

Клинические рекомендации

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

Кодирование по Международной E84
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 2019

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Российское респираторное общество**

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10).....	7
1.5 Классификация.....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.7 Примеры диагнозов	12
2. Диагностика.....	13
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	14
2.3 Лабораторная диагностика	14
2.4 Инструментальная диагностика	18
2.5 Дифференциальный диагноз	20
3. Лечение	21
3.1 Консервативное лечение	21
3.2 Кинезитерапия	47
3.3 Диета и витаминотерапия	49
3.4 Хирургическое лечение.....	61
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	61
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	62
6. Организация оказания медицинской помощи.....	62
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	65
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	65
Список литературы	69
Приложение А1 Состав рабочей группы	75
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	78
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	82
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	85
Приложение В. Информация для пациентов.....	86
Приложение Г1. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом	87

Ключевые слова

- Антибактериальная терапия;
- Бронхоэктазы;
- Дети;
- Кинезитерапия;
- Компьютерная томография;
- Муковисцидоз;
- Неонатальный скрининг;
- Панкреатическая недостаточность;
- Педиатрия;
- Потовый тест;
- Трансмембранный регулятор гена муковисцидоза;
- Ферментозаместительная терапия;
- Хронический бронхит.

Список сокращений

АБП - антибактериальные препараты
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ - индекс массы тела
ИРТ - иммунореактивный трипсин
КС – кортикостероидные препараты
КТ - компьютерная томография
ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение
ЛС – лекарственные средства
МВ - муковисцидоз
МВТР - трансмембранный регулятор гена муковисцидоза
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за секунду
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦД - первичная цилиарная дискинезия
СЦТ - среднепочечные триглицериды
УДХК - урсодезоксихолевая кислота

Термины и определения

Е84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями (МКБ 10 - E84.0) или классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS) - случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень эластазы кала 1 не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляется наличие мутаций, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной.

Е84.8 - Кистозный фиброз с другими проявлениями (МКБ10 - E84.8) или классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI) соответствует классическому муковисцидозу с абсолютной панкреатической недостаточностью без и с осложнениями.

Хроническая панкреатическая недостаточность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) определяется активностью эластазы-1 в стуле: колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы; снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Стадии цирроза у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) устанавливаются по шкале METAVIR: F1 – фиброз только портальных трактов; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза; F4 – цирроз.

Жизненные показания при муковисцидозе - это состояния, которые могут привести к снижению функции легких или других органов, следствием чего будет сокращение продолжительности жизни. Для муковисцидоза такими состояниями являются: первичный или интермиттирующий или хронический высеv: *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex*, *MRSA*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллез, структурные изменения в легких (бронхоэктазы), кровохарканье, синдром потери соли, хроническая панкреатическая недостаточность, мекониевый илеус или синдром дистальной интестинальной обструкции, цирроз печени, желчекаменная болезнь, белково-энергетическая недостаточность и дыхательная недостаточность любой степени.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Кистозный фиброз (Муковисцидоз - МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [1].

1.2 Этиология и патогенез

Ген МВ был изолирован в 1989 г., он расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. На сегодняшний день выделено около 2 000 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ. Среди них, согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (52,8%), CFTRdele2,3 (6,21%), E92K (3%), 2143delT (2,15%), 3849+10kbC>T (2,02%), W1282X (1,9%), 2184insA (1,85%), 1677delTA (1,81%), N1303K (1,54%), G542X (1,35%), L138ins (1,24%) [3].

МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл. 1) [1, 8].

Таблица 1 - Патогенез МВ

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.

Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаз, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек. Азооспермия	Бесплодие

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти пациентов (95%).

1.3 Эпидемиология

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБУ Медико-генетический научный центр 1:9000 новорожденных [1, 4].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10)

Кистозный фиброз (E84):

E84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

E84.1 - Кистозный фиброз с кишечными проявлениями¹;

E84.8 - Кистозный фиброз с другими проявлениями;

E84.9 - Кистозный фиброз неуточнённый².

¹ – Код E84.1 Изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской Ассоциации Муковисцидоза. Код E84.1 - кистозный фиброз с кишечными проявлениями не рекомендуется использовать [5, 6].

² - В настоящее время - неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз

1.5 Классификация

Классификация, принятая ВОЗ, Международной Ассоциацией Муковисцидоза, Европейской Ассоциацией Муковисцидоза [1,2 3,3,4 7,8,9,10]:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания*), PI. E84.8.
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания*), PS. E84.0.
- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** E84.9.
- Заболевания, ассоциированные с геном CFTR****
 - изолированная обструктивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные бронхоэктазы.

В клинической практике используется классификация, представленная в таблице 2 [11].

Таблица 2. Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000*), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза), опубликовано - https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf

	Характеристика бронхолегочных изменений				
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ²		
Классический муковисцидоз Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8) Легочная форма заболевания	Хронический обструктивный бронхит Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации Пневмофиброз	Вне обострения Обострение Тип Обострения: Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип	0 I. ст. II. ст. III. ст.	Синусит Синдром псевдо-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией)

(муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)					ЖКБ Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
	Генотип (мутации гена CFTR)				Указать согласно базе данных CFTR2.org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB http://seqdb.med-gen.ru/)
	Микробиологический статус (указывается дата первичного посева микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)				Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>B. ceratia</i> Другие инфекции. Микробные ассоциации
	Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз ³ – E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном CFTR: ⁴ – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит;				Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция Инфекция, вызванная <i>B. ceratia</i> Другие инфекции

	диссеминированные бронхоэктазы	Микробные ассоциации
--	--------------------------------	----------------------

Примечания:

¹ Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капанова Н.И. (2000).

² Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения.

³ Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия лэне являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Используется новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз»

⁴ Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Тяжесть состояния устанавливается согласно Приложению к приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с 01 января 2019, см. раздел «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата»)

В будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

С раннего возраста соответствуют симптоматике бронхолегочной инфекции. У большинства детей отмечаются часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхита. Достаточно рано появляется кашель с выделением гнойной мокроты. Помимо этого может отмечаться свистящее дыхание, слышимое на расстоянии и/или «оральная крепитация». При распространенном процессе с варикозными и/или мешотчатыми БЭ может отмечаться одышка. Также обращает внимание наличие задержки прибавки веса, частый обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул. Кожные покровы имеют «соленый» привкус.

Перечисленные респираторные симптомы, кроме частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом и «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Наличие у пациента симптомов, указанных в таблице 6, требует проведения дифференциального диагноза МВ. Необходимо учитывать, что перечни симптомов, представленные в таблице 3, составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп пациентов с МВ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста

Таблица 3 - Клинические проявления, требующие дифференциального диагноза с МВ

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха Соленый вкус кожи Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипoeлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия / отеки
Дошкольный	Стойкий кашель с или без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной интестинальной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола Снижение фертильности у лиц женского пола

Влажный коклюшеподобный кашель с гнойной вязкой мокротой наблюдается с первых недель жизни, иногда вплоть до рвоты, одышка. Могут наблюдаться различные деформации грудной клетки. При распространенном поражении легочной ткани нередко можно обнаружить косвенные признаки хронической гипоксии: деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и/или ногтей по типу «часовых стекол».

Перкуторно над легкими может выслушиваться коробочный оттенок звука и/или участки притупления, при аускультации – ослабление дыхания, сухие и разнокалиберные (преимущественно среднепузырчатые) влажные хрипы локальные или распространенные, в зависимости от объема поражения.

При обследовании верхних дыхательных путей выявляется хронический пансинусит, нередко полипозный. При обследовании желудочно-кишечного тракта живот увеличен в размерах («лягушачий»), в случае развития цирроза - гепатоспленомегалия.

Таблица 4 - Клинические проявления, характерные для муковисцидоза [11].

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<u>Желудочно-кишечные:</u> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей	<u>Желудочно-кишечные:</u> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • Синдром дистальной интестинальной обструкции • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • ЖКБ у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит
<u>Со стороны дыхательных путей:</u> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>Ps. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceratia</i> • Полипы носа у детей	<u>Со стороны дыхательных путей:</u> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>s. aeruginosa</i>, <i>A. xilosoxidans</i>, <i>H. Influenzae</i> • Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости • Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита • Хронический и/или продуктивный кашель • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Полипы носа у взрослых • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
<u>Другое:</u> • Синдром электролитных нарушений • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков	<u>Другое:</u> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет

1.7 Примеры диагнозов

- Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип F508del/F508del], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая инфекция *Ps.aeruginosa*. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Отставание в физическом развитии. БЭН 2ст.

- Кистозный фиброз (Муковисцидоз – E 84.8) [генотип: гетерозигота по мутации 2143delT/ не известна], легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая инфекция *Staphylococcus aureus*, хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa* (2017 -2019), *Achromobacter ruhlandii* (первичный высев). Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Назальный полипоз 2 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастрит антрального отдела желудка. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброэластометрии печени). Нарушение толерантности к глюкозе.

2. Диагностика

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами наличия мутации гена МВТР, такими как: выявление клинически значимых мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала одним из методов.

В настоящее время существует несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [1]. В случае доступности скрининга новорожденных и методики измерения разности кишечных потенциалов актуальна схема, представленная в таблице 5. Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца.

Таблица 5. Диагностические критерии МВ.

Характерные клинические проявления МВ (патология органов дыхания и придаточных пазух носа, желудочно-кишечные нарушения и нарушения питания, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)	Плюс	Положительный потовый тест
МВ у сибсов		Положительная разность кишечных потенциалов
Положительный неонатальный скрининг		Две значимые мутации в гене МВТР

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков, представленных в таблице 6. Данные критерии разработаны группой европейских экспертов [12,15]

Таблица 6. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года, пересмотр 2018 года [12,15] и национальным консенсусом (2016) [11].

Положительная потовая проба и/или Две мутации МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногенемия или Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел 1.6 Клиническая картина.

2.2 Физикальное обследование

Ребенку с подозрением на МВ следует провести полное физикальное обследование, т.к. при этом заболевании имеются мультиорганные проявления.

См. раздел 1.6 Клиническая картина.

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз (неонатальный скрининг) [1,7].

(УУР – С, УДД - 5).

Комментарий: Проводится у всех новорожденных.

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ИРТ1 (чувствительность более 96%, специфичность не менее 99,8%), потовый тест. На первом этапе в крови новорожденных (4-5 день у доношенных, 7-8 день у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом №185 от 22.03.2006 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания". При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21-28 день жизни. При положительном ретесте проводится потовая проба. Позитивный потовый тест расценивают как положительный результат скрининга, и пациента направляют в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение).

Таблица 7. Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации

I этап	На 3-4 день у доношенного (на 7-8 –й – у недоношенного) новорожденного –
--------	--

	определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови
II этап	При положительном результате (cut-off >99,5 центиля) на 21-28-й день повторный тест на ИРТ
III этап	При положительном результате – потовая проба
IV этап	При пограничном результате потовой пробы – дополнительные методы обследования, включая ДНК-диагностику, определение разности кишечных потенциалов и другие.

- Для диагностики муковисцидоза рекомендуется количественное определение уровня хлоридов в поте (Исследование уровня хлоридов в поте) [1,2,3,7,].

(УУР – В, УДД - 4).

Комментарии:

Потовый тест является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза, проводится как минимум дважды. Классический метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959 г.) является «золотым стандартом диагностики», проводится как минимум дважды. Пограничные значения хлора 30-59 ммоль/л, патология 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1,3,7,15]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

Потовый тест путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов коррелирует с определением уровня хлоридов, позволяет получить адекватный результат при количестве пота в образце – 3-10 мкл.

