

Л.А.Шабалова

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

Медико-генетический научный центр РАМН

Антимикробная терапия (АТ) является обязательной составляющей в комплексном лечении детей с муковисцидозом (МВ). В то же время порядок использования антибиотиков до настоящего времени остается дискуссионным, не достигнуто единого мнения о показаниях для их назначения, виде и дозах применяемых препаратов. В общем плане вид АТ определяется причиннозначимым микроорганизмом.

Наиболее частыми возбудителями инфекционного бронхолегочного процесса при МВ являются палочка инфлюэнции, золотистый стафилококк, синегнойная палочка (*P.aeruginosa*) и *Pseud. cepacia* [1,4,19,20,47,50,55].

Палочка инфлюэнции (*Haemophilus influenzae*) высевается из бронхиального секрета непродолжительно и в 14% случаев является причиной обострения бронхолегочного процесса [19]. Хроническое носительство отмечено у 1,4% больных МВ [19].

Золотистый стафилококк (*Staph. aureus*) — классический микробный агент, являющийся основным виновником обострений бронхолегочного процесса, смертности больных в начальный период изучения МВ [4]. С ним же связаны и наиболее яркие успехи в лечении МВ, которые были получены 40 лет назад, когда больные МВ выделяли штаммы, чувствительные к пенициллину. В настоящее время стафилококк обычно является первым бактериальным агентом, инфицирующим дыхательные пути у детей с МВ, и высевается в 70% случаев из мокроты больных МВ в возрасте до 5 лет [41,55]. При применении оральных антибиотиков отмечается иррадикация стафилококка, в связи с чем хроническая его колонизация наблюдается редко [19,50,55].

Синегнойная палочка (*P.aeruginosa*) является наиболее распространенным в настоящее время микробным агентом у больных МВ. Высеваемость ее, по данным различных центров МВ, составляет 57—80% [19,24,42]. Средний возраст начала колонизации синегнойной палочки, по данным центров МВ в Дании, составляет 10 лет [47], она редко встречается до 4 лет [20]. По данным других центров МВ, 67% больных инфицируется синегнойной палочкой до 7 лет [30]. По длительности высева синегнойной палочки из мокроты выделяют непостоянное ее носительство, которое у большинства больных со временем переходит в форму хронической колонизации (постоянное более 6 месяцев выделение синегнойной палочки) [19]. Поскольку синегнойная палочка является широко распространенным в природе микроорганизмом, источником

инфицирования больных МВ могут быть окружающие их предметы, ингаляторы, аппаратура для исследования функции внешнего дыхания, раковины, мыло и т.д. Особенно повышается риск инфицирования больных в клиниках, общих для нескольких больных палатах [19,21]. Внутрибольничный путь инфицирования подтверждается при серо-, фаго-, пиоцинтипировании синегнойной палочки [8,22,29]. При эпидемиологическом исследовании показано, что синегнойная палочка расплывается в воздухе, оседает на руках при кашле, может сохраняться в течение недели в сухой мокроте, значительно более длительно сохраняется ее жизнедеятельность во влажной среде [8,22,29]. Необходимо отметить, что колонизация синегнойной палочки чаще развивается у больных МВ, имеющих худшие показатели функции внешнего дыхания. Это косвенно указывает на то, что она поражает уже поврежденный предшествующей, чаще стафилококковой, инфекцией эпителий бронхов. Об этом же свидетельствуют высокие титры противостафилококковых антител к началу колонизации синегнойной палочки [40,48], а также экспериментальные данные, подтверждающие, что синегнойная палочка имеет большее сродство к трахеальному эпителию, поврежденному вирусом [53], или поврежденному предшествующей инфекцией эпителию полости рта [65]. Ворсинки и слизь, вырабатываемая синегнойной палочкой, способствуют ее адгезии на клетках [5]. Вырабатываемые синегнойной палочкой токсины и факторы вирулентности (экзотоксин А, протеазы, эластазы, фосфолипазы С, липазы, пигмент, алгинат, липополисахариды) оказывают повреждающее действие на эпителий респираторного тракта больных [10,21,22]. Протеолитические ферменты, эластазы расщепляют иммуноглобулины, компоненты комплемента, рецепторы нейтрофильных лейкоцитов, Т-киллеров, хелперов, снижают функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз), что снижает защитные свойства организма [31,43,44]. Иммунный ответ против синегнойной палочки обычно развивается через несколько месяцев после начала колонизации синегнойной палочки, а по мере развития инфекции развивается иммунный ответ против всех факторов вирулентности [19,22]. Плохой прогноз заболевания коррелирует с выраженностью иммунного ответа и формированием иммунных комплексов [18]. Характерными для синегнойной инфекции у больных являются высокие титры иммуноглобулинов. Отличительной особенностью синегнойной инфекции у больных МВ является развитие мукоидного фенотипа синегнойной палочки. Часто неслизистые ее колонии в процессе заболевания трансформируются в слизистые, причина же этой конверсии до настоящего времени не

