли с помощью таблиц сопряжения и критерия χ^2 .

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 22 (SPSSInc., США). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ выживаемость продемонстрировал лучшую выживаемость в группе «не-ВСС» (рис.).

В группе «ВСС» умерли 67 из 138 пациентов (48,6 %), в группе «не-ВСС» 105 из 419 (25,1 %).

Группа «ВСС»: средняя продолжительность инфицирования среди живых составила $9,0 \pm 2,9$ лет, среди умерших до момента смерти – $6,6 \pm 4,0$ лет.

Группа «не-ВСС»: средняя продолжительность инфицирования среди живых составила $12,4 \pm 6,6$ лет, среди умерших до момента смерти – $11,6 \pm 6,8$ лет.

Выживаемость (медиана) с момента инфицирования для группы «ВСС» составила 11,2 (95 % ДИ: 9,55-12,85) лет, для группы «не-ВСС» – 23,8 (95 % ДИ: 21,89-25,71) лет. Различия между группами являются достоверными. LogRank Test: $\chi^2 = 84,1$, $p < 0,001$.

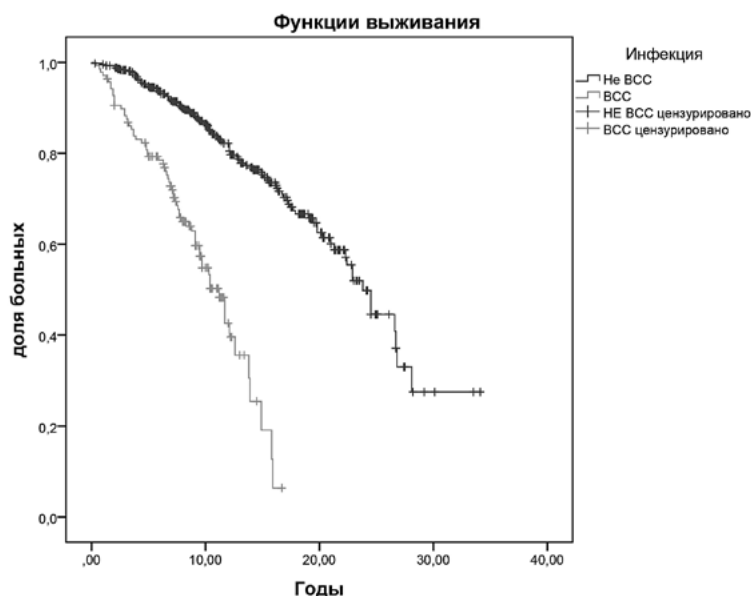


Рисунок. Кривые выживаемости для групп: «ВСС» – светлая кривая и «не-ВСС» – темная кривая.

Figure. Survival curves for groups: “BCC” – light curve and “non-BCC” – dark curve.

Результаты анализа летальности в течение 15 лет

The results of mortality analysis during 15 years

Доля выживших через:	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	12 лет	15 лет
«ВСС», %	88,2	82,8	79,7	77,3	70,4	61,5	51,5	43,6	20,3	5,9
«не-ВСС», %	98,3	96,7	94,5	93,1	91,1	89,1	86,7	83,8	77,0	65,4
χ^2	25,4	30,1	25,8	24,0	32,3	44,0	47,5	59,8	80,0	72,6
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Результаты анализа летальности в течение 15 лет представлен в таблице.

Доля пациентов, «переживших» все временные точки, достоверно выше в группе пациентов с «не-ВСС». Доля пациентов, оставшихся в живых после 10-летнего периода инфицирования в группе «не-ВСС» в 2 раза больше, чем в группе «ВСС», после 12-летнего инфицирования – в 3 раза больше, а после 15-летнего инфицирования разница между группами становится десятикратной.

На значительной группе пациентов (557 человек) проведен анализ по оценке выживаемости взрослых пациентов МВ, инфицированных *Burkholderia cepacia complex* в сравнении с инфекцией другой грамотрицательной флорой.

Особенность настоящего исследования не только в значительной численности общей выборки, но и в оценке выживаемости большого числа пациентов с ВСС. Необходимо отметить, что в настоящее время среди европейских государств только несколько стран могут оперировать существенными выборками пациентов с ВСС, так в Великобритании абсолютное число пациентов с этой инфекцией в 2016 г. составило 351 пациент, в России, Италии и Германии – 174, 139 и 120 пациентов, соответственно. В других странах абсолютное число пациентов с ВСС намного ниже, в некоторых составляя всего лишь несколько человек, а в других (Румыния) эта инфекция не зафиксирована ни разу.

