

11. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older – the RECOVER trial//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2023;208(9):917–929. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1317OC>.
12. Sala MA, Jain M. Combination therapy with lumacaftor-ivacaftor in cystic fibrosis. Keeping it real// American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020;201(2):133–134. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1894ED>

УДК 616-056.7-053.2:616.24.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОЛОНИЗИРУЮЩИХ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Узакова Ш.Б., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Каримова М.Х., Алиев А.О.,
Ахунджонова Ш.Ю., Турсунова Ю.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Mukovitsidoz bilan kasallangan bolalarda nafas yo'llari patogenlarining mikrobiologik xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Kuzatuv ostida 0 oydan 14 yoshgacha bo'lgan, mukovitsidoz bilan kasallangan 106 nafar bemor bo'ldi. Mikrobiologik tadqiqotlar Namangan viloyati bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazida va Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi laboratoriyasida olib borildi va zamonaviy klinik mikrobiologiya standartlariga muvofiq o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari. *Pseudomonas aeruginosa* bilan nafas yo'llarining kolonizatsiyasi mukovitsidozli bemor bolalarning 45,3% ida, shu jumladan monokultura va mikroby uyushmalarida aniqlangan. *P. aeruginosa* ko'pincha *Staphylococcus aureus* bilan birgalikda aniqlangan (*P. aeruginosa* bilan barcha mikroby assotsiatsiyalarning 53,8%i), bu bemorlarning ushbu toifasida aralash infeksiyaning yuqori tarqalishini ko'rsatadi.

Xulosa. Olingan ma'lumotlar, patogenlarni o'z vaqtida aniqlash va antibiotiklarga qarshilikning mahalliy profilini hisobga olgan holda antibakterial terapiyani oqilona tanlash uchun mukovitsidoz bilan kasallangan bolalarda muntazam mikrobiologik monitoring zarurligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: mukovitsidoz, qo'zg'atuvchi, bolalar, *Pseudomonas aeruginosa*.

У детей с муковисцидозом микрофлора дыхательных путей и микробиом кишечника играют важную роль, поскольку они подвержены хроническим инфекциям и нарушениям пищеварения, связанным с этим заболеванием. Изменение микробиома, как в

SUMMARY

Objective. To study the microbiological characteristics of respiratory tract pathogens in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. We examined 106 children diagnosed with cystic fibrosis aged from birth to 14 years. Microbiological studies were performed at the laboratory of the Namangan Region Center for Pediatrics and the laboratory of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The studies were conducted in accordance with modern clinical microbiology standards.

Results. Respiratory tract colonization by *Pseudomonas aeruginosa* was detected in 45.3% of children with cystic fibrosis, occurring as both monocultures and microbial associations. *P. aeruginosa* was most frequently identified in combination with *Staphylococcus aureus* (53.8% of all microbial associations involving *P. aeruginosa*), indicating a high prevalence of mixed infections in this patient cohort.

Conclusion. The obtained data confirm the necessity of regular microbiological monitoring in children with cystic fibrosis to ensure timely pathogen identification and the rational choice of antibacterial therapy, taking into account the local antibiotic resistance profile.

Keywords: cystic fibrosis, pathogens, children, *Pseudomonas aeruginosa*.

легких, так и в кишечнике, может усугублять течение муковисцидоза и влиять на общее состояние здоровья ребенка. Ряд научных работ свидетельствует о том, что видовой состав микробиома желудочно-кишечного тракта и органов дыхания у детей, страдаю-

щих муковисцидозом, существенно варьируется в зависимости от географического региона проживания или этнической принадлежности пациентов [5,8].

Изменения в составе микробиоты дыхательных путей больных МВ начинаются уже в самом раннем возрасте [4,12]. Муковисцидоз – это системная экзокринопатия, вовлекающая в патологический процесс практически все органы. Генетически детерминированный дефект транспортного белка приводит к прогрессирующему загустению секрета экзокринных желёз. В дыхательных путях избыточная вязкость бронхиального секрета служит пусковым звеном для формирования стойкого воспалительного процесса.