выяснена. В то же время показано, что развитие слизистых колоний синегнойной палочки обычно сопровождается развитием гипериммунного ответа к синегнойным антигенам [4,19] и коррелирует с худшим прогнозом заболевания. Иррадикация мукоидных штаммов синегнойной палочки, как правило, невозможна [5,19].

Pseudomonas ceracia — новый агент при МВ, частота встречаемости которого увеличивается в последнее время [19,24]. Инфицированию дыхательных путей *P.ceracia* у больных МВ предшествует хроническая синегнойная инфекция. Пути инфицирования сходны с синегнойной палочкой. Важным с клинической точки зрения является антибиотикорезистентность *P.ceracia*. В клинике часто выделяют три клинических варианта носительства *P.ceracia*: непостоянное носительство, хроническое бессимптомное носительство, прогрессивное ухудшение состояния больных МВ с хроническим носительством *P.ceracia*, протекающее с повторной лихорадкой, прогрессивной потерей веса, повторными госпитализациями и быстрым развитием летального исхода [24].

Оценка эффективности антибиотикотерапии при острых инфекционных процессах в легких основывается на иррадикации возбудителя и ликвидации симптомов инфекции, нормализации функции легких. При МВ же иррадикация микроорганизмов, особенно синегнойной палочки и *P.ceracia*, наблюдается редко, а воспалительные изменения в легких персистируют. Эффективной АТ считается при уменьшении выраженности симптомов воспаления в респираторном тракте, улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении уровня бактериальной обсемененности. При инфекционном процессе, вызванном *P.ceracia*, в ряде случаев при синегнойной инфекции эффективность АТ можно оценивать только на основании положительной клинической динамики при отсутствии уменьшения бактериальной обсемененности [11,13,57]. В связи с вышесказанным показание к антибиотикотерапии однозначно определить трудно. При кратковременных курсах АТ цель ее заключается в уменьшении выраженности признаков воспаления в респираторном тракте и воздействия инфекционного агента, а показаниями для ее начала служит мнение врача, постоянно наблюдающего данного больного, о наличии у него обострения бронхолегочного процесса. Основными клиническими симптомами обострения у больных МВ являются: изменение характера кашля, появление ночного кашля, увеличение количества мокроты и ее гнойный характер, нарастание одышки, лихорадка, учащение пульса, ухудшение аппетита, падение веса, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, физикальная картина в легких, ухудшение рентгенологической картины в легких, показателей функции внешнего дыхания, признаки воспаления по данным лабораторных методов исследования [11,14,33]. Длительная и систематически проводимая АТ направлена на уменьшение числа обострений бронхолегочного процесса, госпитализаций больных, улучшение физического состояния ребенка, функциональных показателей легких, прогноза заболевания [11,14,45].

Целью обоих методов АТ является уменьшение бактериального воздействия на респираторный тракт больных МВ без развития антибиотикорезистентности. Существует богатый клинический материал, свидетельствующий о том, что антибиотикопрофилактика, лежащая в основе систематически проводимой АТ, позволяет увеличить продолжительность жизни больных МВ [32,45,62].