Несмотря на актуальность и достаточную изученность вопроса среди иностранных авторов, отечественные исследования в этом направлении немногочисленны.

Так, в 2010 году на примере 237 пациентов, наблюдаемых в НИИ Пульмонологии (г. Москва) за период с 2005 по 2010 годы, показана высокая доля пациентов, инфицированных ВСС (18,6 %), достоверно более низкие цифры возраста больных с ВСС (19,9 против 22,8 лет) и более выраженное снижение показателя ОФВ₁ по сравнению с пациентами без ВСС. Также в группе пациентов, инфицированных ВСС., была отмечена более низкая выживаемость [13].

В 2012 г. С. А. Красовский с соавт. на 425 пациентах МВ, жителей Москвы и Московской области,

продемонстрировали, что выживаемость среди пациентов хронически инфицированных грамотрицательной флорой ниже, чем среди больных с хронической стафилококковой инфекцией. При этом ожидаемые различия в выживаемости у пациентов с ВСС (медиана выживаемости 24,8 года) и грамотрицательной флоры, отличной от ВСС (медиана выживаемости 35,6 лет) не достигли уровня достоверных различий.

Причиной этому можно видеть недостаточно высокую долю пациентов, инфицированных ВСС к 2012 году, а также еще относительно небольшое среди них количество летальных исходов, что в известной мере могло ограничить статистический анализ [14].

Прототипом настоящего исследования стала череда публикаций наших публикаций с 2012 по 2018 год с аналогичным дизайном обработки данных и однотипностью результатов: «инфицирование дыхательных путей Всс значительно лимитирует продолжительность жизни больных МВ» [15]

Однако, в единичных отечественных работах, были продемонстрированы результаты, позволяющие авторам сделать выводы о том, что ВСС-«опportunистическая инфекция, которая ведет себя «миролюбиво» у подавляющего большинства больных, а пациенты, инфицированные ВСС, характеризуются относительно высокими показателями функции внешнего дыхания, лучшим нутритивным статусом и меньшей смертностью» [11, 12]. Безусловно, все одномоментные анализы, к которым и относятся выше перечисленные работы, сравнивающие статические параметры имеют объективный недостаток, это отсутствие оценки показателей в динамике, в том числе такой конечной точки, как летальность. Существенным минусом тех работ необходимо выделить также исключение из анализа данных умерших пациентов. Кроме того, эти работы анализировали данные детей с МВ до 18 лет, что, разумеется, сказалось на общем результате, учитывая, что в настоящее время большинство смертей больных МВ, в том числе от хронической ВСС-инфекции, происходят именно во взрослом возрасте [1].

Таких методологических недостатков, с нашей точки зрения, лишена данная работа. Поэтому, наверное, и результат ее согласуется с большинством исследований иностранных авторов, демонстрирующих, что инфицирование респираторного тракта ВСС значительно усугубляет течение МВ и приводит к более быстрому летальному исходу.

Полученные результаты убедительно демонстрируют, что ВСС является одним из самых опасных патогенов при МВ, инфицирование которой определяет неблагоприятный прогноз заболевания.

Заключение

Инфицирование дыхательных путей микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex* статистически значимо снижает продолжительность жизни больных муковисцидозом по сравнению с хронической инфекцией другой грамотрицательной флорой.

Профилактика возникновения новых случаев инфицирования ВСС, своевременные лечебные мероприятия и контроль над хронической ВСС-инфекцией – важнейшие направления в улучшении прогноза у больных муковисцидозом.

Конфликт интересов – авторы подтвердили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература/ References