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель: выше 80 ммоль/л; пограничным значением – 50-80 ммоль/л; нормальным – до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

- В качестве дополнительного теста может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [1,7, 15, 16,17]

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *Плотность тока короткого замыкания (ΔISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) в контрольной группе составила $8.98 \pm 3.42 \mu A/cm^2$. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $25.78 \pm 4.41 \mu A/cm^2$. В ответ на введение гистамина ΔISC изменяется в положительную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $101.68 \pm 10.99 \mu A/cm^2$ [18].*

- Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата, или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена/-ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры [1,7].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: Микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на дрожжевые грибы, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на мицелиальные грибы, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелиальные), Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, Определение ДНК метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование, Определение ДНК метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование, Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки для выявления генов приобретенных карбапенемаз бактерий, Выявление генов приобретенных карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, Выявление генов приобретенных карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), Молекулярно-биологическое исследование мокроты

(индуцированной мокроты, фаринго-трахеальных аспиратов) на *Staphylococcus aureus*, Определение ДНК *Staphylococcus aureus* в мокроте (индуцированной мокроте, фаринго-трахеальных аспиратах) методом ПЦР, количественное исследование, Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты, эндотрахеального аспирата на *Pseudomonas aeruginosa*, Определение ДНК *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, молекулярно-биологическое исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, мокроты, эндотрахеального аспирата на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, Определение ДНК метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроте, эндотрахеальном аспирате методом ПЦР, качественное исследование, Определение ДНК метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроте, эндотрахеальном аспирате методом ПЦР, количественное исследование, Молекулярно-биологическое исследование для подтверждения принадлежности культуры микобактерий к *Mycobacterium tuberculosis complex* или нетуберкулезным микобактериям, Молекулярно-биологическое исследование культуры, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала, для выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности, Определение генов приобретенных карбапенемаз класса металло- β -лактамаз групп VIM, IMP и NDM в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала, методом ПЦР, Определение генов приобретенных карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала методом ПЦР, Определение генов β -лактамаз расширенного спектра в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала методом ПЦР, Определение генов метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* и метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp.* в культуре, полученной путем бактериологического посева образцов различного биологического материала методом ПЦР, Экспресс-определение чувствительности к антибиотикам

эндотоксинов в мокроте, Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты, Микроскопическое исследование лаважной жидкости.

- Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности (копрология - определение нейтрального жира в кале, эластаза-1 кала) (Копрологическое исследование, Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале) [1].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендуется проведение лабораторных исследований на аллергический бронхолегочный аспергиллез пациентам с подозрением на данное осложнение [1,7].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *уровень общего иммуноглобулина E (IgE), специфические IgE и IgG к Aspergillus fumigatus (Исследование уровня общего иммуноглобулина E в крови, Определение антител к грибам рода аспергиллы (Aspergillus spp.) в крови, Комплекс исследований для выявления аллергена).*

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости (Спиральная компьютерная томография легких) [1,11,12].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Рентгенография органов грудной клетки (Рентгенография легких, Рентгенография легких цифровая) может выявить такие признаки как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальную инфильтрацию, ателектазы, бронхоэктазы, буллы, однако данный метод все же недостаточно информативен при муковисцидозе.*

В настоящее время компьютерная томография является основным методом диагностики изменений в легких при МВ (рекомендуется с 5 лет, ранее - по показаниям).

- Рекомендовано у всех пациентов с МВ исследовать функцию внешнего дыхания [1,11,12].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5 лет, в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного*

выдоха, диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже. Наиболее часто у пациентов с МВ выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева).

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Флоуметрия дыхания, Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов.

- Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (Эхокардиография, Эхо-КТ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [1].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано пациентам с МВ для исключения/подтверждения туберкулезной инфекции проведение пробы Манту (внутрикожная проба с очищенным туберкулином), если не была проведена в декретированные сроки, при необходимости – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, и/или тест с высвобождением гамма-интерферона лимфоцитами: IGRA-тесты (Interferon- γ release assays) – иммунологические методы, основанные на стимуляции Т-лимфоцитов пептидными антигенами и выработке интерферона γ , секретируемого клетками крови инфицированного *M. tuberculosis* человека (Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови). [1,11].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование печени, Ультразвуковое исследование гепатобиллиарной зоны), особое внимание уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени. [1,11,12].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: наличие линейного кровотока в печени свидетельствует о формировании фиброза. Целесообразно сопоставить с данными фиброэластометрии.

- Рекомендовано проведение фиброэластометрии печени (Эластометрия печени) с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR [1,11].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано проведение трахеобронхоскопии в случаях необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности проведения консервативной терапии [1,11].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: рассматривается в клинических случаях, когда стандартная консервативная терапия (ингаляции дорназой альфа, преднизолон перорально) не эффективна и требуется подтверждение идентификации микробного пейзажа пациента с определением чувствительности к антимикробным препаратам.

2.5 Дифференциальный диагноз

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация фтизиатра, проба Манту, при необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходима консультация врача иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции T клеток, B клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – характерные клинические проявления: хронический бронхит, бронхоэктазы (у части пациентов), хронический синусит, хронический отит (триада Картагенера у половины пациентов первичной цилиарной дискинезией сопровождаются сходными клиническими проявлениями и обратным расположением внутренних органов), патологические изменения по данным световой микроскопии (отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия) и/или электронной микроскопии (патология строения ресничек) биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, генетическое исследование (с помощью панелей, включающих гены DNAH5, DNAH11, DNAI1, DNAI2, NME8

(TXNDC3), DNAL1 , CCDC151, CCDC114, ARMC4, CCDC114, ARMC4, CCDC103, DYX1C1, SPAG1, LRRC6, DNAAF2, DNAAF1 (LRRC50), C21orf59, DNAAF3, ZMYND10, DNAAF5 (HEATR2) , HYDIN [84], RSPH1, RSPH9, RSPH4A, RSPH3, DRC1 (CCDC164), GAS8(DRC4),CCDC65(DRC2), CCDC39, CCDC40, OFD1 (редкий фенотип), CCNO, RPGR и MCIDAS (два последних – пигментные ретиниты, обычно диагностируемые у взрослых пациентов), как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией – снижен, см. КР по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией).

3. Лечение

Цели лечения:

- Обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;
- Предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе;
- Обеспечить физическое развитие согласно возрастным нормам
- Обеспечить профилактику осложнений

Обязательные составляющие лечения:

- Диетотерапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Муколитическая терапия;
- Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- Антибактериальная терапия;
- Витаминотерапия [1,7]

3.1 Консервативное лечение

Муколитические препараты

- Рекомендовано проведение активной муколитической терапии [1,2,3,7].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: выбор лекарственных средств: определяется индивидуально.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного дебета мокроты, изменений ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности).

Оценка безопасности лечения: клинически (специальных стандартизованных методик оценки безопасности этих лекарственных средств не существует).

Дополнительные замечания: все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Перед сеансом кинезитерапии желательно, а при наличии бронхообструкции – обязательно, перед ингаляциями муколитиков провести ингаляции бронхолитиков.

В клинической практике применяется несколько классов муколитических препаратов:

- *дорназа альфа^{**} (код АТХ: R05CB13) - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы; хронический синусит) 2 раза в сутки с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля [1,11,12,46].*

(УУР – А, УДД – 1)

- *7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом (код АТХ A12CA01) применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей [1,11,12, 15,47].*

(УУР – В, УДД – 2)

- *Маннитол^{**} в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [11,12,48].*

(УУР – В, УДД – 2)

Маннитол применяется в дозе 400 мг дважды в день через ингалятор. Перед назначением маннитола пациент должен пройти тест на бронхиальную гиперреактивность при назначении начальной дозы.

Бронхолитические препараты

- *Рекомендовано назначение бронхолитической терапии пациентам с МВ [1,11,12,15, 7].*

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *противопоказанием является индивидуальная непереносимость.*

- *Рекомендуется при возникновении затрудненного дыхания и одышки назначить бронхолитик короткого действия сальбутамол^{**} (Код АТХ: R03CC02) в режиме «по требованию» [1,11].*

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: в режиме «по требованию» используется сальбутамол^{**} (Код АТХ: R03CC02), либо другой фармакотерапевтический препарат данной АТХ.

- Рекомендуется перед проведением кинезитерапии назначить бронхолитик короткого действия [1,12].

(УУР – С, УДД – 5);

- Рекомендуется при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика > 15%) назначить: коротко действующий β₂-агонист (сальбутамол^{**}) в сочетании с М-холинолитиком (ипратропия бромид^{**} (Код АТХ: R03BB01) или препараты пролонгированного действия – салметерол (Код АТХ: R03AK06) или формотерол^{**} (Код АТХ: R03AC13) или тиотропия бромид^{**} (Код АТХ: R03BB04) [1].

(УУР – С, УДД – 5);

Комментарий: применение препаратов вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

При назначении ингаляционных бронхолитиков детям до 10 лет и пациентам с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ₁ < 30% от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера или, при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов, через спейсер.

Выбор пути введения бронхолитика: предпочтение отдается ингаляционному введению.

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы бронхообструкции) и по данным спирометрии.

Оценка безопасности лечения: клинически и по результатам объективного осмотра (число сердечных сокращений, сердечный ритм)

- Пациентам с ночными эпизодами удушья при доказанной неэффективности ингаляционной терапии рекомендовано рассмотреть вопрос назначения пролонгированных теофиллинов внутрь [1].

Комментарий: препараты данной фармакотерапевтической группы обладают неудовлетворительным профилем безопасности, их применение следует рассматривать

только в исключительных случаях, так как сопровождается крайне высоким риском развития собственных и потенцированных нежелательных явлений.

Антибактериальные препараты (АБП)

- Рекомендована антибактериальная терапия (плановые курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне ОРИ) или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^4 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании. Для грамотрицательной микрофлоры (*P.aeruginosa*, *B. cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp*), MRSA, нетуберкулезных микобактерий или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний. [3,7,8, 11,12,13,14].

(УУР – А, УДД – 2)

- При проведении антибактериальной терапии (АБТ) следует ориентироваться на чувствительность к антибактериальным препаратам выделенного микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* и др.) [19,20,21].

(УУР – В, УДД – 5)

- Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [3,7,8,11,12,13,14]

(УУР – В, УДД – 5)

- При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии [11].

(УУР – В, УДД – 5)

Комментарии:

Пациентам с МВ назначают максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ.

- **Противопоказания:** определяются индивидуально и зависят от индивидуальной непереносимости (в том числе аллергии), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста пациента.

- **Выбор лекарственных средств** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному АБП; фазой заболевания (обострения – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); эффективностью терапии предшествующего обострения легочной инфекции
- **Выбор пути введения** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; фазой заболевания (обострение – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная – стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре с курсом лечения 14-21 день. После появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.
- После окончания курса внутривенной терапии рекомендуется проведение профилактических курсов АБТ при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* в сочетании с активной кинезитерапией [1,7,11,12,14,15,25-26].

(УУР – В, УДД – 5)

- При острой респираторной инфекции назначается пероральная антибактериальная терапия в домашних условиях [3,6,7,8,13,15]

(УУР – В, УДД – 5)

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы инфекционного процесса – лихорадка, хрипы в легких), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистирование, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $<10^4$ колониеобразующих единиц или отрицательный результат посева и т.д.).

Оценка безопасности лечения: зависит от применяемого лекарственного средства (ЛС) и проводится с учетом возможных нежелательных явлений.

Дополнительные замечания:

1. При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β -лактамы антибиотики в комбинации с аминогликозидами).

При выделении в мокроте пациента одновременно двух микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.

2. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.

3. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

- может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях. Если нет условий для регулярного проведения ингаляции в домашних условиях, лучше перейти к приему АБП внутрь;

- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма). У детей до 6 лет безопасность терапии оценивается, исходя из наличия симптомов бронхообструкции (появление кашля или хрипы в легких);

- перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитиков (сальбутамол 2,5 мг через небулайзер за 15-30 минут до ингаляции антибиотика), муколитиков, а также постуральный дренаж;

- при ингаляции АБП в домашних условиях, если в одном помещении с пациентом проживают дети, необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;

- при ингаляции АБП лучше применять мундштук (загубник), чем маску, за исключением детей до 4-х лет. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;

- при проведении ингаляций в условиях медицинской организации и амбулаторно пациенты с МВ, должны пользоваться индивидуальным небулайзером с возможностью замены каждые 3 месяца комплекта распылителя и трубки воздуховода и фильтра;

- оптимальным небулайзером для пациента с МВ является ингаляционный прибор с низкотоочным компрессором (уровень потока сжатого воздуха до 6 л/мин), с производительностью 450 мг/мин, снабженный системой контроля инспираторного потока и системой клапанов вдоха и выдоха, позволяющей сократить потери медикамента в окружающую среду, обеспечивающий максимальную эффективность

терапии, приспособленный к химической и термической дезинфекции и к автоклавированию;

- для введения медикамента в придаточные пазухи применяется небулайзер с универсальной ингаляционной системой функции пульсирующей подачи аэрозоля;

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэш-небулайзера с производительностью не менее 457 мг/мин, с системой клапанов вдоха и выдоха и накопителем для аэрозоля, с устройством для очистки мембраны, с нераспыляемым (остаточным) объемом не более 0,5 мл. Все части мэш-небулайзера должны подлежать термической дезинфекции. Для пациента с МВ важно производить замену компонентов мэш-небулайзера каждые 3 месяца [49].

4. Применение АБП внутрь используется для терапии обострений МВ (включая обострения на фоне ОРВИ) в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, инфицированных *P. Aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *MRSA*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями;

5. Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях медицинской организации);
- в тех случаях, когда применение АБП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным (внутривенная терапия в домашних условиях);
- для плановой терапии пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *MRSA*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий,
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих АБП внутрь (внутривенная терапия в домашних условиях);

- Рекомендации по антибактериальной терапии *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* представлены в таблицах 8,9 [8, 11].

(УУР – С, УДД – 5)

Таблица 8. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	60-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Оксациллин** Код АТХ: J01CF04	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4

Цефалексин** Код АТХ: J01DB01	25-50-100 мг/кг		Внутрь	3-4
Цефаклор Код АТХ:J01DC04	20-40 мг/кг	1.5г	Внутрь	3
Цефуросим** Код АТХ:J01DC02	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
Цефуросим Аксетил**	150-200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефуросим натрия **				
Азитромицин**Код АТХ: J01FA10	>6мес-10мг/кг в день	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин** Код АТХ: J01FA09	15мг/кг	1г	Внутрь	2
Джозамицин** Код АТХ:J01FA07	40–50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3
Клиндамицин** Код АТХ: J01FF01	20-40 мг/кг	1,8г-2,4г	Внутрь	3-4
Доксициклин** Код АТХ J01AA02	Детям с массой тела свыше 45 кг назначают в первый день лечения дозу из расчета 4 мг/кг независимо от пути введения лекарства, а в последующие дни - из расчета 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксциклин назначают как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Сульфаметоксазол+Триметоприм** Код АТХ: J01EE01	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму 1600 мг по сульфаметоксазо лу	Внутрь	2-3

Рифампицин** ¹ Код АТХ: J04AB02	10-20 мг/кг	0,6-1,2г	внутрь	2-4
Фузидовая кислота ¹ Код АТХ J01XC01	40-60 мг/кг	2,25 г	внутрь	3

Примечание:¹- при сохранении симптомов на фоне обычной терапии MSSA и для MRSA

Таблица 9. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин** АТХ J01CA04	40-60 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	60-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Цефаклор Код АТХ:J01DC04	20-40 мг/кг	1.5г	Внутрь	3
Цефуросим** Код АТХ:J01DC02				
Цефуросим Аксетил**	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
Цефуросим натрия**	150- 200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефиксим Код АТХ:J01DD08	8мг/кг	400 мг	Внутрь	1-2
Цефтриаксон** Код АТХ:J01DD04	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефотаксим** Код АТХ J01DA10	50-100 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4
Доксициклин** Код АТХ J01AA02	Дети старше 8 лет с массой тела до 45 кг назначают в первый день лечения дозу из расчета 4 мг/кг независимо от пути введения лекарства, а в последующие дни - из расчета 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг (с 12 лет) доксициклин назначают как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Хлорамфеникол** Код АТХ J01BA01	50-100мг/кг	2-4г в	внутрь	

Примечание: * в последние годы большинство штаммов *Haemophilus influenzae* в России умеренно резистентны к азитромицин** и кларитромицину** (МАКМАХ, НИИАХ, <http://map.antibiotic.ru>). Применение данных антибиотиков возможно в случае подтвержденной чувствительности возбудителя.

Антибактериальная терапия при высеве MRSA (метициллин-резистентного стафилококка)

При первичном высеве MRSA у стабильных пациентов [23,24,25]

- рекомендуется назначение двух антибактериальных препаратов per os в течение 1-3 месяцев, чаще это комбинация рифампицина** с фузидовой кислотой или Сульфаметоксазол+Триметоприм [5].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

- У пациентов старше 12 лет рифампицин** может сочетаться с доксициклином** (миноциклином) для приёма per os. Допускается монотерапия доксициклином** или Сульфаметоксазолом+Триметоприм** [6,7]. Необходимо помнить о гепатотоксичности препаратов.
- Возможной альтернативой является использование ванкомицина** ингаляционно (применение вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет) в течение 5 дней [8] (Таблица 10).

С учетом знаний о местах возможной колонизации MRSA, параллельно, одновременно с началом эрадикационной терапии, необходима обработка кожи, полости носа и ротоглотки антисептиками, а также дезинфекция окружающей среды:

- 1) эндоназально мупироцин 2% 2 раза в день + обработка кожи хлоргексидином 4% в течение 5 дней;
- 3) полоскание полости рта в течение 2-х недель;
- 4) генеральная уборка жилого помещения;
- 5) ежедневная смена нательного белья в течение 5 дней;
- 6) стирка постельных принадлежностей, белья, полотенца в режиме высокой температуры еженедельно в течение всего периода лечения;
- 7) После инициации лечения необходима смена зубных щеток, расчесок, шариковых дезодорантов, губной помады;

8) все члены семьи, а также домашние животные должны быть обследованы и, в случае идентификации MRSA, санированы.

При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов, а также при наличии признаков обострения [23,24,25]

- рекомендуется проведение внутривенной терапии в течение 2-х недель ванкомицином** или тейкопланином, антибиотиками, активными в отношении MRSA [8,9].

Комментарии: при их неэффективности следует рассмотреть линезолид**, доступный, как для внутривенного применения, так и для использования per os. Его биодоступность при применении через рот составляет 100%, поэтому внутривенная форма требуется лишь в некоторых случаях [8].

При пролонгированных курсах линезолида** (4 недели и более) рекомендуется назначение высоких доз пиридоксина** (100 мг/сут), а также регулярный офтальмологический контроль из-за рисков нейропатии зрительного нерва [8].

У пациентов с частыми обострениями при хроническом инфицировании MRSA возможно применение ингаляционного #ванкомицина** в непрерывном режиме.

Таблица 10. Антибиотики, применяемые при высеве MRSA.

Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза взрослые	Способ введения	Кратность введения
Рифампицин** Код АТХ: J04AB02	10 мг/кг (максимально 600 мг x 2 раза в день)	600-1200 мг	внутрь	2
Сульфа- метаксозол+Триметоприм ** Код АТХ: J01EE01	6-10 мг/кг по триметоприму 6 нед. - 5мес. 240 мг 6 мес-5лет - 480 мг 6 - 11лет - 960 мг Старше 12 лет -1920 мг	1920 мг	внутрь	2
Фузидовая кислота Код АТХ: J01XC01	40-60 мг/кг <1 года: 15мг/кг 3 раза в день 1-4 года: 250 мг 3 раза в день 5-12 лет: 500 мг 3 раза в день > 12 лет: 750 мг 3 раза в день или 500 мг фузидина натрия	2250мг	внутрь	3
Клиндамицин** Код АТХ J01FF01	Дети 8-12 лет (до 40 кг) - 600 мг; Дети 12-15 лет (до 50кг) 900 мг.	300-450 мг каждые 6 часов	внутрь	3-4
Клиндамицин**	Детям старше 3х лет 40мг/кг		в/венно	3-4
Доксициклин** Код АТХ: J01AA02	У пациентов 8-12 лет: 4 мг/кг в первый день, далее 2 мг/кг. При необходимости доза может быть увеличена до 4 мг/кг в сутки. - старше 12 лет: 200 мг в первый день,	200 мг	внутрь	1

	далее 100 мг/сут. При необходимости, доза может быть увеличена до 200 мг/сут. на 2-4 недели. Возможно более длительное применение.			
Тигециклин** Код АТХ: J01AA12	В возрасте 8-11 лет - 2,4 мг/кг максимальная доза - 100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг.	Начальная доза - 200 мг, далее 100 мг	в/венно в течение 30-60 мин.	2
Линезолид** Код АТХ: J01XX08	до 12 лет – 20-40 мг/кг (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг	1200 мг	Внутрь, в/венно	3 – до 12 лет, 2 - старше 12
Ванкомицин** Код АТХ: J01XA01	45 мг/кг	2-4гр	в/венно	3-4
#Ванкомицин**	4 мг/кг (максимум 200 мг) 4 раза в день. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл.	800 мг	Ингаля- ционно	3-4
Тейкопланин Код АТХ: J01XA02	>1 месяца - 10мг/кг (макс. 400 мг) вводятся 3 дозы каждые 12 часов (нагрузочная доза). Последующие 24 часа 10 мг/кг (макс. 400 мг) однократно/сут.	800 мг	в/венно	1-2
#Цефтаролин фосамил** [10] Код АТХ: J01DI02	Пациентам старше 18 лет 600мг х 2 раза в день.	600мг х 2 раза в день.		2
#Телаванцин** Код АТХ: J01XA03	пациентам старше 18 лет	10 мг/кг	в/венно не менее 60 мин.	1

Примечание: # - применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что MRSA ассоциируется со сниженной лёгочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. Для эрадикации возбудителя используют достаточно агрессивные схемы лечения.

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

- Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта. Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспорины 3–4 поколения (табл.11). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [3,7,8,11,12,13,14]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии. В настоящее время в РФ для детей и взрослых с полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, с нестабильным течением бронхолегочного процесса, частыми, тяжелыми торпидными к терапии обострениями, по жизненным показаниям используют незарегистрированные в РФ препараты:

1. $\pm$ Колистиметат натрия для внутривенного инъекционного и инфузионного введения и для ингаляционного введения. Внутривенно препарат назначается в дозе 6 млн в сутки в 3 введения взрослым пациентам. Ингаляционно применяется в следующих дозировках: детям до 2 лет - 1 млн в сутки в 2 введения, старше 2 лет - 2-4 млн в сутки в 2 введения, максимальная доза 2млн x 3 раза в день.

2. В случае формирования резистентности к Колистиметату натрия или Тобрамицину, при тяжелом течении заболевания, при неэффективности применяемых антибактериальных препаратов, по жизненным показаниям назначают $\pm$ ингаляционный азтреонам (флаконы по 75 мг в комплекте с портативным ингалятором; суточная доза - 75 мг азтреонама 3 раза в день; проводят циклы терапии длительностью 28 дней с перерывами по 28 дней; ограничение по возрасту - дети до 7 лет)

В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии, допускается непрерывное применение препарата [26].

В РФ есть положительный опыт применения ингаляционного азтреонама при хроническом инфицировании *Burkholderia ceracia complex* [11].

Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у пациентов по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

Таблица 11. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из бронхиального секрета *P. aeruginosa*.