Особенности фармакокинетики при МВ связаны прежде всего с увеличением системного клиренса практически для всех групп антибиотиков, вне зависимости от пути введения препарата [26,34,52,58,66]. Максимальная концентрация антибиотиков в сыворотке крови у больных МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией, отмечается также ускорение метаболизма лекарственных препаратов в печени и увеличение почечного клиренса [23]. При АТ у больных МВ необходимо также учитывать внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, то есть причиннозначимые бактерии локализуются в просвете бронхов, не характерно подслизистое распо-

Т а б л и ц а 1

Рекомендуемые дозы и интервалы между введениями антибиотиков, наиболее часто применяемых для лечения детей с МВ [14,32,38,46,59]

Микроорганизм / антибиотик	Суточная доза, мг/кг	Интервал между введениями в течение суток, час
СТАФИЛОКОКК		
Клоксациллин (внутрь, в/в)	200	6
Диклоксациллин (внутрь, в/в)	100	6
Флуклоксациллин (внутрь)	100	6—8
Оксациллин (внутрь)	100	6
Макролиды (внутрь)	50	6
Рифампицин (внутрь)	20	8—12
ПАЛОЧКА ИНФЛЮЭНЦИИ		
Пивампициллин (внутрь, в/в)	50—100—200	8
Цефуросим (в/в)	100—200	8
Триметоприм—сульфаметоксозол (внутрь, в/в)	8—12+40—60	8—12
СИНЕГНОЙНАЯ ПАЛОЧКА		
Карбенициллин (в/в)	450—800	8
Азлоциллин (в/в)	450—600	8
Пиперациллин (в/в)	300—500	8
Тикарциллин (в/в)	300—600	8
Цефзулодин (в/в)	100—200	8
Цефтазидим (в/в)	100—240	8
Цефоперазон (в/в)	100—200	8
Азтреонам (в/в)	150—200	8—12
Гентамицин (в/в)	8—12	8—12
Тобрамицин (в/в)	10—20	8—12
Нетилмицин (в/в)	10—12	8—12
Амикацин (в/в)	15	8—12
Имипинем/целастатин	30—90	6—8
Ципрофлоксацин (внутрь, в/в)	15—50	8—12

ложение бактерий и очень редко они определяются в просвете альвеол [66]. В то же время такие антибиотики, как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, плохо проникают в мокроту, а концентрация этих препаратов в бронхиальном секрете составляет 10—20% от соответствующей сывороточной концентрации. Гидрофобные антибиотики, такие как тетрациклин и хлорамфеникол, проникают в мокроту значительно лучше, но спектр их антимикробной активности ограничивает их применение у больных МВ. Фторхинолоны при энтеральном применении хорошо всасываются и концентрируются в бронхиальном секрете (концентрация их в мокроте может быть такой же или даже превышать сывороточную) [7]. Вышесказанное, а также часто встречающаяся у больных МВ устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, обуславливают необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков. В табл. 1 представлены дозировки наиболее часто применяемых у больных МВ антибиотиков.

Говоря о чувствительности микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больных МВ, к антибиотикам, нельзя не отметить наблюдаемое в ряде случаев расхождение результатов лабораторного исследования и клинического эффекта. Так, при лабораторно документированной антибиотикорезистентности выделенного из мокроты микроорганизма его применение в клинике оказывается эффективным и наоборот. Существуют различные объяснения этого феномена, в частности условия проведения теста на чувствительность к антибиотикам приближены к условиям кровяных инфекций и значительно отличаются от реально существующих в просвете респираторного тракта [57]. В мокроте антибиотики могут связываться муцином или инактивироваться лейкоцитарными энзимами. Полиморфноядерные лейкоциты содержат много протеаз, обладающих способностью гидролизировать β -лактамное кольцо, так же как бактериальные β -лактамазы. Многие составные компоненты мокроты действуют антагонистически по отношению к гентамицину и тобрамицину. Кроме того, рН мокроты около 5,0, при которой аминогликозиды наименее активны [2,3]. В условиях макроорганизма на фоне применения β -лактамных антибиотиков у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких нередко появляются L-формы синегнойной палочки, которые не чувствительны к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и полимиксином, но чувствительны к тетрациклину, хлорамфениколу и особенно к макролидам. Спонтанная реверсия нестабильных L-форм может вызвать "необъяснимое" обострение воспалительного процесса, даже на фоне массивной антибиотикотерапии. Для предотвращения образования L-форм синегнойной палочки рекомендуется в ряде случаев комбинировать β -лактамные антибиотики с макролидами [2].