Именно поражение бронхолёгочной системы определяет основной вклад в инвалидизацию и смертность больных. Прогностически неблагоприятным исходом у подавляющего большинства пациентов становится хроническая инфекция нижних дыхательных путей: её возбудителями чаще всего выступают *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter* spp., а также ряд других неферментирующих бактерий, что неизбежно влечёт за собой необходимость длительного и дорогостоящего антибактериального лечения [9].

Среди патогенов, определяющих прогрессирующее течение болезни со структурными изменениями лёгочной ткани, ключевое место занимает *P. aeruginosa*. При МВ синегнойная инфекция регистрируется у 60% взрослых больных – примерно вдвое чаще, чем у детей младшего возраста. Мукоидный фенотип *P. aeruginosa* отличается выраженной способностью к биоплёнкообразованию, которое обеспечивает микроорганизму защиту от противомикробных препаратов и способствует хронизации инфекционного процесса. Резистентность к антибиотикам влечёт за собой нарастание воспаления и стремительное снижение лёгочной функции, что закономерно ухудшает прогноз заболевания [6,10].

Среди возбудителей хронической лёгочной инфекции при МВ особое место занимает *P. aeruginosa* – грамотрицательная бактерия окружающей среды, чья способность колонизировать дыхательные пути при данном заболевании не имеет аналогов среди других патогенов. Хроническая форма инфицирования этим микроорганизмом фиксируется у более чем 60% взрослых больных, неизбежно ускоряя деградацию лёгочной функции и повышая риск летального исхода. Первичный контакт с возбудителем зачастую приходится на ранние периоды болезни; при своевременном обнаружении эрадикация теоретически осуществима, однако на практике достигается нечасто. Масштабные исследования показали, что со временем мукоидные варианты вытесняют иные штаммы, занимая господствующее положение в этиологической структуре хронического воспаления дыхательных путей – во многом благодаря сложным адаптационным механизмам, выработанным под давлением

антибактериальной терапии [7,11].

Комбинированные схемы антибиотикотерапии при хроническом инфекционном процессе у пациентов с МВ рассматриваются как предпочтительная тактика, поскольку изоляты одного вида, длительно существующие в лёгких, нередко демонстрируют неоднородную чувствительность к препаратам. Этот феномен обусловлен двумя параллельными процессами: с одной стороны, фенотипической вариабельностью как следствием адаптации к антибиотическому давлению и иммунному ответу хозяина; с другой – генетической нестабильностью, связанной с перемещением мобильных элементов, несущих детерминанты резистентности. Подобная неоднородность поддерживает выживаемость бактерий, снижает терапевтический эффект и способствует хронизации процесса, что делает обязательным определение чувствительности изолятов перед каждым курсом лечения [1,6].

Устранение ведущих патогенов – *P. aeruginosa*, MRSA, *Achromobacter* spp. и *B. cepacia complex* – остаётся приоритетом антибактериальной стратегии при МВ. Связь *P. aeruginosa* с прогрессирующим снижением лёгочной функции и сокращением продолжительности жизни убедительно подтверждена клиническими данными [3].

Критерии успешной эрадикации этого возбудителя по-прежнему нуждаются в уточнении, в том числе с применением молекулярно-генетических методов верификации.

Мукоцилиарная дисфункция, угнетение иммунной защиты, а также продолжительные курсы антибиотиков и кортикостероидов создают условия, при которых лёгочный аспергиллёз у пациентов с МВ получает благоприятную почву для развития. Колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* spp. принято констатировать в тех случаях, когда грибы этого рода выявляются не менее чем в 50% образцов мокроты или фиксируются на протяжении шести и более месяцев в году – при условии отсутствия инструментально верифицированного снижения лёгочной функции и клинической картины обострения [2].