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин** Код АТХ: J01GB06	20-30мг/кг [8]	700 – 1500 г	в/венный	1
Концентрация перед введением следующей дозы препарата < 3 мг/л				

Гентамицин** Код АТХ: S01AA11 Тобрамицин** Код АТХ: J01GB01	10 мг/кг	10 мг/кг	в/венный	1
	Пиковая концентрация в сыворотке крови через час после введения 3-4-й дозы >10 мг/л, минимальная (перед введением следующей дозы препарата) – < 1 мг/л			
Ципрофлоксацин** Код АТХ: J01MA02	<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) [8,9]	1,5-2,25 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	в/венный	2
Цефтазидим** Код АТХ: J01DD02	150 – 250 мг/кг	6-9 г	в/венный	2-3
Фортум ¹ ГлаксoСмитКляйн С.п.А, Италия Цефтазидим** Код АТХ: J01DD02	150 – 250 мг/кг	6-9 г	в/венный	2-3
Цефепим** Код АТХ: J01DD08	100–150 мг/кг	4-6 г	в/венный	2-3
Цефепим+сульбактам Код АТХ J01DE	с 2 месяцев - 50 -80 мг/кг	4г	в/венный	2-3
Цефтазидим + авибактам	до 18 лет не применяется	6000/1500 мг	в/венный	3
Пиперацillin+ Тазобактам Код АТХ: J01CR05	270-360 мг/кг	13,5 г	в/венный	3-4
Тикарциллин+ Клавулановая кислота Код АТХ: J01CR03	320– 400 мг/кг	9 – 18 г	в/венный	4
Цефоперазон/Сульбактам** Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг	8г	в/венный	2
Азлоциллин Код АТХ: J01CA09	300 мг/кг	15 г	в/венный	3-4
Азтреонам Код АТХ: J01DF01	150-250 мг/кг	8г	в/венный	4
‡Азтреонам	75мг х 3 раза в день	225	Ингаляционный	3
Имипенем+ Циластатин** Код АТХ: J01DH51	50 – 100 мг/кг по имипенему	2-4 г	в/венный	3-4
Меропенем** Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг	3-6 г	в/венный	3
Меронем ¹ АстраЗенека, Великобритания Меропенем** Код АТХ: J01DH02	60-120 мг/кг	3-6 г	в/венный	3
‡Колистиметат натрия Код АТХ: J01XB01	50-75 тыс ЕД/кг	6 млн ЕД	в/венный	3
Дорипенем Код АТХ: J01DH04	-	3000 мг	в/венный	3
Фосфомицин** Код АТХ: J01XX01	0,2 – 0,4 г/кг	10 – 12 г	в/венный	3-4

Примечания:

¹ При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных

препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14.01.2019 №4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

² Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии) при наличии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет

³ Не зарегистрирован в РФ, ввозится по жизненным показаниям. Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

- Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, что увеличивает продолжительность жизни пациентов [2,3,4,5,6,8].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарий: следует помнить, что проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов только при своевременной смене применяемых препаратов.

При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 недель и более, использовать внутривенный способ введения и /или сокращать интервалы между курсами и/или между курсами применять ципрофлоксацин [1,3,7,8,14,15, 31,32,33].

Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при МВ

Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве

- При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в лёгких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4-х раз в год рекомендуется проведение одного из 2-х режимов антибактериальной терапии [3,4,5]:

- ингаляции тобрамицина** в виде раствора 300мг х 2 раза в день или в виде пудры 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [1,7,8,9,11,12,13,14] (УУР – А, УДД – 1), возможна комбинация с ципрофлоксацином** в течение 3 -х недель [1,7,8,9,11,12,13,14] (УУР – С, УДД – 5)

или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия** (1млн. х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и старше) в течение 3х месяцев с ципрофлоксацином** *per os* из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [27,28]

(УУР – В, УДД – 2)

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина** доказана у детей с 6 месячного возраста [29].

В случае использования ингаляционного антибиотика впервые, первая ингаляция должна проводиться под врачебным наблюдением. При наличии явлений бронхоспазма за 10-15 минут до ингаляции следует использовать бронхолитики.

Через 7 – 14 дней после окончания курса антибактериальной терапии необходимо провести бактериологическое исследование мокроты (глубокого орофарингеального мазка [31]) для оценки эффективности эрадикационной терапии [11,30].

У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низкими функциональными показателями), в отсутствии должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно иницирующее длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3-6 месяцев (по решению лечащего врача) [31]. Возможно добавление к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3-4 недель [30].

Через 7 - 14 дней после окончания лечения необходим бактериологический контроль эффективности эрадикации.

- При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии [31,33].

Комментарии: предпочтение отдаётся комбинации цефтазидима** с аминогликозидами (тобрамицин** или амикацин**). В случае сочетания *P.aeruginosa* со *S.aureus* рекомендуется комбинация меропенема** с тобрамицином** или амикацином** [30].

Контроль эффективности также показан через 7-14 дней после окончания терапии.

Интермиттирующая и хроническая инфекции *P.aeruginosa*

При интермиттирующей инфекции *P.aeruginosa* возможность санации мокроты пациентов с МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *P. aeruginosa* инфекции более чем у 80% пациентов с МВ. Если

эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии не произошла, и у пациента развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин** в пудре или растворе или колистиметат натрия) позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов таблетированной или внутривенной антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл.12) [11, 30].

Таблица 12 - Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [11,12,33].

Ингаляции Тобрамицина** в растворе 300мг или Тобрамицина** в пудре - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год [12] (УУР – А, УДД – 1)
или
раствор Колистиметата натрия** 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (УУР – С, УДД – 5).
У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частых обострениях, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца
<u>Препараты для внутривенного введения:</u> Тобрамицин** 10 мг/кг или Амикацин** 20 мг/кг 1раз в день или Тобрамицин** 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) +Цефтазидим** 150-200 мг/кг в день в/вили + Меропенем** 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки (УУР – С, УДД – 5)
При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальная терапия до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием Ципрофлоксацина**/#Офлоксацина** 20-40мг/ кг /сутки внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также не прерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами Тобрамицина** и Колистиметата натрия** (УУР – С, УДД – 5)

Примечание: # применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *Burkholderia ceracia complex*

Общие правила антимикробной терапии:

- Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia ceracia complex* немедленное терапевтическое вмешательство вследствие ее высокой вирулентности [1, 15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: инфицирование *Burkholderia ceracia complex* достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации

некоторых изолятов *Burkholderia ceracia complex* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции.

- Рекомендовано при выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса руководствоваться следующими принципами [1,11,15,34,35,36]:

- Комбинация из трёх препаратов является более эффективной. Курс от 3 недель и более.
- Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов.
- Наибольшую активность *in vitro* сохраняют Цефтазидим**, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем**, Имипенем**, Ко-тримоксазол** и Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем**, Тобрамицин**, Сульфаметоксазол+Триметаприм**, Пиперациллин+Тазобактам, Доксациклин** и Цефтазидим**. Для оптимизации исходов «*ceracia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения Сульфаметоксазол+Триметаприма**. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы внутривенного введения Меропенема**, Тобрамицина** с Цефтазидимом** в течение 2 -х недель и более (табл.11)
- Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами Сульфаметоксазолом+Триметапримом** и /или Доксациклином** и /или Хлорамфениколом** (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia ceracia complex* рекомендуется прием таблетированных форм Сульфаметоксазола+Триметаприма**.
- Большинство микроорганизмов *Burkholderia ceracia complex* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия** и аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина**.
- В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия сепация-синдрома) допустимо сочетание двух β-лактамовых антибиотиков (внутривенно+внутривенно и внутривенно+ингаляционно) и применения сверхвысоких доз антибиотиков (по решению консилиума или врачебной комиссии). Имеется положительный опыт применения трех β-лактамовых антибиотиков, включая два карбапенема. Целесообразна ротация и наращивание доз антибактериальных препаратов до стабилизации клинико-рентгенологической и лабораторной картины.

- Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано #ингаляционное применение #Тобрамицина**, #Меропенема** и #Цефтазидима**, предназначенных для внутривенного использования. Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистината, #азтреонама и #левофлоксацина**, выбор ингаляционного антибиотика в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результат чувствительности в посеве мокроты [11].(УУР – С, УДД – 5).

- В ряде случаев вспомогательный эффект могут оказать глюкокортикостероиды, которые назначаются пациентам с целью подавления избыточной воспалительной реакции для уменьшения повреждения легочной ткани [11].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: об эрадикации *Burkholderia ceracia complex* можно судить только через год после последнего посева при условии, как минимум, трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении пациентов, высеваящих *Burkholderia ceracia complex*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер [8].

Таблица 13. Антибактериальные препараты для лечения инфекции, вызванной *Burkholderia ceracia complex*

Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим/авибактам	Не разрешен	6г (по цефтазидиму)	В/в	3
#Цефтазидим * Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25– 50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Фортум [†] ГлаксоСмитКляйн С.п.А, Италия Цефтазидим ** Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9 г (12г при сепации-синдроме)	В/в	3
Меропенем** Код АТХ: J01DH02	120 мг/кг	6,0г (9,0г при сепация-синдроме)	В/в	3
Меронем [†] АстраЗенека, Великобритания #Меропенем ** Код АТХ: J01DH02	500мг х 2раза	500-1000мг х 2раза	Ингаляции	2
Дорипенем	Не разрешен	1,5-3,0 (4,5г при сепация-	В/в	3

		синдроме)		
Пиперацillin+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400-500 мг/кг	13,5	В/в	3
Тикарциллин+клавуланат**	200-300мг/кг	12,8г	В/в	3
Азтреонам	150-250мг	8	В/в	3
‡Азтреонам	75мг х 3	75мг х 3	ингаляции	3
Сульфаметоксазол+Триметоприм** Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг (по триметоприму)	2880мг	В/в и внутри	3
Доксициклин** (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100-200 мг	1 день-200 мг затем 100 мг	Внутри	1
Миноциклин	2-3мг/кг	200мг	Внутри	1-2
#Левифлоксацин** ^{1,2} Ципрофлоксацин**	30-40мг/кг 20-30мг/кг	1,0	Внутри или в/в	2
Хлорамфеникол** Код АТХ: J01BA01	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутри, В/в	3-4
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат ² Код АТХ: J01BA02	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

Примечания:

¹ При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14.01.2019 №4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

² Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению врачебной комиссии с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

Общие правила антимикробной терапии:

- При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.* рекомендовано соблюдение следующих правил антимикробной терапии [1].

(УУР – С, УДД – 5).

1. При первом высеве или при обострении бронхолегочного процесса используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов курсом 14–21 день:

1 линия - Пиперациллин+Тазобактам / Меропенем**/ Сульфаметоксазол+Триметоприм**;

2 линия – Цефтазидим**, Миноциклин, Колистиметат натрия**, Хлорамфеникол**;
комбинированная терапия меропенем** и Ципрофлоксацин** (#Левифлоксацин**).

Альтернативная терапия: Меропенем** + Миноциклин\#Левифлоксацин** + Хлорамфеникол**+ Колистиметат натрия**

○ При первом высеве и/или связи его с обострением бронхолегочного процесса используют внутривенные антибиотики курсом 14-21 день.

○ После антибактериальной терапии назначается Колистиметат натрия** на 3 месяца (±внутривенная терапия и в ингаляциях). Можно использовать Амоксициллин+Клавулановая кислота** (или Сульфаметоксазол+Триметоприм**) в течение 1 месяца.

2.При хронической инфекции используются длительно ингаляции:

1-я линия: Колистиметата натрия**

2-я линия: #Меропенема**

Альтернативная терапия: #Цефтазидим** и Тобрамицин**

3-я линия: Для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter spp.*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов.