Выбор антибиотиков и стратегия АТ определяются видом возбудителя инфекционного процесса. При высеве из мокроты стафилококка практикуются следующие схемы АТ. 1) Профилактический прием противостафилококковых препаратов узкого спектра действия с

момента установки диагноза и на протяжении всей жизни или только в раннем возрасте [12,14,56]. Наиболее часто применяют клоксациллин, флуоклоксациллин. При развитии обострения бронхолегочного процесса дополнительно назначаются препараты макролидов, оксациллин в комбинации с фузидиновой кислотой, хлорамфеникол, котримоксазол, цефалексин, тетрациклин, рифампицин в виде монотерапии или в комбинации курсом на 14 дней. При наличии чувствительности к пенициллину, последний назначается в комбинации с пребенемидом 40 мг/кг в сутки в 4 приема. 2) Проведение курса (14 дней) противостафилококковой терапии при высеве стафилококка вне зависимости от состояния больного с целью максимального подавления возбудителя. Если стафилококк не исчезает из мокроты, дополнительно назначается 2—3 повторных курса лечения противостафилококковыми препаратами, после чего при отсутствии санации мокроты от стафилококка решается вопрос о переводе больного МВ на пролонгированный прием противостафилококковых препаратов [3,17]. 3) АТ только обострений бронхолегочного процесса, вызванных стафилококком, одним или комбинацией противостафилококковых препаратов [14,54]. При профилактическом приеме противостафилококковых препаратов, по мнению авторов, удается держать под контролем стафилококковую инфекцию, снизить число больных с хронической колонизацией стафилококка, приостановить прогрессирование бронхолегочного процесса, ухудшение функциональных нарушений, по данным функции внешнего дыхания, увеличить продолжительность жизни больных МВ. При этом отмечается и более низкий уровень преципитирующих противостафилококковых антител у больных, находящихся на 1—2-й схемах АТ, по сравнению с детьми, получающими антибиотики только в период обострения бронхолегочного процесса [12,14,17,54,56,60].

При высеве из мокроты палочки инфлюэнции назначается ампициллин или амоксициллин, 25—50 мг/кг в сутки внутрь; при высеве палочки инфлюэнции, продуцента β -лактамаз, назначаются, следуя антибиотикограмме, аугментин, макролиды, котримоксазол, рифампицин, тетрациклин, хлорамфеникол, цефалоспориновые антибиотики 2-го поколения [3,14,15,17]. Продолжительность курса АТ 14 дней, после чего, как правило, мокрота saniруется от палочки инфлюэнции [17,19].

При высеве синегнойной палочки стратегия АТ различна в зависимости от длительности колонизации синегнойной палочки. Так, в ряде публикаций сообщается о возможности иррадикации *P.aeruginosa* при раннем (после первых высевах синегнойной палочки) назначении противосинегнойных препаратов. Для этого с целью предотвращения хронической синегнойной инфекции наиболее часто применяются ингаляции колистина и/или прием ципрофлоксацина внутрь [16,27,37,39].

Так, в центрах МВ Дании большинству больных при первом высеве синегнойной палочки и у больных с непостоянной ее колонизацией проводится АТ по схеме, представленной в табл.2 [46,64].

Таблица 2

Схема антимикробной терапии, применяемая в центрах МВ Дании для профилактики развития хронической колонизации *P.aeruginosa*

Частота высева синегнойной палочки	Ингаляции колистина	Ципрофлоксацин, мг/кг в сутки внутрь	Продолжительность в неделях
1-й высев	1 млн ЕД 2 р. в день	25—50	3
2-й высев	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	3
3 высев в 6 месяцев	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	12
Больные, ранее получавшие в/в курсы противосинегнойной терапии, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высев синегнойной палочки	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	3

При этом удалось снизить частоту перехода непостоянного носительства синегнойной палочки в хроническую синегнойную инфекцию с 58 до 14% [37].