- Капранов НИ, Каширская НЮ. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. 672 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NY, Cystic fibrosis. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014. 672 p. (In Russian)]
- Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Алексеева ГВ, Авакян ЛВ, Каширская НЮ, Капранов НИ, Пивкина НВ, Поликарпова СВ, Кондратьева ЕИ, Семькин СЮ, Усачева МВ, Красовский СА, Амелина ЕЛ. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2014; 93 (4):24-31. [Chernukha MY, Avetisyan LR, Shaginiya IA, Alekseeva GV, Avakyan LV, Kashirskaya NY, Kapranov NI, Pivkina NV, Polikarpova SV, Kondratieva EI, Semikin SY, Usacheva MV, Krasovskiy SA, Amelina EL. Phenotypic and genotypic features of *Burkholderia cepacia complex* strains isolated from cystic fibrosis patients. *Pediatriya*. 2014; 93 (4):24-31. (In Russian)]
- Govan JR, Brown PH, Maddison J, Doherty CJ, Nelson JW, Dodd M, Greening AP, Webb AK. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet*. 1993; (342): 15-9.
- Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, Jones A. Can early *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2011;(1):18. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00018
- Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, Dimakou K, Clifton I, van der Eerden M, Rohde G, Murriss-Espin M, Masfield S, Gerada E, Shteinberg M, Ringshausen F, Haworth C, Boersma W, Rademacher J, Hill AT, Aksamit T, O'Donnell A, Morgan L, Milenkovic B, Tramma L, Neves J, Menendez R, Paggiaro P, Botnaru V, Skrgat S, Wilson R, Goeminne P, De Soyza A, Welte T, Torres A, Elborn JS, Blasi F. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *European Respiratory Journal Open Research*. 2016; 2012(1): 00081-2015.
- Isles AI, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P, Levison H. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *The Journal of Pediatrics*. 1984; (104):206-210.
- Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, Elborn JS. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia complex* infection in cystic fibrosis adults. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004; (3):93-98.
- Soni R, Marks G, Henry DA, Robinson M, Moriarty C, Parsons S, Taylor P, Mahenthalingam E, Speert DP, Bye PT. Effect of *Burkholderia cepacia* infection in the clinical course of patients with cystic fibrosis: a pilot study in a Sydney clinic. *Respirology*. 2002; 7(3): 241-5.
- Ledson MJ, Gallagher MJ, Jackson M, Hart CA, Walshaw MJ. Outcome of *Burkholderia cepacia* colonisation in an adult cystic fibrosis centre. *Thorax*. 2002; 57(2): 142-5.
- Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, OConnor TM, Shortt C, Bredlin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(6): 525-32.
- Семькин СЮ, Постников СС, Поликарпова СВ, Назимов ВП, Чернуха МЮ, Авакян Л.В. *Burkholderia cepacia* - новая угроза для больных муковисцидозом. *Детская больница*. 2013; (2): 52-5. [Semykin SY, Postnikov SS, Polikarpova SV, Nazimov VP, Chernukha MY, Avakyan LV. *Burkholderia cepacia* - a new threat to patients with cystic fibrosis. *Children's hospital* 2013; (2): 52-5. (In Russian)]
- Авакян ЛВ, Семькин СЮ, Пухальская ДА, Шмарина ГВ, Чернуха МЮ, Каширская НЮ. Клинические и иммунологические особенности больных муковисцидозом, хронически инфицированных *Burkholderia cepacia complex*. *Педиатрия*. 2014; 93(4): 32-38. [Avakyan LV, Semykin SY, Pukhalskaya DA, Shmarina GV, Chernukha MY, Kashirskaya NY. Clinical and immunological features of patients with cystic fibrosis, chronically infected with *Burkholderia cepacia complex*. *Pediatriya*. 2014; 93(4): 32-38. (In Russian)]
- Amelina E, Cherniak A, Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. *European Respiratory Society*. 2010; 36 (54): 4807.
- Красовский СА, Черняк АВ, Амелина ЕЛ, Никонова ВС, Воронкова АЮ, Самойленко ВА, Науменко ЖК, Каширская НЮ, Капранов НИ, Шерман ВД, Шабалова ЛА, Чистякова ВП, Симонова ОИ, Семькин СЮ, Горинова ЮВ, Авакян ЛВ, Петрова НВ, Кусова ЗА, Усачева МВ, Самсонова МВ, Черняев АЛ, Чучалин АГ. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992-2001 и 2002-2011 гг. *Пульмонология*. 2012; (3): 79-86. [Krasovskiy SA, Cherniak AV, Amelina EL, Nikonova VS, Voronkova AY, Samoylenko VA, Naumenko GK, Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sherman VD, Shabalova LA, Chistyakova VP,

Simonova OI, Semykin SY, Gorinova YV, Avakyan LV, Petrova NV, Kusova ZA, Usacheva MV, Samsonova MV, Chernyaev AL, Chuchalin AG. Dynamics of survival of patients with cystic fibrosis in Moscow and the Moscow region for the periods 1992-2001 and 2002-2011. *Russian Pulmonology*. 2012; (3): 79-86. (In Russian)]