(УУР – С, УДД – 5)

Таблица 14. Антибиотики, применяемые при высеве *Achromobacter spp.*

Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (расчет по амоксициллину) Код АТХ: J01CR02	60-100 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
#Цефтазидим * Код АТХ: J01DD02	В возрасте до 2 мес: 25 – 50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Фортум [†] ГлаксоСмитКляйн С.п.А, Италия Цефтазидим ** Код АТХ: J01DD02	300 мг/кг	9 – 12 г	В/в	3
#Меропенем** Код АТХ: J01DH02	250 мг - 500 мг	-	Ингаляции	2
Меронем [†] АстраЗенека, Великобритания	120 мг/кг	6 г	В/в	3

Меропенем [*] Код АТХ: J01DH02				
Пиперацillin+Тазобактам Код АТХ: J01CR05	400 - 500 мг/кг	13,5	В/в	3
Сульфаметоксазол+Триметоприм ^{**} Код АТХ: J01EE01	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	В/в и внутри	3
Доксициклин ^{**} (старше 12 лет) Код АТХ: A01AB22	100-200 мг	1 день - 200 мг затем 100 мг	Внутри	1
Хлорамфеникол ^{**} Код АТХ: J01BA01	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутри, в/в	3-4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат Код АТХ: J01BA02	500 -1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия ^{**} Код АТХ: J01XB01	2-4 млн ЕД	2 – 4 млн ЕД	Ингаляции	
Тикарциллин + Клавулановая кислота.	Дети в возрасте от 3 мес. и с весом до 60 кг - 50 мг на 1 кг веса. Максимально 300 мг/кг в сутки Дети с весом свыше 60 кг - 3,1 г	Для взрослых пациентов с весом свыше 60 кг – вводить 4-6 раз в день по 3,1 г, с весом до 60 кг – от 200 до 300 мг/кг в день	В/в	4-6
Цефоперазон + Сульбактам Код АТХ: J01DD62	150-200 мг/кг	8 г	В/в	2
Имипенем + Циластатин ^{**} Код АТХ: J01DH51	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
#Имипенем +Циластатин ^{**} Код АТХ: J01DH51	250 мг -500 мг	-	Ингаляции	2
Миноциклин	Детям старше 8 лет назначают в начальной дозе 4 мг/кг массы тела, в дальнейшем - 2 мг/кг массы тела каждые 12ч.	Средняя начальная доза препарата для взрослых составляет 0,2 г, в дальнейшем - 0,1 г каждые 12 ч	Внутри	2

Примечания:

¹ При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14.01.2019 №4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

² Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению врачебной комиссии с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Achromobacter spp. характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биофильм, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции.

Повторный высеv *Achromobacter spp.*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции (к заболеванию предрасполагает иммунодефицит)

Панкреатические ферменты

- Заместительную терапию панкреатическими ферментами (Панкреатин**), в виде минимикросфер, рекомендовано назначать всем пациентам, включая новорождённых с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) [9,11,13,14,50,51]

(УУР – В, УДД – 3)

Комментарий: При проведении заместительной терапии необходимо контролировать:

- показатели копрограммы;
- частоту и характер стула;
- ежемесячную прибавку массы тела и динамику роста пациента.

Для восстановления адекватной ассимиляции жира следует применять высокоэффективные панкреатические ферменты в виде минимикросфер, что в большинстве случаев позволяет компенсировать стеаторею и уменьшить дефицит массы тела.

Показания: все пациенты с признаками недостаточности функции поджелудочной железы (стеаторея (нейтральный жир в копрограмме), снижение копрологической эластазы 1 менее 200 мкг/г).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор лекарственных средств: препараты панкреатина**, выпускаемые в виде минимикросфер с рН-чувствительным покрытием с или без желатиновой капсулы [1,11,12,37,38,52,53]

Выбор пути введения: внутрь до и во время еды.

Оценка эффективности лечения: к клиническим показателям адекватной дозировки панкреатических ферментов следует отнести: улучшение прибавки веса детей,

уменьшение объема стула, уменьшение зловонного запаха, исчезновение болей в животе.

Лабораторные показатели – уменьшение степени стеатореи.

Оценка безопасности лечения - по клиническим признакам.

Дополнительные замечания:

1. Подбор доз панкреатических ферментов проводится эмпирически.

- Доза панкреатина индивидуальна для каждого пациента.
- У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира.
- Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше четырех лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.
- Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4-1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 600-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров [11,12, 37.].
- Не следует повышать дозу ферментов до очень высокой (>18000-20000 Ед липазы / кг в сутки). В дальнейшем доза подвергается коррекции на основе клинических симптомов и лабораторных данных. Следует помнить, что примерно у 10% пациентов недостаточность поджелудочной железы не поддается полной коррекции [9].
- панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие минимикросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи, или принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой и может проглотить капсулу.
- эффективность терапии панкреатическими ферментами иногда можно повысить при одновременном применении #фамотидина** (код АТХ: А02ВА03), ранитидина** (код АТХ: А02ВА02), омепразола** (код атх: А02ВС01) или эзомепразола** (код АТХ: А02ВС05) (УУР – С, УДД – 5). Данные препараты могут быть назначены случае потребности значительного увеличения доз панкреатических ферментов и/или при отсутствии их лечебного эффекта, что может быть обусловлено повышенной

кислотностью желудочного сока и недостаточным ощелачиванием химуса в 12-перстной кишке.

Препараты других групп

Для терапии МВ применяется ряд лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами медицинской организации федерального уровня на основании индивидуальных показаний.

- Рекомендуется рассмотреть назначение системных глюкокортикостероидов при:
 - тяжелом течении, обусловленном частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;
 - длительном воспалительном процессе, осложненном образованием ателектатических изменений в легких;
 - выраженном и стойком обструктивном синдроме, рефрактерном к действию β_2 -агонистов.
 - аллергическом бронхолегочном аспергиллезе (АБЛА) [1,11]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: системные глюкокортикостероиды в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон** (код АТХ: H02AB06) по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через сутки (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикостероидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты [1].

- Рекомендовано назначение макролидов (Кларитромицин**, Азитромицин**) пациентам с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта [1,11,12,15,7]:
 - Азитромицин**
(УУР – В, УДД – 3)
 - Кларитромицин**
(УУР – С, УДД – 5)
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива КС. Однако это касается только Ибупрофена**.

Методика назначения: Ибупрофен** назначается в дозе 20-30 мг на 1 кг массы тела дважды в день детям в возрасте от 6 лет. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г. Максимальная суточная доза для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет – 1 г.

(УУР – В, УДД – 3) [1, 11,15,12,39,40].

Комментарии: *использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) не рекомендовано из-за риска нежелательных явлений на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [41].*

Применение нимесулида при МВ не выявило положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [42].

- При регулярном внутривенном назначении аминогликозидов (каждые 3 месяца) рекомендуется ежегодное сурдологическое обследование [11].

Комментарий: *при возможности, кроме сурдологического обследования, следует определять концентрацию аминогликозидов в крови (Исследование уровня лекарственных препаратов в крови, Исследование уровня лекарственных препаратов в крови методом тандемной масс-спектрометрии) [11].*

- Рекомендуется Ацетилцистеин** в дозе 1200 мг в сутки у пациентов старше 12 лет и 600 мг в сутки у детей младше 12 лет в 2 приёма непрерывно с первого дня применения амикацина в течение всего курса применения и 7 дней после его окончания (минимум 6 недель). Препарат имеет отчетливый слухосохраняющий эффект при аминогликоздовой связанной потере слуха, снижает риск ототоксичности на 80% и профилактирует развитие антибиотикорезистентности, является антиоксидантом [11].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *нестероидные противовоспалительные препараты оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении высок риск нежелательных явлений. Обсуждается возможность длительного применения препаратов, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов.*

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у пациентов с МВ. В последнее десятилетие для терапии пациентов с поражением печени применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК). Наряду с препаратами УДХК пациенты с циррозом печени должны

получать лактулозу** и другие ЛС в соответствии со стандартами лечения этого заболевания [1].

- Рекомендуется назначение препаратов Урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) (код АТХ: А05АА02) [1].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Показания: все пациенты с гепатомегалией, синдромом холестаза, желчекаменной болезнью, циррозом печени, изменениями паренхимы печени и желчных протоков по данным ультразвукового метода исследования.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

Выбор лекарственных средств: препараты, выпускаемые в виде капсул и сиропа (для детей с массой до 34 кг, 20-30мг/кг в сутки).

Оценка эффективности лечения: клинически и по данным УЗИ и фиброэластографии (1 раз в 6 месяцев).

Оценка безопасности лечения: необходим периодический (1 раз в год) контроль уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы крови.

- Рекомендовано рассмотреть вопрос о трансплантации печени пациентам терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания [1].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Радикальный метод лечения. Первая операция в РФ проведена только в 2013 г., в настоящее время в стране 8 детей после трансплантации печени*

3.2 Кинезитерапия

Всем пациентам с муковисцидозом в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) [1,7].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, которая блокирует бронхи, создавая условия для развития инфекции в бронхолёгочной системе, а также поддержание легких в максимально функциональном состоянии [1,7]. Основными методиками КНТ являются:*

- *постуральный дренаж;*
- *перкуSSIONный массаж грудной клетки;*
- *активный цикл дыхания;*
- *дренажные положения;*
- *аутогенный дренаж;*
- *терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, системы, флаттер, аэробика и др.);*
- *Дренаж с помощью специальных приборов: вибро-жилет, аппарат для экстрапульмональной высокочастотной осцилляции, аппарат для интрапульмональной перкуSSIONной вентиляции легких, откашливатель и др.*

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, в любом возрасте, как с легочными проявлениями заболевания, так и с кишечными симптомами. КНТ показана всем новорождённым и детям первых месяцев жизни, пациентам с МВ. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- *специальные дренажные положения, в которых улучшается эвакуация слизи из лёгких;*
- *контактное дыхание;*
- *массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием;*
- *клопфмассаж (постукивание в 8-ми точках грудной клетки);*
- *занятия на гимнастическом мяче;*
- *дыхание с помощью маски;*
- *дренаж с помощью специального вибрационного жилета: у пациентов с муковисцидозом в любом возрасте (от новорожденного до взрослого).*

Эффективность тех или иных методов КНТ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкуSSION и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- *Рекомендуются пациентам с муковисцидозом регулярные занятия лечебной физкультурой [1,7].*

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: занятия лечебной физкультурой позволяют:

- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолёгочного процесса;
- формировать правильное дыхание;
- тренировать дыхательную мускулатуру;
- улучшать вентиляцию лёгких;
- повышать эмоциональный тонус пациента.

С раннего детства (начиная 3-х лет) необходимо стимулировать пациентов заниматься динамическими видами спорта, связанными с нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную и общую мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку.

В редких случаях тяжесть состояния пациента полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями. Поэтому вопросы спортивной активности (выбор вида спорта и нагрузки) должен решать лечащий врач.

Пациентам с МВ не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжёлая атлетика, футбол, хоккей и т.п.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции лёгких

3.3 Диета и витаминотерапия

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при муковисцидозе (МВ) [11,12, 37,44].

- Рекомендуется увеличение суточного потребления калорий на 120-150% по сравнению с нормами по возрасту, пропорциональное увеличению потребления высококачественного белка (20% от суточного калоража) и жира (35-40% от суточного калоража) [11, 37].
(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Пациентам с МВ необходима ранняя нутритивная поддержка. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела, функцией легких и продолжительностью жизни.

$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$

При ИМТ > 50 перцентилья зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ₁.

Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ₁, линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхо-легочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни.

Белки

Пациенты с МВ нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и в дополнительном поступлении его в период катаболизма при легочных обострениях. Источниками полноценного белка являются натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше года рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты не менее 500 – 800 мл в день.

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания. Дополнительное питание назначают по 150 - 200 – 250 мл 1 – 3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом ребенка.

Жиры

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров пациентами с МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование СО₂, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

Хотя количество жира в диете пациентов с МВ не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере, количество насыщенных и транс-жиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3, содержащимся в растительных маслах без термической обработки, жире морских рыб. Улучшить

жирнокислотный профиль помогает включение в рацион таких продуктов, как льняное, тыквенное, рапсовое, сафлоровое, подсолнечное масло, орехи, жирная морская рыба.

Энергетическую плотность рационов позволяет увеличить дополнительное питание смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C_6 - C_{12}) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях составляет 20-70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.

При невозможности компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, возникновении осложнений (выпадение прямой кишки), при выраженной степени нутритивной недостаточности возможно обогащение жирового компонента рациона специальными препаратами СЦТ.

Углеводы

Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо. В диету по аппетиту включают сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются, однако, в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.

Необходимо помнить, что у 91% пациентов отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения стоматолога. Ограничение лактозы у большинства пациентов не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции.