В настоящее время доказано, что хроническая эндо-бронхиальная синегнойная инфекция является причиной более тяжелого течения и смертности больных МВ. В то же время активная антимикробная противосинегнойная терапия может приостановить прогрессирование изменений в легких больных МВ, ухудшение показателей функции внешнего дыхания, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность [45,46,61]. Хотя иррадикация синегнойной палочки из нижних отделов респираторного тракта у больных с хронической синегнойной инфекцией остается трудной задачей, временное же ее исчезновение из мокроты наблюдается более часто по мере увеличения длительности курсов антипсевдомонадной терапии [39]. Перечень применяемых при хронической синегнойной инфекции препаратов и рекомендуемые дозы были представлены в табл.1. Выбор антибиотиков осуществляется после исследования мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Для профилактики развития антибиотикорезистентных штаммов синегнойной палочки, а также для расширения спектра антимикробной активности рекомендуется сочетанное применение антибиотиков разных групп. При высеве из мокроты ассоциации синегнойной палочки и стафилококка базисными для терапии легочных обострений являются антибиотики, активные против синегнойной палочки. Наиболее эффективным и часто применяемым является внутренний путь введения антибиотиков, в высоких дозах при трехкратном их введении в течение суток. Антибиотики из групп пенициллина и цефалоспоринов вводятся внутривенно капельно, аминогликозиды внутривенно струйно, а при местно раздражающем действии в виде коротких капельных инфузий. Широкое распространение получили периферические внутривенные катетеры. Длительность курса АТ точно не определена, при

профилактических курсах АТ в большинстве случаев она составляет 2 недели, при обострении бронхолегочного процесса — 2, а при клинической нестабильности 3 и более недели. Для профилактики распространения синегнойной инфекции в настоящее время в США и странах Западной Европы практикуется раздельная (с учетом выделяемой микрофлоры) госпитализация больных МВ, организация помощи по типу дневных стационаров и специальных служб для внутривенного введения антибиотиков на дому. При обострении бронхолегочного процесса внутривенный курс АТ начинается в стационаре, а после получения положительного клинического эффекта продолжается в домашних условиях [9,25].

По данным центров МВ в Дании, изменение стратегии АТ от принципа "лечение обострений" к плановым курсам внутривенной АТ по крайней мере каждые 3 месяца привело к увеличению продолжительности жизни до 10 лет после развития хронической колонизации синегнойной палочки у $90 \pm 4\%$ больных МВ (для сравнения при лечении только обострений бронхолегочного процесса 5-летняя продолжительность жизни после начала колонизации синегнойной палочки составляла 54%). Уровень ежегодной смертности снизился с 10—20% до 1—2%. Продолжительность жизни увеличилась от 20 до 30 лет у 50% [32,45,61]. Схема АТ, применяемая при хронической синегнойной инфекции в центрах МВ в Дании, представлена в табл.3.

Помимо парентерального введения при хронической синегнойной инфекции широкое распространение получили ингаляции антибиотиков и/или оральный прием хинолонов между курсами внутривенной АТ. Так, при регулярных ингаляциях колистина удается уменьшить нарастание признаков воспаления в респираторном тракте и ухудшение показателей функции внешнего дыхания между курсами внутривенной АТ. Помимо ингаляций колистина применяют ингаляции гентамицина (по 80 мг 2 раза в день) и карбенициллина (по 1 г 2 раза в день) последовательно, тобрамицина (по 80 мг 2 раза) и тикарциллина (1 г 2 раза). При этом удается стабилизировать состояние больных, уменьшить частоту их госпитализации, улучшить показатели функции внешнего дыхания [16,64]. При ингаляции антибиотиков следует уделять большое внимание техническим условиям проведения процедуры. Размер ингалируемых частиц не должен превышать 5 мкм, при этом по экспериментальным данным только 6—10% применяемого антибиотика достигают дистальных отделов легких [16,64].

Побочные эффекты АТ при применении аминогликозидов связаны с их нефро- и ототоксичностью. В то же время при применении у детей с МВ высоких доз, пролонгированных до 3 недель, и повторных курсов тобрамицина частота развития побочных эффектов не увеличилась по сравнению с больными, получившими среднюю терапевтическую дозу препарата [32]. При применении β -лактамов антибиотиков описаны аллергические реакции, протекающие по типу анафилаксии, бронхо- и ларингоспазма, отека Квинке, кожных высыпаний. Перекрестные реакции в пределах

Схема АТ, применяемая при хронической синегнойной инфекции в центрах МВ Дании [32]

Основной режим: 2-недельный курс внутривенной АТ каждые 3 месяца всем детям с МВ при наличии у них хронической колонизации синегнойной палочки.