15. Афанасьева МВ, Красовский СА, Амелина ЕЛ, Черняк АВ, Бутюгина ИН, Грачева ОЮ, Шагинян ИА, Поликарпова СВ, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Кондратьева ЕИ, Аверьянов АВ. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex*. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 60-64. [Афанасьева МВ, Красовский СА, Амелина ЕЛ, Черняк АВ, Бутюгина ИН, Грачева ОЮ, Шагинян ИА, Поликарпова СВ, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Кондратьева ЕИ, Аверьянов АВ. Survival of adult patients with cystic fibrosis with chronic respiratory tract infection caused by microorganisms *Burkholderia cepacia complex*. *Practical pulmonology* 2018; (1): 60-64. (In Russian)]

Сведения об авторах

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28; Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Москворечье, стр. 1., тел.: +7(926)2737634, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

Афанасьева Мария Валерьевна, научный, Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28; тел.: +7(926)1395466; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28; тел.: +7(926)2050391; e-mail: eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Черняк Александр Владимирович, к.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28; тел.: +7(917)5500634; e-mail: achi2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Шагинян Игорь Андронович, д.м.н., Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; адрес: 123098 Российская Федерация, г. Москва ул. Гамалеи 18; тел.: +7(499)1936117; e-mail: shaginyan@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-2951-1755>

Поликарпова Светлана Вениаминовна, к.м.н., Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова; адрес: Российская Федерация, г.Москва, 111539, ул. Вешняковская, д.23; тел.: +7(495)3751224; e-mail: spolikarpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

Аветисян Лусине Ремуальдовна, к.м.н., Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; адрес: 123098 Российская Федерация, г. Москва ул. Гамалеи 18; тел.: +7(903)1231611; e-mail: lusavr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>

Чернуха Марина Юрьевна, д.м.н., Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; адрес: 123098 Российская Федерация, г. Москва ул. Гамалеи 18; тел.: +7(499)1935594; e-mail: chernukha@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>

Зоненко Оксана Григорьевна ассистент, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; адрес: 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул.Островитянова, д.1; тел.: +7(495)9369374; e-mail: o.zonenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>

Бутюгина Ирина Николаевна, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; адрес: 105077, Российская Федерация, Москва, 11-Парковая, д.32, тел.: +7(495)9652324, e-mail: maxibut2@mail.ru

Author information

Stanislav A. Krasovskiy, Cand.Med.Sci., Pulmonology Scientific Research Institute, Address: 28, Orekhovy bulvar, Moscow, Russian Federation 115682; Research Centre for Medical Genetics; Address: 1, Moskvorechie Str., Moscow, Russian Federation 115522; Phone: +7(926)2737634; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

Maria V. Afanasjeva, research fellow of cystic fibrosis laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute, Address: 28, Orekhovy bulvar, Moscow, Russian Federation 115682; Phone: +7(926)1395466, e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Elena L. Amelina, Cand.Med.Sci., Pulmonology Scientific Research Institute, Address: 28, Orekhovy bulvar, Moscow, Russian Federation 115682; Phone: +7(926)2050391; e-mail: eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Alexander V. Chernyak, Cand.Med.Sci., Pulmonology Scientific Research Institute, Address: 28, Orekhovy bulvar, Moscow, Russian Federation 115682; Phone: +7(917)5500634; e-mail: achi2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Igor A. Shaginyan, Dr.Med.Sci, N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; Address: 18, Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation 123098; Phone: +7(499)1936117; e-mail: shaginyan@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0003-2951-1755>

Svetlana V. Polikarpova head of bacteriology laboratory, O.M. Filatov City Clinical Hospital N15, Address: 23, Veshnyakovskaya Str., Moscow, Russian Federation 111539; Phone: +7(495)3751224; e-mail: spolikarpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

Lusine R. Avetisyan, Cand.Med.Sci., Leading Researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; Address: 18, Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation 123098; Phone: +7(903)1231611; e-mail: lusavr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>

Marina Yu. Chernukha, Dr.Med.Sci, Leading Researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; Address: 18, Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation 123098; Phone: +7(499)1935594; e-mail: chernukha@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>

Oxana G. Zonenko; assistant professor Pirogov Russian National Medical Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997; Phone: +74959369374; e-mail: o.zonenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>

Irina N. Butyugina, pulmonologist of the second pulmonology Department D. D. Pletnev City Clinical Hospital; Address: 32, 11-Parkovaya Str., Moscow, Russian Federation, 105077; Phone: +7(495)9652324, e-mail: maxibut2@mail.ru

Поступила 28.01.2019 г.

Принята к печати 13.02.2019 г.

Received 28 January 2019

Accepted for publication 13 February 2019