Поскольку убедительных данных о негативном воздействии такой колонизации на вентиляционные показатели до настоящего времени не накоплено, сам по себе этот факт не служит основанием для назначения антимикотических препаратов.

Из всех осложнений, обусловленных *Aspergillus* spp., у данной группы больных наибольшее распространение имеет аллергический бронхолёгочный аспергиллёз. В его основе лежит гиперчувствительная реакция немедленного типа на присутствие гриба в воздухоносных путях; при запоздалой диагностике и отсутствии адекватного лечения процесс закономерно завершается фиброзными изменениями лёгочной ткани и стойкой дыхательной недостаточностью. Инвазивные формы аспергиллёза при МВ – явление редкое и встречаются почти исключительно в пост-

трансплантационном периоде на фоне иммуносупрессии [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы являлось изучение микробиологических особенностей возбудителей, колонизирующих дыхательные пути у детей, страдающих муковисцидозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 106 детей с верифицированным диагнозом муковисцидоз в возрастном диапазоне от первых месяцев жизни до 14 лет. Забор биологического материала осуществлялся в период плановых кварталных госпитализаций; к анализу принимались образцы с титром микроорганизмов не ниже $1,0 \times 10^6$ КОЕ/мл. В качестве исследуемого материала использовали мокроту, глубокие мазки с задней стенки глотки и бронхиальный секрет, получаемый при бронхоскопии. Лабораторная работа проводилась на базе двух учреждений – лаборатории ОДММЦ Наманганской области и лаборатории РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз – в строгом соответствии с актуальными стандартами клинической микробиологии.

Антибиотикочувствительность выделенных штаммов определяли методом диско-диффузии. Бактериальную суспензию, доведённую до мутности 0,5 по стандарту МакФарланда, равномерно распределяли по поверхности питательного агара в чашке

Петри, после чего на среду помещали диски с фиксированными концентрациями антибактериальных препаратов. Диффундируя в агар, антибиотик формировал вокруг каждого диска зону подавления роста. По завершении ночной инкубации при температуре 35–37 °С диаметры зон ингибирования измеряли в миллиметрах и интерпретировали в соответствии с установленными критериями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам микробиологических исследований среди больных детей с МВ при бактериологическом исследовании мазка из зева и микробиологическое исследование мокроты было выявлено, *Staf. Aureus* – в 15 (14,0%) случаев, *Pseudomonas aeruginosa* – 22 (20,75%), *Klebsiella pneumonia* – 2 (1,8%), *Klebsiella* spp. – 7 (6,6%), *Escherichia coli/streptococcus pyogenes* – 1 (0,9%), *St. haemolyticus* – 1 (0,9%), *St. epidermidis* – 1 (0,9%), *Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa* – 14 (13,2%), *Candida* spp – 1 (0,9%), *Shewanella putrefaciens* – 1 (0,9%), *Streptococcus* spp. – 2 (1,9%), *Klebsiella* spp./*St.aureus* – 1 (0,9%), *Streptococcus pneumoniae/Ps.aeruginosa* – 4 (3,8%), *Acinobacter* spp./*St.aureus* – 2 (1,9%), *Klebsiella* spp./*Ps.aeruginosa* 6 (5,7%), *Proteus* spp./*Ps.aeruginosa* м 1 (0,9%), *Klebsiella* spp./*Candida* spp. – 1 (0,9%), *Streptococcus* spp./*Ps.aeruginosa* – 1 (0,9%), *Acinobacter* spp. м 1 (0,9%) (табл. 1).