Применяемые антибиотики:

Тобрамицин 10—20 (30) мг/кг/24 час в/в (до достижения в сыворотке крови концентрации 1—2 мкг/мл)

или —"
или —"
или —"
или —"
и/или —"

+ Пиперациллин 300 мг/кг/24 час в/в
+ Цефзулодим 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Цефтазидим 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Азтреонам 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Тиенамицин 50—75 мг/кг/24 час в/в
+ Ципрофлоксацин/Офлоксацин 20—40 мг/кг/24 часа внутрь во время или между курсами в/в терапии

Колистин 2—4 млн ЕД/24 час в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки.

При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в АТ до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина внутрь между курсами в/в АТ.

одной группы препаратов не обязательны. Так, из 75 больных МВ, дававших аллергические реакции при применении β-лактамов, 44 реагировали на один, 20 на два и 11 на три и более антибиотиков. Наиболее часто описана гиперсенситизация к пиперациллину [32]. Антибиотики группы хинолонов в начальный период изучения препаратов этой группы не рекомендовали к применению у детей на основании полученных в эксперименте данных о возможном повреждающем действии их на костную ткань. В настоящее время имеется опыт многих клиник МВ по применению хинолонов у детей. Частота развития артралгий при их применении у детей не превышала частоту развития этого осложнения у взрослых. В большинстве случаев артралгии проходят бесследно после отмены препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин), однако возможность повторного применения хинолонов у некоторых больных МВ ограничена. Частым осложнением при применении хинолонов является фотосенситизация, что в некоторых случаях также ограничивает возможность их приема. В то же время многие больные избегают этого осложнения, применяя защищающие от солнца лосьоны [32].

На основании многолетнего опыта проведения активной противосинегнойной терапии в центрах МВ Дании, позволившей значительно снизить смертность у больных хронической синегнойной инфекцией и увеличить продолжительность из жизни, выявились факторы, затрудняющие в ряде случаев проведение АТ в полном объеме. К ним относят:

1. Развитие бактериальной резистентности, прежде всего к β-лактамам антибиотикам и хинолонам,
2. Вызванное тобрамицином повреждение почек,
3. Прогрессивное ухудшение слуха — первоначально на восприятие высоких тонов, затем разговорной речи,
4. Аллергические реакции на антибиотики и прежде всего β-лактамы,
5. Болезненность и дискомфорт, связанные с проведением АТ,
6. Психосоциальные аспекты,
7. Высокая стоимость АТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 4.— С.34—39.
2. Рожавин М.А. Причины несовпадения лабораторных и клинических данных о чувствительности Гр-бактерий к антибиотикам // Антибиотики.— 1988.— № 6.— С.460—463.
3. Фейджелсон Ж. Муковисцидоз (опыт наблюдения за 222 больными за 38 лет педиатрической практики) // Педиатрия.— 1992.— № 3.— С.56—61.
4. Andersen D.H. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study // Am. J. Dis. Child.— 1938.— Vol.56.— P.344—399.
5. Baker N.R. // Pseudomonas Infection and Alginates: Biochemistry, Genetics and Pathology.— London: Chapman and Hall, 1990.— P.95—108.
6. Baltimore K.S., Christie C.D.C., Walker Smith G.J. Immunohistopathologic localization of P. aeruginosa in lungs from patients with CF // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.1650—1661.
7. Le Bell M. Fluoroquinolones in the treatment of CF: a critical appraisal // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1991.— Vol.10.— P.313—314.
8. Bergan T., Hoiby N. Epidemiological markers for P. aeruginosa // Acta Pathol. Microbiol. Scand. [B].— 1975.— Vol.83.— P.553—560.
9. Daviol T. et al. // Cystic Fibrosis News.— 1989.— Vol.4.— P.8—9.
10. Doring G., Hoiby N. Immunological aspects of CF // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.109\$—114\$.
11. Duncan M., Geddes M.D. Antimicrobial therapy against st. aureus, P. aeruginosa and P. cepacia // Ibid.— P.140\$—144\$.
12. Friend P.A. Pulmonary infection in CF // J. Infect.— 1986.— Vol.13.— P.55—72.
13. Gilligan P.H. Microbiology of airway disease in patient with CF // Clin. Microbiol. Rev.— 1991.— Vol.4.— P.35—51.
14. Goodchild M.C., Dodge G.A. // Cystic Fibrosis: Manual of Diagnosis and Management. 2-nd Ed.— London, 1989.— P.53—70.
15. Hodson M.E. Cystic fibrosis // Postgrad Med. J.— 1984.— Vol.60.— P.225—233.
16. Hodson M.E. Antibiotic treatment aerosol therapy // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.156\$—160\$.
17. Hoiby N., Friis B. et al. Antimicrobial chemotherapy in CF patients // Acta Paediatr. Scand.— 1982.— Suppl.301.— P.75—100.
18. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. // Annu. Rev. Microbiol.— 1986.— Vol.40.— P.29—53.
19. Hoiby N. Hemophilus influenzae, staphylococcus aureus, P. cepacia, P. aeruginosa in patients with CF // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.97\$—102\$.