В дигестии полимеров глюкозы – мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5-8) в большей степени принимает участие глюкоамилаза и мальтаза (ферменты кишечного пристеночного пищеварения), чем панкреатическая амилаза. Мальтодекстрины имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, поэтому их использование в составе специализированных смесей для энтерального и

дополнительного питания позволяет существенно увеличить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишку.

Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем ди- и моносахариды. Амилорея, также как креаторея и стеаторея, нуждается в коррекции панкреатическими заменителями. Излишки нерасщепленного крахмала, поступая в толстую кишку, гидролизуются кишечной микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию, вздутию и болям в животе.

Пациентам с МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые растворимыми пищевыми волокнами (пектины, камеди), которые способствуют профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Однако, при сохранении диспептических явлений не рекомендуется в больших количествах пища, богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, цельнозерновой и ржаной хлеб, отруби, косточки, кожица от фруктов и овощей, сухофрукты, низкосортное мясо с большим содержанием соединительной ткани), которые увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.

- Потребность в энергии у детей с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120-150 по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес, в зависимости от возраста и нутритивного статуса пациента (таблица 15). Калорийность суточного рациона рекомендуется рассчитывать не на фактический, а на долженствующий вес [9].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Считается, что количество калорий в рационе пациента с МВ должно составлять 120-150 % от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-40 % всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% белками и 60-65 % - углеводами.

Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами:

- 1-2 года - 200 ккал,
- 3-5 лет - 400 ккал,
- 6-11 лет - 600 ккал,

- *старше 12 лет - 800 ккал в сутки.*

Таблица 15. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

Возраст	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	
		Минимальная	Максимальная
0 - 1 год	3 - 4 (до 6)	130	200
1 - 3 года	4 – 3	90 - 100	150
3 - 10 лет	3 – 2,5	70 - 80	100
11-14 лет	2,5 - 1,5	45 - 70	90

- Недостаточность питания рекомендуется констатировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс (МРИ), фактическая масса/идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$ меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее $18,5 \text{ кг/м}^2$. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл.16). При показателях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при > -2 – тяжелую недостаточность питания [9].

(УУР – В, УДД – 3).

Таблица 16. Диетологические рекомендации по ведению пациентов с МВ в зависимости от физического статуса

Возраст	< 2 лет	2 – 18 лет
Нормальное состояние питания - профилактическое консультирование	МРИ = 90-110%	МРИ = 90-110%
После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ = 85-89% или потеря массы тела в последние 4-6 месяцев наблюдения или отсутствие его нарастания через 6 месяцев наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому и назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ<85% или падение массы тела ниже 2 перцентиля на фоне применения дополнительного энтерального питания

Дети первого года жизни

- У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко, рекомендуется добавлять высокоэффективные панкреатические ферментные препараты в виде минимикросфер в каждое кормление [11, 12, 37,44].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень панкреатической эластазы-1 в стуле в течение первого года жизни может существенно варьировать и однократного его измерения не всегда достаточно. У пациентов с первоначальным уровнем эластазы 1 ниже 50 мкг/г панкреатическая недостаточность сохраняется пожизненно, однако при первоначальном уровне выше 50 мкг/г у ряда пациентов к возрасту 1 года внешнесекреторная функция может оставаться сохранной.*

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолabileй липазы в нативном (не пастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4 – 6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ.

- При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев, при своевременной диагностике панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими заменителями, хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60:40). При недостаточной прибавке в весе рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что

позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей. У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси, однако для искусственного/смешанного вскармливания детей с МВ [37].

(УУР – С, УДД – 5)

- Не рекомендуется использовать заменители с низким (1,1 – 1,3 г/100 мл) содержанием белка и жира (менее 3,5 г/100 мл) [37].

(УУР – С, УДД – 5)

- При недостаточных темпах прибавки в весе рекомендовано назначать смеси, содержащие в составе липидного компонента среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Показанием к назначению смесей на основе гидролизатов молочного белка являются: аллергия к белкам коровьего молока и временно – после оперативного вмешательства по поводу мекониального илеуса [37].

(УУР – С, УДД – 5)

- Пациентам, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков, рекомендовано ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления. Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес., а некоторым детям, при низкой прибавке в массе - раньше (табл. 12) [11,37].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *Первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сгущенном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5-5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса. Возможно введение мясного пюре в качестве первого прикорма детям на естественном вскармливании, как хороший источник железа и цинка.*

Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с 8–9 месяцев. В эти же сроки можно вводить неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями.

Детям раннего возраста назначают поливитаминные добавки; блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6 – 0,7 г) для ребенка первого полугодия и 1/4 ч. л. (1,25 г) для ребенка 6-12 месяцев.

Таблица 17. Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

Продукты и блюда	Возраст (мес.)
Фруктовое пюре	6
Творог	4 – 4,5
Желток	5
Пюре овощное	4,5 – 5
Масло растительное	4,5 – 5
Каша	4 (на грудном молоке, молочной смеси или гидролизате белка)
Масло сливочное	4
Пюре мясное	5 – 5,5
Молоко	8 – 9 (для приготовления блюд)
Кефир, йогурт	8 – 9
Сухари, хлеб	7 – 8 (пшеничный, высшего сорта)

Питание дошкольников и школьников

Основной принцип - «активный» подход к питанию ребенка в любом возрасте

- Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь);

- Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;

Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

- Рекомендуется при бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [37].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является:

- любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста;

- фактическая масса тела ниже 50 перцентиля

К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 мес, от 100 до 150 ккал/100мл - для детей 1 – 6 лет; от 150 до 200 ккал /100мл – для детей старше 7 лет и взрослых.

При муковисцидозе до 10% пациентов к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени (CFLD - цирроз печени, ассоциированный с МВ); до 13% пациентов к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам формируют ассоциированный с МВ сахарный диабет (CFRD - диабет, ассоциированный с МВ). Поэтому, несмотря на то, что при МВ, при отсутствии аллергических реакций, разрешены любые продукты, некоторые блюда не рекомендуется употреблять постоянно и в больших количествах:

- продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей - тугоплавкие и транс-жиры (см. выше), крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- т.н. «мусорную пищу», готовые сухие полуфабрикаты, фаст-фуд;
- сладкие газированные напитки и неразбавленные фруктовые напитки промышленного производства;
- в большом количестве и отдельно от других приемов пищи – рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;
- при диспепсических явлениях – большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежую и кислую белокочанную, краснокочанную капусту, бобовые, свеклу, кожицу и семечки от фруктов, орехи, грибы.

- Рекомендовано дополнительное подсаливание пищи и обогащение ее полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками (табл. 18). Рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и др. лососевые, икру 3- 4 раза в неделю в качестве закуски [45].

Комментарии: *Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется*

использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза.

- Рекомендуется ежедневно употреблять, как основной источник кальция и высококачественного белка - необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий) – йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п.
- При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным.

Таблица 18. Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с МВ [45]

Вес ребенка	< 5	5 – 10 кг	> 10 кг
20 °С	0,8 г/день	0,5 г/день	Минимум + 0,8 г/день/10 кг
25 °С	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день/10 кг
30 °С	2,8 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день/10 кг

- Пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым.
- Рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов [11,37].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: Последствием мальабсорбции жира у пациентов с МВ является нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Рекомендуется проводить ежегодный мониторинг их уровней в сыворотке крови (таблица 19).

Таблица 19. Контроль уровней жирорастворимых витаминов в сыворотке крови пациентов с МВ (рекомендуется ежегодный мониторинг, для вит. D – в зимний и летний период)

Витамин А (ретинол)** (Код АТХ А11СА)	30-72 нг/мл
Витамин D (эргокальциферол)	30-100 нг/мл
Витамин Е α-токоферол/холестерин	>0,7 мг/дл >5,4 мг/г
Витамин К (менадиона натрия бисульфит)** (Код АТХ В02ВА)	Протромбиновое время
Цианокобаламин** (Витамин В12 (обширная резекция, синдром короткой кишки))	187-883 пг/мл

Низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех пациентов, несмотря на адекватную заместительную терапию. Показано, что умеренно повышенные уровни ретинола (до 110 мг/дл) в сыворотке крови положительно коррелируют с ОФВ₁ (ОФВ₁ > 80% у 90% из таких пациентов), независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности. У нелеченых пациентов с МВ геморрагический синдром может манифестировать витамин-К недостаточностью. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии или с сопутствующим поражением печени также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К.

У пациентов с МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов А и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все пациенты с МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются пациентам с МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у пациентов повышена, и витамина В12 случаях резекции подвздошной кишки.

В таблице 20 приведены рекомендуемые дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов.

Таблица 20. Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для пациентов с МВ.

Витамин	Дотация, дозы	Нормальный уровень и частота мониторинга
Ретинол** (Вит. А ¹)	Доза зависит от сывор. уровня ретинола Начинать с низких доз Повышать до нормализации сывор. уровня	Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ Мониторинг ежегодно и 3 – 6 мес после изменения дозы

		Тест при планировании беременности
Бета-каротин	1 мг/кг х сут (макс. 50 мг) на 12 недель Далее поддерживающая доза (макс. 10 мг/сут)	
Колекальциферол** Эргокальциферол (Вит. D)	Дети 1 года жизни – 1000 МЕ/сут 1-3 года - 1500 МЕ/сут 3-10 лет – 1500-2000 МЕ/сут, > 10 лет - от 2000 (лето, осень) до 4000 (зима, весна) МЕ/сут Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно корректироваться	Сывороточный 25 (ОН) D мин. 20 нг/мл (50 нмоль/л)
Вит. Е (токоферолы)	Доза α-токоферола: Для детей < 12 мес 50 МЕ/сут (1 мг = 1,49 МЕ) > 12 мес: 100-400 МЕ/сут	Уровень соотношения α-токоферол:холестерин > 5,4 Мониторинг ежегодно и 3 – 6 мес после изменения дозы
Менадиона натрия бисульфит (Вит. К) **	Вит. К1: Дети 1 г.ж. – 0,3 – 1,0 мг/сут Старшие дети и взрослые 1 – 10 мг/сут	Рутинный б/хим. мониторинг мало доступен

Примечание:

Перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие:

витамин А: 1 мг = 3333,3 МЕ,

витамин D: 1 мкг = 40 МЕ;

витамин Е: 1 мг = 1,36 МЕ/

Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ

К «агрессивным» методам нутритивной поддержки у пациентов с МВ относятся:

1. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через перкутанную гастростому. С помощью ночной гипералиментации, при адекватном контроле панкреатическими заменителями, можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности [9].

2. Парентеральное питание

- Полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
- состояния после операции на кишечнике;
- синдром короткой кишки;

- острый панкреатит.
- Частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
 - жировые эмульсии;
 - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.
- Рекомендовано применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки при:
 - отсутствии прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев;
 - фактической массе тела ниже 3 перцентиля;
 - фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [9].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: «Агрессивные» методы нутритивной поддержки показали весьма высокую эффективность, в особенности у пациентов с МВ с выраженными нарушениями нутритивного статуса. Однако, оптимальные методики, схемы применения, виды и способы введения питательных смесей, способы заместительной ферментной терапии при проведении зондовой гипералиментации нуждаются в дальнейшей отработке в практике отечественной пульмонологии и педиатрии.

Показано, что только применение энтерального зондового питания через гастростому достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса пациентов с МВ.

3.4 Хирургическое лечение.

- Не рекомендовано широкое применение хирургического лечения пациентам с муковисцидозом [1].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: При опасных (более 200 мл/сут) кровотечениях или кровохарканье (неконтролируемое консервативной терапией) методом выбора является эмболизация бронхиальной артерии [1].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Пациентам с МВ рекомендуется проведение индивидуально подобранных реабилитационных мероприятий, нацеленных на поддержание легочной функции.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Способов первичной профилактики МВ – не существует. В качестве мер вторичной профилактики этого заболевания выступают:

- 1) дородовая диагностика и
- 2) неонатальная диагностика МВ.

6. Организация оказания медицинской помощи

При оказании медицинской помощи пациентам с муковосцидозом необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем (табл. 21).

Ведение пациентов с МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах (кабинетах или отделениях муковосцидоза).