Таблица 1

Возбудители	Дети с МВ n=106	
	Абс.	%
<i>Staf. Aureus</i>	15	14,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	20,75
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	1,9
<i>Klebsiella</i> spp.	7	6,6
<i>Escherichia coli/streptococcus pyogenes</i>	1	0,9
<i>St. haemolyticus</i>	1	0,9
<i>St. epidermidis</i>	1	0,9
<i>Staphylococcus aureus/Pseudomonas aeruginosa</i>	14	13,2
<i>Candida</i> spp	1	0,9
<i>Shewanella putrefaciens</i>	1	0,9
<i>Streptococcus</i> spp.	2	1,9
<i>Klebsiella</i> spp./ <i>St.aureus</i>	1	0,9
<i>Streptococcus pneumoniae/Ps.aeruginosa</i>	4	3,8
<i>Acinobacter</i> spp./ <i>St.aureus</i>	2	1,9
<i>Klebsiella</i> spp./ <i>Ps.aeruginosa</i>	6	5,7
<i>Proteus</i> spp./ <i>Ps.aeruginosa</i>	1	0,9
<i>Klebsiella</i> spp./ <i>Candida</i> spp.	1	0,9
<i>Streptococcus</i> spp./ <i>Ps.aeruginosa</i>	1	0,9
<i>Acinobacter</i> spp.	1	0,9
Отрицательный результат	22	20,75
Всего	106	100

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди ведущих возбудителей при МВ доминируют *Staphylococcus aureus* – 14% и *Pseudomonas aeruginosa* – 20,75%. Согласно данным международных публикаций, *P. aeruginosa* имеет большее кли-

ническое значение в сравнении с *S. aureus* с точки зрения темпов прогрессирования бронхолегочного поражения: колонизация этим патогеном ассоциирована с более тяжёлым течением лёгочного процесса у детей. Идентификация микрофлоры предполагает

дифференцированный подбор антибактериальной терапии с учётом спектра чувствительности штаммов, который отличается существенной вариабельностью.

В ходе микробиологического мониторинга нижних дыхательных путей у 106 детей с муковисцидозом *P. aeruginosa* была обнаружена у 48 пациентов, что составило 45,3%. Изолированная *P. aeruginosa* зарегистрирована у 22 детей – 20,75% от общего чис-

ла обследованных.

Изолированная *P. aeruginosa* определялась в различных возрастных группах, однако начиная с 7-летнего возраста отмечалось нарастание частоты её выявления среди детей с МВ.

Среди 22 пациентов с изолированной *P. aeruginosa* распределение по полу было следующим: 8 девочек (36,4%) и 14 мальчиков (63,6%) (рис. 1).

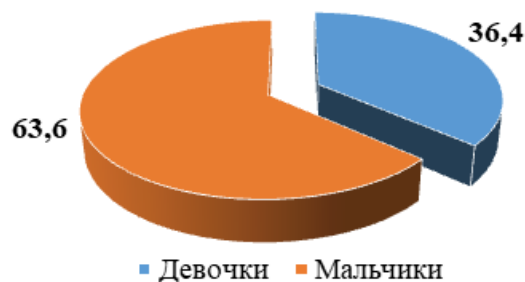


Рис. 1. Изолированная *P. aeruginosa* в зависимости от пола детей МВ, (%).

Распределение случаев изолированной *P. aeruginosa* по возрастным группам выглядело следующим образом: у детей в возрасте от 0 до 2 лет данный возбудитель был выявлен в 13,6% случаев (n=3),

в группе дошкольников от 3 до 6 лет – в 27,3% (n=6), тогда как наибольшая доля приходилась на детей в возрасте от 7 до 18 лет – 59,1% (n=13) (рис. 2).

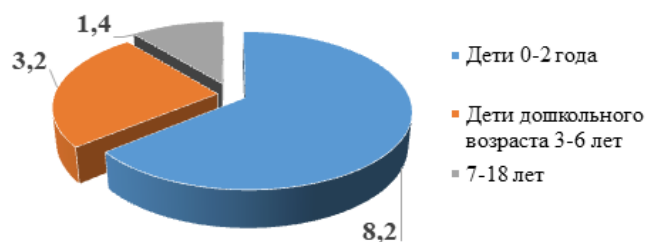


Рис. 2. Изолированная *P. aeruginosa* в разных возрастных группах детей МВ, (%).