20. *Hoiby N., Pedersen S.S.* // Acta Paediatr. Scand.— 1989.— Vol.78.— P.395—404.
21. *Hoiby N., Koch C.* // Thorax.— 1990.— Vol.45.— P.881—884.
22. *Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O.* Pathogenic mechanisms of chronic *P. aeruginosa* infection in CF patients // Antibiot. Chemother.— 1987.— Vol.39.— P.69—76.
23. *Hutabarat R.M., Unadkat J.D. et al.* Pharmacokinetics and drug disposition // Clin. Pharmacol. Ther.— 1991.— Vol.49.— P.402—409.
24. *Isles A., Maclusky I. et al.* *P. cepacia* Infection in CF // J. Pediatr.— 1984.— Vol.104.— P.206—210.
25. International CF Association News Letter.— 1989.— Vol.245, № 20.— P.1073—1080.
26. *Jacobs R.F., Trang J.M. et al.* Ticarcillin/clavulanic acid pharmacokinetics in children and young adults with CF // J. Pediatr.— 1985.— Vol.106.— P.1001—1007.
27. *Jensen T. et al.* // Eur. J. Clin. Microbiol.— 1987.— Vol.6.— P.618—622.
28. *Jensen T., Pedersen S.S. et al.* // Antibiot. Chemother.— 1989.— Vol.42.— P.237—246.
29. *Kelly N.M., Fitzgerald M.X. et al.* Does *Pseudomonas* cross-infection occur between CF patients // Lancet.— 1982.— Vol.2.— P.688—690.
30. *Kerem E., Grey M. et al.* // J. Pediatr.— 1990.— Vol.116.— P.714—719.
31. *Kharazmi A., Hoiby N. et al.* *P.aerug.* exoproteases inhibit human neutrophil chemiluminescence // Infect. Immun.— 1984.— Vol.44.— P.587—591.
32. *Koch C., Pedersen S.S., Hoiby N.* Treatment of chronic *P.aerug* infection in CF. Effects and side-effects of antibiotics // European Working Group for Cystic Fibrosis. Annual Meeting, 17-th. Proceedings.— Copenhagen, 1991.— P.147—156.
33. *Mc Laughlin F., Mattens W.G. et al.* Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbation of CF: ticarcillin — tobramycin, acloccillin — tobramycin and aclozillin — placebo // J. Infect. Dis.— 1983.— Vol.147.— P.559—567.
34. *Leeder J.S., Spino M. et al.* Cefazidime disposition in acute and stable CF // Clin. Pharmacol. Ther.— 1984.— Vol.36.— P.355—362.
35. *Levy J., Smith A.L. et al.* Bioactivity of gentamicin in purulent sputum from patients with CF or bronchoectasis: comparison with activity in serum // J. Infect. Dis.— 1983.— Vol.148.— P.1069.
36. *Levy J.* Antibiotic therapy in cystic fibrosis. Evaluation of efficacy // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.150S—154S.
37. *Littlewood J.M., Miller M.G., Chonein A.T.* // Lancet.— 1985.— Vol.2.— P.865.
38. *Michel B.C.* Antibacterial therapy in cystic fibrosis. A review of literature published between 1980 and February 1987 // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.129S—140S.
39. *Moller N.E., Hoiby N.* // Scand J. Infect. Dis.— 1981.— Suppl. 24.— P.87—91.
40. *Ong E.L.C. et al.* // Thorax.— 1989.— Vol.44.— P.739—742.
41. *Pedersen S.S., Jensen T. et al.* // Acta Paediatr. Scand.— 1986.— Vol.75.— P.840—845.
42. *Pedersen M., Stowring S. et al.* Comparative study of amoxicillin in persistent *H.infection* of the lower respiratory tract in children with chronic lung disease // Scand. J. Infect. Dis.— 1986.— Vol.18.— P.245—254.
