

Клинические рекомендации

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

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

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 20_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Российское респираторное общество**
- **Российское трансплантологическое общество**
- **Ассоциация детских врачей Московской области**

Оглавление

Список сокращений	4
Термины и определения	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)8	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2.Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10).....	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	17
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	23
2.1 Жалобы и анамнез	26
2.2 Физикальное обследование	26
2.3 Лабораторные диагностические исследования	26
Тесты для установления диагноза муковисцидоз	26
Прочие лабораторные исследования.....	31
2.4 Инструментальные диагностические исследования	51
2.5 Иные диагностические исследования	64
Дифференциальный диагноз	64
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения67	
3.1 Консервативное лечение.....	68
3.1.1 Муколитическая терапия	68
3.1.2 Бронхолитическая терапия.....	69
3.1.3 Антибактериальная терапия (АБТ).....	70
3.1.3.1 Общие принципы антибактериальной терапии	70
3.1.3.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) и <i>Haemophilus influenzae</i>	75
3.1.3.3 Антибактериальная терапия при MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) - инфекции.....	78
3.1.3.4 Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте/бронхиальном секрете <i>P.aeruginosa</i>	81
3.1.3.5 Антибактериальная терапия при высеве из мокроты/бронхиального секрета <i>Burkholderia cerasia complex</i>	86
3.1.3.6 Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета <i>Achromobacter spp.</i>	89
3.1.3.7 Антибактериальная терапия микобактериоза	92
3.1.3.7.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного <i>M. abscessus</i>	93
3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>).....	99
3.1.4 Терапия поражений легких, вызванных грибами рода <i>Aspergillus</i>	102
3.1.5 Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы	106
3.1.6 Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)	108
3.1.7 Терапия поражения печени	109
3.1.8 Терапия остеопороза у пациентов с МВ	110
3.1.9 Терапия хронического риносинусита и назального полипоза.....	111

3.1.10 Консервативная терапия легочного кровотечения и кровохарканья.....	112
3.1.11 Терапия дыхательной недостаточности.....	113
3.1.12 Консервативная терапия мекониевого илеуса	114
3.1.13 Консервативная терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции	115
3.1.14 Терапия псевдо - Барттер синдрома.....	116
3.1.15 Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям	119
3.2 Кинезитерапия	121
3.3 Диетотерапия и витаминотерапия	123
3.3.1 Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ.....	123
3.3.2 Дети первого года жизни.....	129
3.3.3 Питание дошкольников и школьников	132
3.3.4 Микронутриенты и витамины	134
3.3.5 Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ.....	136
3.3.6 Программы ЭВМ для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов	137
3.4 Хирургическое лечение	138
3.5. Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом.....	144
3.6 Беременность при муковисцидозе	144
3.7 Паллиативная помощь	150
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	150
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	150
6. Организация оказания медицинской помощи.....	154
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	170
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	170
Список литературы	172
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	191
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	198
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	202
Приложение В. Информация для пациента.....	207
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	212
Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах ...	212
Приложение Г2. Классификация аспергиллеза.....	213
Приложение Г3. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза Чайлд-Пью (the Child–Pugh score).....	214
Приложение Г4. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ.....	216
Приложение Г5. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ	217
Приложение Г6. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ	218
Приложение Г7. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом.....	219
Приложение Г8. Расшифровка примечаний.....	224

Список сокращений

- АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
- АБП – антибактериальные препараты
- АБТ – антибактериальная терапия
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БОС – бронхообструктивный синдром
- БЭ – бронхоэктазы
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ИА – инвазивный аспергиллез
- ИВД - для *in vitro* диагностики
- ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
- ИМТ – индекс массы тела
- ИРТ – иммунореактивный трипсин
- КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания
- КС – кортикостероидные препараты
- КНТ– кинезитерапия
- КТ – компьютерная томография
- ЛС – лекарственные средства
- МБЛ – карбапенемазы класса металло- β -лактамаз
- МВ – муковисцидоз
- МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)
- МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (CFRD- cystic fibrosis related diabetes)
- МО – медицинская организация
- МПК – минимальная подавляющая концентрация
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НГОБ - неферментирующие грамотрицательные бактерии

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НТБМ – нетуберкулезный микобактериоз
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОНП – околоносовые пазухи
ОРИ – острая респираторная инфекция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за секунду
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ОЕЛ – общая емкость легких
ОО – остаточный объем легких
ПБС – псевдо-Барттер синдром (синдром псевдо-Барттера)
ПГТ-М – преимплантационное генетическое тестирование на муковисцидоз
ПН – полипы носа
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦД – первичная цилиарная дискинезия
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
РС -вирус – респираторно-синцитиальный вирус
СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СЦТ – среднепочечные триглицериды
ТЛ – трансплантация легких
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ФОЕ – функциональный остаточный объем легких
ХАЛ – хронический аспергиллез легких
ХРС – хронический риносинусит
ЦОГ-2 – ингибиторы циклооксигеназы-2 (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты группы коксибы)
ЦТ– центр трансплантации
ЭВМ – электронно-вычислительная машина
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Эхо-КГ – эхокардиография

Δ ISC – плотность тока короткого замыкания

ASSR тест – auditory steady-state response (регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны)

Bcc - *Burkholderia cepacia complex*

CGM – continuous glucose monitoring (непрерывный мониторинг глюкозы)

CLSI -Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт клинических и лабораторных стандартов)

EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам

MENSURA - Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos – Испанский совет по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам

MLPA – мультиплексная лигазная зондовая амплификация

MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*)

MSSA – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*)

NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности по функциональному классу (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)

PI – классический муковисцидоз с абсолютной панкреатической недостаточностью

PS – классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы

QFMP – количественная флуоресцентная мультиплексная ПЦР

Термины и определения

E84.0 - 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 панкреатической эластазы-1 в стуле не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляются мутации, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной.