Сочетанная инфекция, при которой *P. aeruginosa* выявлялась в комбинации с другими возбудителями, зарегистрирована у 24,5% детей. Среди выявленных микробных ассоциаций наибольший удельный вес занимало сочетание *P.aeruginosa* + *S. aureus* – 53,8%. Далее по частоте следовали: *P.aeruginosa* +

Klebsiella spp. – 23,1%, *P. aeruginosa* + *Streptococcus* spp. – 15,4%, а сочетания *P.aeruginosa* + *Proteus* spp. и *P.aeruginosa*+*Streptococcus pneumoniae* регистрировались с одинаковой частотой – по 3,8% каждое (рис. 3).

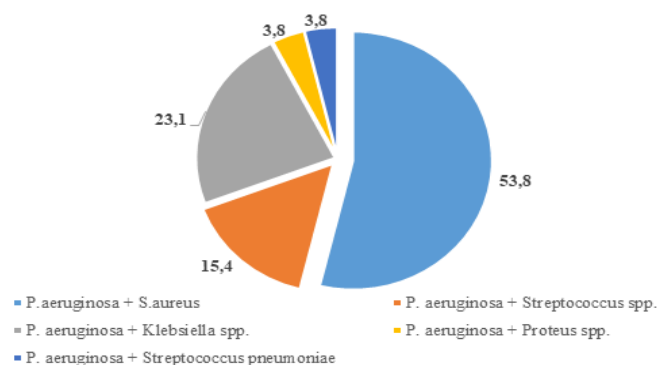


Рис. 3. Частота встречаемости *Pseudomonas aeruginosa* в комбинации с другими возбудителями среди детей с МВ, (%).

Данные об антибиотикочувствительности выделенных штаммов представлены в таблице 2. Для *Staphylococcus aureus* картина распределения чувствительности выглядела следующим образом: девять из десяти изолятов сохраняли чувствитель-

ность к цефалоспорином третьего поколения, тогда как доля резистентных штаммов не превышала 9%. Цефалоспорины четвертого поколения и макролиды демонстрировали сопоставимую активность: чувствительность к обоим группам составила 85%.

Таблица 2

Спектр антимикробной чувствительности *Staphylococcus aureus* у детей, страдающих муковисцидозом

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов (%)	Количество резистентных штаммов (%)
Пенициллины	60%	30%
Цефалоспорины II поколения	40%	60%
Цефалоспорины III поколения	91%	9%
Цефалоспорины IV поколения	80%	20%
Карбапенемы	100%	
Макролиды	80%	20%
Аминогликозиды	85%	6%
Фторхинолоны	50%	50%
Гликопептиды	100%	
Линказамины	20%	80%

Пенициллины и цефалоспорины второго поколения уступали по эффективности: чувствительность к ним зафиксирована лишь у 60% протестированных штаммов. Чувствительность к аминогликозидам была зафиксирована в 85% случаев, тогда как 6% штаммов оказались резистентны к данной группе препаратов. Полная чувствительность – 100% – отмечалась к антибиотикам группы линкозамидов, в частности к ванкомицину.

Как следует из полученных данных, *Staphylococcus aureus* демонстрирует абсолютную

чувствительность к гликопептидам и карбапенемам, что позволяет рассматривать препараты данных групп в качестве средств эмпирической антибактериальной терапии у детей с МВ.

При исследовании штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 3) установлен высокий уровень чувствительности к аминогликозидам – 83% случаев. Чувствительность к карбапенемам составила 20%, к цефалоспорином III поколения – 22%. Полная чувствительность – 100% – зафиксирована к полимиксинам, в частности к колистину.

Таблица 3

Спектр антимикробной чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* у детей, страдающих муковисцидозом

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов (%)	Количество резистентных штаммов (%)
Аминогликозиды	83%	17%
Карбапенем	20%	26%
Цефалоспорины III поколения	22%	17,4 %
В-лактамы	10%	18%
Макролиды		40%
Полимиксины	100%	

Анализ профиля чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* показал, что аминогликозиды и полимиксины демонстрируют наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя, что обосновывает их применение в схемах эмпирической антибактериальной терапии при муковисцидозе.