43. *Pedersen B.K., Kharazmi A. et al.* Selective modulation of the CD4 molecular complex by *P. aerug.* alkaline protease and elastase // Scand. J. Immunol.— 1987.— Vol.26.— P.91—94.
44. *Pedersen B.K., Kharazmi A.* Inhibition of human killer cells activity by *P. aerug.* alkaline protease and elastase // Infect. Immun.— 1987.— Vol.55.— P.986—989.
45. *Pedersen S.S., Jensen T. et al.* Management of *P. aerug.* lung infection in Danish CF patients // Acta Paediatr. Scand.— 1987.— Vol.76.— P.955—961.
46. *Pedersen S.S., Koch C., Hoiby N.* Prevention and early treatment of *P. aerug.* infection in CF basic and clinical research // European Working Group for Cystic Fibrosis, Annual Meeting, 17-th: Proceedings.— Copenhagen, 1991.— P.135—144.
47. *Pedersen S.S., Hoiby N. et al.* // Thorax.— 1992.— Vol.47.— P.6—13.
48. *Petersen N.T., Hoiby N. et al.* // Acta Paediatr. Scand.— 1981.— Vol.70.— P.623—628.
49. *Pitchford K.C., Corey M. et al.* *Pseudomonas* species contamination of CF patients home inhaled equipment // J. Pediatr.— 1987.— Vol.111.— P.212—216.
50. *Pressler T., Szaff M., Hoiby N.* // Acta Paediatr. Scand.— 1984.— Vol.73.— P.541—547.
51. *Prince A.S., Nei H.C.* Brief Clinical and laboratory observations: use of piperacillin, a semisynthetic penicillin, in the therapy of acute exacerbation of pulmonologic disease in patients with CF // J. Pediatr.— 1980.— Vol.97.— P.146—151.
52. *Rampol R. et al.* // Infect. Immun.— 1980.— Vol.27.— P.614—619.
53. *Shapera R.M., Warwick W.J., Matsen J.M.* Clindamycin therapy of staphylococcal pulmonary infection in patients with CF // J. Pediatr.— 1981.— Vol.99.— P.647—650.
54. *Shwab U., Frank F. et al.* // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.— Copenhagen, 1991.— Abstr. 75.
55. *Schlesinger E., Miller M. et al.* Effect of longterm continuous anti-staphylococcal antibiotic treatment in young children with CF // Cystic Fibrosis Horizons / Ed. D. Lawson.— New York, 1984.— P.280; 414.
56. *Smith L., Ramsey B.* Antibiotic therapy for patients with CF // Cystic Fibrosis Symposium.— The Ritz — Carlton, Atlanta, 1991.— P.50.
57. *Spino S.M., Chai R.P. et al.* Cloxacillin absorption and disposition in CF // J. Pediatr.— 1984.— Vol.105.— P.823—835.
58. *Strandvick B.* Antibiotic therapy of pulmonary infection in Cf; Dosage schedules and duration of treatment // Chest.— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.146—149.
59. *Szaff M., Hoiby N.* Antimicrobial treatment of *St. aureus* in CF // Acta Paediatr. Scand.— 1982.— Vol.71.— P.821—826.
60. *Szaff M., Hoiby N., Flensburg E.W.* // Ibid.— 1983.— Vol.72.— P.651—657.
61. *Thomassen M.J., Demko C.A., Doershuk C.F.* CF: a review of pulmonary infections // Pediatr. Pulmonol.— 1987.— Vol.3.— P.334—351.
62. *Valerius N.H., Koch C., Hoiby N.* // Lancet.— 1991.— Vol.338.— P.725—726.
63. *Wall M.A., Terry G. et al.* Inhaled antibiotics in CF // Ibid.— 1983.— Vol.1.— P.1325.
64. *Wood D.E. et al.* // Infect. Immun.— 1980.— Vol.30.— P.694—699.
65. *Woolf R.A., Koup J.R. et al.* Pharmacokinetics of high dose acloccillin sodium in patients with CF // Clin. Pharmacol.— 1985.— Vol.4.— P.664—669.

Поступила 23.04.94.