Таблица 21. Перечень лабораторных и инструментальных исследований, осуществляемых при амбулаторном осмотре.

Вид обследования	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно
Жалобы, анамнез	+		
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой.	+		
Клинический осмотр	+		
Спирометрия ³ (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Флоуметрия дыхания, Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, Бодиплетизмография)	+		
Пульсоксиметрия (Определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия))	+		
Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый)	+		
Биохимический анализ крови ³ (Анализ крови биохимический общетерапевтический, Исследование уровня глюкозы в крови)		+	
Сывороточный 25 (ОН) D		+	
Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), суточное мониторирование гликемии ³			+

(Проведение глюкозотолерантного теста Исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга)			
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг см. Комментарий в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика»)	+		
Копрология (Копрологическое исследование)	+		
Эластаза-1 кала ¹ (Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале)			+
Электрокардиография (ЭКГ), Эхокардиография (ЭХО- КГ)			+
Бодиплетизмография ³			+
УЗИ органов брюшной полости, доплерография (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование печени, Ультразвуковое исследование гепатобиллиарной зоны)			+
Рентгенография органов грудной клетки (Рентгенография легких)			+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) (Спиральная компьютерная томография легких)			+
КТ пазух носа (с 5 лет) (Компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани)			+
Остеоденситометрия ³ (Ультразвуковая денситометрия, Рентгеноденситометрия)			+
Консультация оториноларинголога		+ ²	
Консультация врача-диетолога	+		
Консультация психолога	+		
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов.	+		
Консультация врача-гастроэнтеролога		+	
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению	+		
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год			+

Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в национальный регистр			+
--	--	--	---

Примечания:

¹ Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ 10 – E.84.0).

² При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

³ В отдельных возрастных группах с учетом возраста [11]

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляет врач-педиатр участковый (врач-педиатр, или врач-пульмонолог, или врач общей практики, которые прошли соответствующий тематический курс в рамках программ непрерывного медицинского образования, а также имеют опыт ведения пациентов с данной нозологией; консультации специалистов – по показаниям) с частотой, определяемой тяжестью состояния пациента и имеющимися осложнениями болезни (1 раз в 1-3 месяца или по показаниям). Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться чаще (ежемесячно), пациенты с легким или атипичным течением МВ могут наблюдаться реже (каждые 3-6 мес.).

*Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно как в условиях круглосуточного, так и дневного стационара (госпитализация по показаниям в пульмонологическое или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией). Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. ceratia complex*, *MRSA*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллез), при возможности – индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.*

Пациенты с МВ, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в пульмонологическое (или иное отделение по показаниям, условия – указаны выше) медицинской организации врачом скорой медицинской помощи, врачом-педиатром участковым, врачом-пульмологом или иным специалистом амбулаторно-поликлинического звена.

Пациентов с муковисцидозом, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

Маршрутизация пациента детского возраста во взрослую сеть – во взрослый центр МВ, осуществляется к 18 годам.

Пациенты с муковисцидозом получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи – плановую и неотложную амбулаторно-поликлиническую и первичную специализированную помощь (соответствующего профиля, по показаниям и в зависимости от тяжести состояния, а также скорую медицинскую помощь);

- в рамках специализированной медицинской помощи – специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствующих условиях дневного или круглосуточного стационара.

При направлении в отделение (центр или кабинет) муковисцидоза, врачом-педиатром участковым или врачом другой специальности предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся результатов лабораторных и функциональных исследований.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

МВ — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолёгочной системы быстро прогрессирует, у других - динамика изменений более благоприятна. Многие пациенты доживают до взрослого и даже зрелого возраста.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 22. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

Вид медицинской помощи	Специализированная, в том числе, высокотехнологичная, медицинская помощь; Первичная медико-санитарная помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая, неотложная, скорая
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	любая

Таблица 23. Критерии качества оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

№	Критерий	Уровень убедительности рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено определение панкреатической эластазы 1 в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес) у пациентов с панкреатической эластазой 1 более 200 мкг в г кала	B	3
2.	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фаренгиальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспирате)	A	2
3.	Проведена антибактериальная терапия двумя препаратами перорально и ингаляционно с целью эрадикации при первичном высеве синегнойной инфекции незамедлительно	C	3
4.	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина при панкреатической эластазе 1 менее 200 мкг в г кала	B	3
5.	Выполнена консультация врача-гастроэнтеролога(или диетолога) для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии –	C	5
6.	Выполнена консультация оториноларинголога при обострении хронического синусита	C	5
7.	При наличии назального полипоза проведена консультация оториноларинголога	C	5
8.	Выполнена консультация врача-трансплантолога при наличии цирроза печени и постановка в лист трансплантации		
9.	Выполнена постановка чрезкожной гастростомы и проведена ночная гипералиментация при показателях ИМТ менее 10% перцентиля	C	5
10.	Достижение показателей физического развития в границе 25-75% после коррекции нутритивного статуса	C	5
11.	Отсутствие штаммов синегнойной палочки или другой патогенной флоры в посевах мокроты или мазке из ротоглотки пациента после завершения курса терапии	C	5
12.	Отсутствие нейтрального жира в копрограмме на фоне коррекции дозы	C	5

	ферментозаместительной терапии		
--	--------------------------------	--	--

Правила профилактики перекрестной инфекции при муковисцидозе

Правила оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях [11,54]]

1. Пациенты с муковисцидозом должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта по дням приема. Пациент с микробиологическим высевом из мокроты бактерий *Burkholderia cepacia complex*, метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий должен приниматься на амбулаторном приеме в отдельном боксе с отдельным входом, не заходя в центр муковисцидоза (или в ЛПУ). **(УУР – А, УДД – 1)**
2. Пациенты с муковисцидозом не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Пациенты с муковисцидозом должны обеспечиваться одноразовыми масками, бахилами. Пациенты с муковисцидозом при нахождении в одном помещении должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. **(УУР – А, УДД – 1)**
3. После приема каждого пациента с муковисцидозом проводится обработка поверхностей мебели, приборов, фонендоскопа и дверных ручек. **(УУР – А, УДД – 1)**
4. Врачи, принимающие пациентов с муковисцидозом, должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов. **(УУР – В, УДД – 1).**

Правила оказания медицинской помощи в стационарных условиях

1. Перед госпитализацией пациенты с муковисцидозом сдают микробиологический анализ (не позднее чем за 1 месяц). Пациенты размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.
2. Госпитализация пациентов с *Burkholderia cepacia complex* осуществляется в лечебные учреждения, имеющие специализированные боксы для данной инфекции. Пациенты, инфицированные *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Госпитализация

пациентов с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных пациентов; пациенты проходят в палаты (боксы) через отдельный вход.

3. Пациенты с муковисцидозом, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом (УУР – А, УДД – 1) или с другими пациентами, не страдающими муковисцидозом и с низким риском инфицирования. (УУР – С, УДД – 5)

4. Все пациенты с муковисцидозом после трансплантации должны находиться в одноместной палате. (УУР – А, УДД – 1)

5. Для пациентов с муковисцидозом с *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.* нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должно быть отдельное медицинское оборудование для каждого пациента (индивидуальный спирометр, фонендоскоп, пульсоксиметр, глюкометр, тонометр и т.д.). (УУР – А, УДД – 1)

6. Посещение диагностических процедур пациентов муковисцидозом должно планироваться согласно микрофлоре дыхательного тракта.

Список литературы

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капанова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf 4
3. P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 802–808.
4. Шерман В.Д., Капанов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. Медицинская генетика. 2013; 11: 24–29.
5. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): 86–102.
6. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627–635.
7. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–689.
8. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010 ; 65 (4) : 286-291.
9. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros. 2011; 10(2): 86–102.
10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for

diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153 (2): 4–14.

11. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 205 с.
https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
12. Карло Кастелланиа, Алистер Дж.А. Даффв, Скотт С. Беллд, Гарри Дж.М. Хейермане, Анне Манкж, Феликс Ратъенз, Изабель Серме-Гауделуси, Кевин У. Саузернй, Йург Барбенк, Патрик А. Фламель, Павла Ходковам, Наталия Каширскаян, Майя Н. Кирзенбаумо, Сью Маджп, Хелен Окслир, Берри Плантс, Сара Джейн Шварценбергт, Алан Р. Смиту, Джиованни Таккеттиф, Томас О.Ф. Вагнер х, Сьюзан П. Вулфец, Павел Древинецк Директивы по наилучшей практике Европейского общества муковисцидоза (ECFS): пересмотр 2018 года *Journal of Cystic Fibrosis* (Журнал по муковисцидозу) 17 (2018) 153-178.
13. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10) :853-859.
14. M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(1):29-34.
15. A. R. Smyth, S.C. Bell , S.Bojcin , M.Bryon, A. Duff, P.A. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines *J Cyst Fibrosis*. 2014. v.13. S23–S42.
16. Hug M.J., Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis *J Cyst Fibros* 2004 ; 3 (Suppl. 2) : 157-158.
17. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A., Tümmler B., and al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data *Thorax* 2010 ; 65 : 594-599.
18. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Петрова Н.В., Зодьбинова А.Э., Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В., Зинченко Р.А., Гольдштейн Д.В., Куцев С.И. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным патогенным вариантом CFTR с.1083G>A (p.Trp361*) и функциональной оценкой работы хлорного канала. *Медицинская генетика* 2019; 18(9)-18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18.

19. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic brosis. JAMA 2010;303:2386–92.
20. Vallières E, Rendall JC, Moore JE et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. ERJ Open Res 2016; 2: 00064-2015.
21. Muhlebach MS, et al. Microbiological e cacy of early MRSA treatment in cystic brosis in a randomised controlled trial orax 2017;72:318–326.
22. Clinical guidelines for the care of children with CF 2017, www.rbht.nhs.uk/childrencf. Antibiotic treatment for cystic brosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
23. Vallières E, Rendall JC, Moore JE et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. ERJ Open Res 2016; 2: 00064-2015.
24. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital 2017 (7th edition).
25. Cystic Fibrosis Trust. Recommendations – eradication and treatment of MRSA. In: Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. 3rd Edn. Bromley, Cystic Fibrosis Trust, 2009.
26. R. Morton, S.Doe, W.Banya, N.J. Simmond. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study/ Jornal Cystic Fibrosis Vol 16 Suppl 1 (2017) S 55.
27. Proesmans M1, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jan;12(1):29-34.
28. Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. Пульмонология. 2017; 27 (1): 81–86.
29. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018 [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30087](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30087).
30. Clinical guidelines for the care of children with CF 2017, www.rbht.nhs.uk/childrencf.
31. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
32. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. J Cyst Fibros. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54.
33. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 30;3:CD001021.