ВЫВОДЫ

1. В структуре микробного пейзажа дыхательных путей у детей с муковисцидозом преобладали два ведущих возбудителя: *Pseudomonas aeruginosa* – 20,75% и *Staphylococcus aureus* – 14,0%. Колонизация респираторного тракта *P. aeruginosa* была зафиксирована у 45,3% обследованных пациентов, причём у 20,75% детей данный микроорганизм выделялся в качестве единственного возбудителя – в виде монокультуры. Наибольшая частота выявления *P. aeruginosa*

отмечалась в возрастной группе 7-18 лет (59,1%).

2. Штаммы *Staphylococcus aureus* сохраняли высокую чувствительность к цефалоспорином III поколения (91%), карбапенемам и гликопептидам (100%), тогда как *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировала максимальную чувствительность к полимиксинам (100%) и аминогликозидам (83%).

3. Полученные результаты подтверждают ведущую роль *P. aeruginosa* в формировании хронической бронхолегочной инфекции у детей с муковисцидозом и обосновывают необходимость проведения регулярного микробиологического мониторинга для рационального выбора антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Тихомиров Е.Е., Прилипов А.Г., Русакова Е.В., Хачиян М.М., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Афанасьева М.В. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 2. С. 102-11110.24110/0031-403X- 13 2020-99-2-102-111.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., и др.// Клинические рекомендации / Кистозный фиброз (муковисцидоз) 2021 225 с.
3. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Монография муковисцидоз: издание 2-е переработанное и дополненное: Москва: Медпрактика, 2021, - С. 680, ISBN: 978-5-98803-450-6.
4. Рыжова Н.Н., Воронина О.Л., Лосева Э.В., Аксенова Е.И., Кунда МС, Шарапова НЕ, Шерман ВД, Гинцбург АЛ. Микробиом респираторного тракта детей с муковисцидозом//Сибирское медицинское обозрение. 2019;(2):19-28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28.
5. Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., Горина Ю.В., Кондакова О.Б., Демьянов Д.С., Пушкин А.А., Савостьянов К.В. Коморбидные состояния у детей с муковисцидозом из различных этнических групп Северо-Кавказского федерального округа//Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2024; 5(2): 66-78 <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-66-78> <https://elibrary.ru/wlrpmu>.
6. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Прилипов А.Г., с соавт., Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского: Науч. журн./ Изд-во: ООО «Педиатрия» Москва, Том 97, №2, 2018 С.77- 86.
7. Тронза Т.В., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р., Плоскирева А.А., Кондратьева Е.И. Характеристика основных микробных патогенов у детей с муковисцидозом Московского региона // Архив педиатрии и детской хирургии. 2023; 1(2):12-23. <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-2-12-23>.
8. Deschamp A.R., Chen Y., Wang W.F., Rasic M., Hatch J., Sanders D.B., et al. The association between gut microbiome and growth in infants with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2023; 22(6): 1010-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.001>.
9. National consensus (2nd edition) “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy” 2018 / Edited by E. I. Kondratieva, N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranova. Moscow. LLC “Company BORGES” Publ., 2018, 356 p
10. Perikleous EP, Gkentzi D, Bertzouanis A, Paraskakis E, Sovtic A, Fouzas S. Antibiotic resistance in patients with cystic fibrosis: past, present, and future// Antibiotics. 2023;12(2):217. DOI: 10.3390/antibiotics12020217.
11. Polikarpova S.V., Zhilina S. V., Kondratenko O. V., Lyamin A. V., Borzova Yu.V., Zhestkov A. V. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis, Moscow. 2019, 127 p. (in Russ.) ISBN 978-5-94789-905-4.
12. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, Saiman L. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis//Chest. 2016;149(2):390-400. DOI: 10.1378/ chest.15-0676.