34. Horsley A., Jones AM, Lord R. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev 2016 Jan 20; (1): CD009529. doi: 10.1002/14651858.CD009529.pub3.
35. Etherington C, Peckham DG, Conway SP, et al. *Burkholderia cepacia* complex infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? J. Cyst. Fibrosis. 2003; 2: 220–1.
36. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, et al. Can early *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2011; 1: 18.
37. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibrosis. 2002 (1): 51–75.
38. Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, Fineberg N, Balistreri WF, Stevens JC. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. J Am Diet Assoc. 2006 Aug;106(8):1181-6
39. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. Ped Pulmunol. 2002; Suppl 24: 164. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. J Pediatr. 2007; 151: 249-54.
40. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. Ped. Pulmunol. 2004; Suppl. 27: 322.
41. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. Lancet. 2006; 368: 1745-7.].
42. Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом. Пульмонология. 2001; 3: 46-50.].
43. Clinical guidelines for the care of children with CF 2017, www.rbht.nhs.uk/childrencf. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, Seddon JA, Ford N, Drobniewski F A systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. Thorax. 2015 Nov;70(11):1070-7.
44. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on

- nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77.
45. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77.
 46. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 6;9:CD001127.
 47. Casale M, Vella P, Moffa A, Oliveto G, Sabatino L, Grimaldi V, Ferrara P, Salvinelli F. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Jun;85:22-6.
 48. Nevitt Sj, Thornton J, Murray Cs, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 9;2:CD008649.
 49. Physiotherapy for People with Cystic Fibrosis: from Infant to Adult. 7th edition 2019 https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF_Blue%20Booklet_7th%20edition%202019.pdf.
 50. Somaraju, U.R. and Solis-Moya, A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD008227, Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 1315-25.
 51. - Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme re-placement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut* 1990;31:1324-1328.
 52. Somaraju, U.R. and Solis-Moya, A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD008227, Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 1315-25.
 53. - Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme re-placement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut* 1990;31:1324-1328.
 54. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Downer VS, Fliege J, Hazle LA, Jain M, Marshall BC, O'Malley C, Pattee SR, Potter-Bynoe G, Reid S, Robinson KA, Sabadosa KA, Schmidt HJ, Tullis E, Webber J, Weber DJ. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Aug;35 Suppl 1:S1-S67. Epub 2014 Jul 1. PMID: 25025126

<https://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/676882.pdf?refreqid=excelsior%3Ad2f3103ceec1d05c5a38a3b37dbf6f05>

Приложение А1 Состав рабочей группы

Состав рабочей группы:

Баранов А.А. - акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Куцев С.И. - директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России», главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, д.м.н., чл.-корр. РАН ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Белевский А.С. - д.м.н., проф., Президент МОО "Российское Респираторное Общество" главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кондратьева Е.И. - д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России, зав. отделением муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД», профессор кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет, эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу(ECFS).

Симонова О.И. - д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель кабинета муковисцидоза Морозовской ДГКБ №1.

Каширская Н.Ю. - д.м.н, проф., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России, член рабочих групп экспертов по неонатальному скринингу и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS).

Горинова Ю.В. - к. м. н.; старший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Рославцева Е.А. - к.м.н, ведущий научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Шерман В.Д. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России, член рабочей группы экспертов по неонатальному скринингу Европейского общества по муковисцидозу (ECFS).

Воронкова А.Ю. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России

Красовский С.А. - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России и научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России.

Амелина Е.Л. - к.м.н. заведующая лабораторией муковисцидоза, ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Вишнева Е.А. - д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Петрайкина Е.Е. - профессор, д.м.н., главный врач Морозовской ДГКБ №1, член Союза педиатров России и Российского общества эндокринологов;

Одинаева Н.Д. - профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ МО «Детский клинический многопрофильный центр Московской области», главный педиатр Московской области.

Ашерова И.К. - д.м.н., заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ ЯО «ЦГБ» отделение пульмонологии

Максимычева Т.Ю. - научный сотрудник наuchноклинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобнауки России

Желенина Л.А. – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург.

Ильенкова Н. А. - д.м.н., проф., заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Зырянов С.К. - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Орлов А.В. – к.м.н., зав. отделением пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ, ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»

Семыкин С. Ю. - к.м.н., заведующий отделением педиатрии, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

Чернуха М. Ю. - д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи " Минздрава России

Дронов И. А. - к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог УДКБ

Костылева М. Н. - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ РДКБ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи -генетики
- Врачи аллергологи-иммунологи
- Врачи-гастроэнтерологи
- Врачи- эндокринологи
- Врачи - диетологи
- Врачи по лечебной физкультуре (или врачи по медицинской реабилитации, или врачи–физиотерапевты, или специалисты с высшим (немедицинским) образованием (инструкторы–методисты по лечебной физкультуре, кинезотерапевты) или специалисты со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры по массажу, медицинские сестры по физиотерапии).
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с

	применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. № 917н.

Стандарты оказания медицинской помощи:

1. Стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 28.12.2012 № 1605н).
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при кистозном фиброзе (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1206н)

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

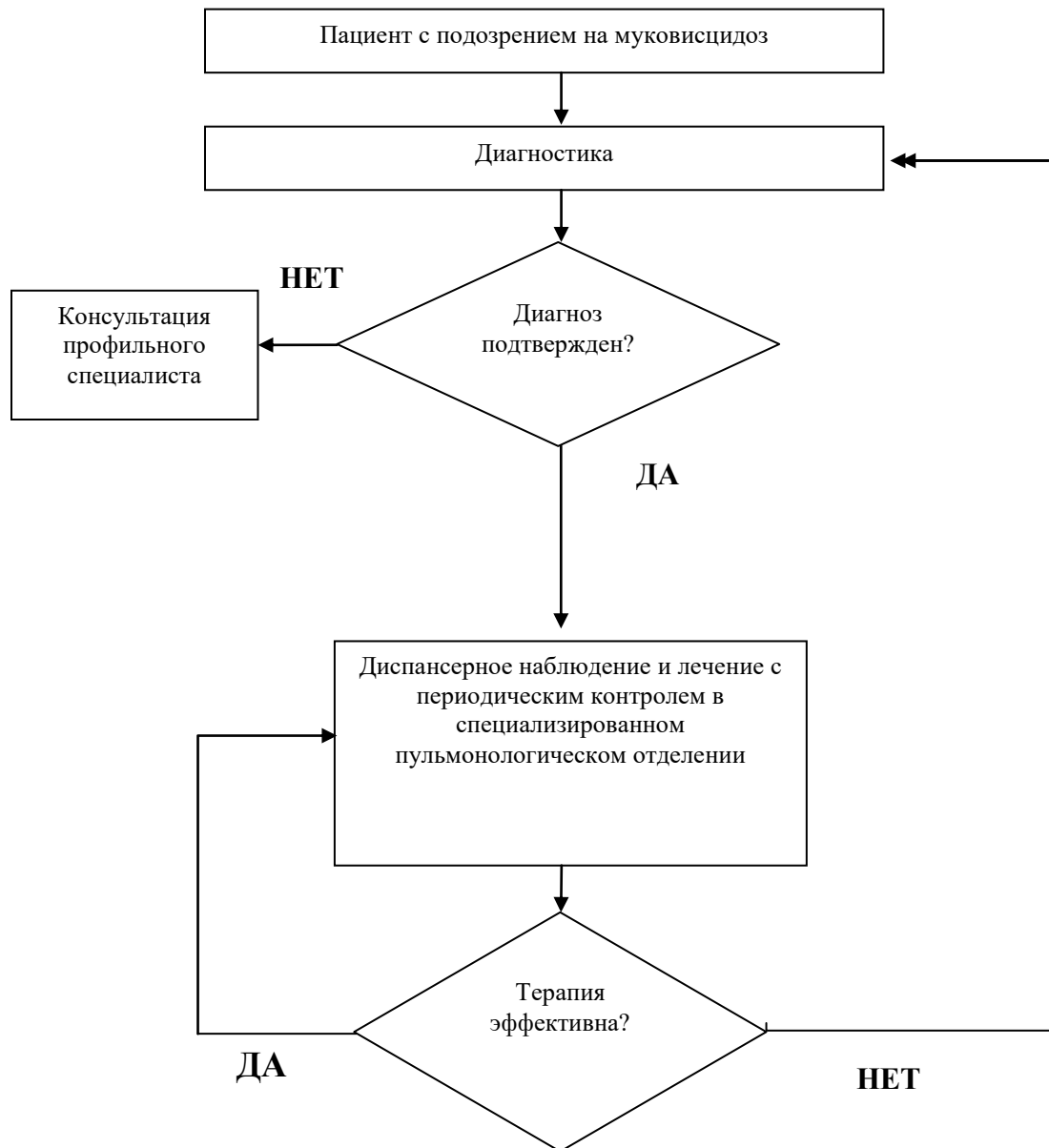
Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
4. ГОСТ Р 52600 -2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 05.12.2006 № 288);

5. Приказ МЗ РФ от 19 января 1995г. № 8 О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений.
6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"
9. МР 4.2.0114-16 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. МР МЗ РСФСР от 19.12.1991. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии
10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года);
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

15. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 Августа 2005 г. № 494
16. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
17. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р
18. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Муковисцидоз – генетическое заболевание, которое обусловлено мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. В результате генетического дефекта секрет большинства желез внешней секреции сгущается, затрудняется его эвакуация.

При муковисцидозе нарушен нормальный отток слизи из дыхательных путей, что приводит к застою мокроты и воспалению, поэтому у пациентов часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка доктора выслушивают влажные и/или сухие локальные или распространенные хрипы в легких

Заболевание *муковисцидоз* (кистозный фиброз) характеризуется тем, что в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени – органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, муковисцидоз (кистозный фиброз) давно перестал быть только педиатрической проблемой.

Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни у большинства пациентов.

Диагностика и лечение пациентов с муковисцидозом проводится мультидисциплинарной командой, включающей врача–пульмонолога (педиатра), врача–диетолога, врача по лечебной физкультуре (или врача по медицинской реабилитации, или врача–физиотерапевта, или специалиста с высшим (немедицинским) образованием (инструктора–методиста по лечебной физкультуре, кинезотерапевта) или специалиста со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструктора по лечебной физкультуре, медицинскую сестру по массажу, медицинскую сестру по физиотерапии), врача – оториноларинголога, врача –гастроэнтеролога, психолога.

Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач-физиотерапевт в специализированном центре муковисцидоза.

Приложение Г1. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель, страна-производитель	Применение, предназначение
На основе цельных белков молока (сои)	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Нутрилак Пре (Инфаприм, Россия), Пре-Нан (Нестле, Швейцария); Нутрилон Пре (Нутриция, Нидерланды), Симилак Особая Забота (Эбботт, США), Фрисо-Пре (Фрисленд, Нидерланды); Инфатрини жидкий (Нутриция)	Заменитель грудного молока для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни, дополнительное питание к естественному вскармливанию Специализированный продукт детского диетического питания, готовая к употреблению, высокобелковая, высококалорийная смесь для детей с рождения до достижения массы тела 9 кг или возраста 18 месяцев
	Смеси для энтерального питания для детей старше 1 года: Нутриэн стандарт с ПВ (Инфаприм, Россия), Нутрини, Нутрини с пищевыми волокнами, Нутрини Энергия, Нутрини Дринк с ПВ *, Нутридринк эдванс Нутризон* (Нутриция, Нидерланды), Клинутрен Юниор (Нестле, Швейцария), ПедиаШур «Малоежка», ПедиаШур 1,5 с ПВ «Здоровейка» (Эббот, США).	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 6-10 лет, ночная гипералиментация
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт *, Нутриэн Иммун, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Остео (Инфаприм, Россия), Ресурс Оптимум, Ресурс-2 фибер, Изосурс, Импакт Орал (Нестле, Швейцария), Нутрини Дринк с ПВ*, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутридринк эдванс Нутризон *, Нутризон Энергия (Нутриция, Нидерланды), Эншур 2 (Эббот, США) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация
	Нутриэн диабет (Инфаприм, Россия) Нутризон Эдванст Диазон НЕНР с пищевыми волокнами** (Нутриция, Нидерланды) Ресурс Диабет плюс (Нестле, Швейцария)	Для дополнительного и энтерального питания пациентов МВ и ассоциированным сахарным диабетом
На основе глубокого гидролизата молочного белка, с включением СЦТ	Нутрилак пептиды СЦТ (Инфаприм, Россия) Нутрилон Пепти Гастро Пептикейт (Нутриция, Нидерланды) Альфаре (Нестле) Алиментум (Эббот, США)	Для искусственного и смешанного вскармливания детей 1 года жизни с аллергией к белкам коровьего молока; после операций на тонкой кишке (меконияльный илеус)
	Пептамен (Нестле)	Дополнительное и энтеральное питание для детей старше 1 года с аллергией к белкам

		коровьего молока, тяжелым синдромом мальабсорбции
Эмульсия среднецепочечных триглицеридов	Ликвиджен * Масла Ceres/Kanso (доктор Шер, Италия)	Дополнительное питание – источник легкоусвояемых калорий - для детей старше 1 года

**Включены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года N 2984-р*

*** Для детей старше 12 лет*

Приложение Г2. Расшифровка примечаний

...^{**} – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р);

- применение у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет;

‡ - решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации. Ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).