E84.8 - 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 панкреатической 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 (Приложение Г1): F1 – фиброз только портальных трактов; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза; F4 – цирроз.

Жизненными показаниями при муковисцидозе являются жизнеугрожающие состояния (мекониевый илеус, синдром потери соли, лёгочное кровотечение, пневмоторакс, белково-энергетическая недостаточность 3 ст, ДН (дыхательная недостаточность) и ЛСН (легочно-сердечная недостаточность) любой степени, а также состояния, отсутствие адекватной терапии которых влечёт за собой уменьшение продолжительности жизни пациентов, а именно, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, первичный высев (выявление), интермиттирующая и хроническая инфекция лёгких, билиарный цирроз печени, муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (инсулинозависимый). При наличии выше указанных "жизненных показаний" по решению врачебной комиссии могут быть назначены препараты по торговому наименованию.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [1,2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ген *CFTR* (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) был идентифицирован в 1989 г. Ген расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию одноимённого белка. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом.

Белок 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. В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database; <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>) описано около 2 000 мутаций гена - *CFTR*), ответственных за развитие симптомов МВ. По состоянию на 31 июля 2020 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cfr2.org>) представлено 360 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов [De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109(5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155, Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front. Pharmacol. 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.]

Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR определен класс

Согласно данным национального регистра наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (53,14%), CFTRdele2,3 (6,18%), E92K (3,11%), 3849+10kbC>T (2,29%), 2143delT (2,05%),

2184insA (1,88%), 1677delTA (1,76%), N1303K (1,69%), W1282X (1,63%), L138ins (1,46%), G542X (1,43%) [3].

Мутации гена *CFTR* 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, 4].

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.	Мекониевый илеус Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаза, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность, желчнокаменная болезнь (ЖКБ)
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость СДИО выпадения прямой кишки,
Околоносовые пазухи	Обструкция соустьев околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе <i>P. aeruginosa</i>), формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа.	Хронический риносинусит, полипы в околоносовых пазухах и полости носа.
Электролитный баланс	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз	Синдром псевдо-Барттера – синдром потери солей

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%).

Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ продолжает расширяться и исследования микробиома легких у данной категории пациентов демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами. Микробиологическая диагностика у пациентов МВ имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации работы с данной категорией пациентов.

Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex*, *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* Более типичные респираторные патогены, такие как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* также могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса. У пациентов с МВ может встречаться хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*.

Имеются наблюдения выделения из нижних дыхательных путей пациентов с МВ неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus spp.*, *Ralstonia spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Pandoraea spp.*) Данные виды являются близкородственными, имеют генетическое сходство с бактериями рода *Burkholderia*. Они редко выделяются у пациентов с МВ, однако описаны случаи выделения их при хронической инфекции. Нет достаточного количества исследований, указывающих на возможность передачи штаммов от пациента к пациенту.

Другие микроорганизмы, имеющие этиологическое значение при МВ: нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) - *Mycobacterium abscessus complex*, *Mycobacterium avium complex* и другие микобактерии, грибы - *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.*, вирусы - *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*. Возрастает выявляемость нетуберкулезных микобактерий у пациентов старшего возраста. *Mycobacterium abscessus complex* и *Mycobacterium avium complex* являются наиболее часто встречающимися [2].

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раз ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто

встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* [Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Г.В. Алексеева, С.Ю. Семькин, Аветисян Л.Р., Н.Ю. Каширская, Н.В. Пивкина, Г.А. Данилина, А.Б. Батов, Г.П. Бусуек. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. ЖМЭИ 2010; № 1: с. 15-20.; Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. ЖМЭИ 2012; № 4: с. 93-98.]. В составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P.aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы. Кроме *P.aeruginosa*, часто выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *S.maltophilia*, *A.baumannii* и др. [Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr. Pulmonol* 1998; 25(5):304-8.; Liu L., Coenye T., Burns J.L., Whitby P.W., Stull T.L., LiPuma J.J. Ribosomal \DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter (Alcaligenes) xylooxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40(4):1210-3.].

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% - в возрасте 1-4 года, у 93.8% - в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-14 и 15-18 у 100% детей. Это свидетельствует о том, что колонизация легких микроорганизмами больных муковисцидозом начинается, фактически, с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. В возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных муковисцидозом нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1-4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8-18 годам – у 100% больных. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1-4 года, в возрасте 5-7 лет – у 50% больных, в возрасте 8-14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных муковисцидозом [Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Г.В. Алексеева, С.Ю. Семькин, Аветисян Л.Р., Н.Ю. Каширская, Н.В. Пивкина, Г.А. Данилина, А.Б. Батов, Г.П. Бусуек. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. ЖМЭИ 2010; № 1: с. 15-20]

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлен рост частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных.

Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* отмечена в возрастной группе 12-16 лет, где она составила 64,5%, *P. aeruginosa* в 24-28 лет с частотой 55,0%, в этой же возрастной группе максимальное инфицирование *Burkholderia cepacia complex*, которое составило– 22,6%, *S.*

maltophilia в 16-20 лет – 5,6%. *Achromobacter spp.* достигает своего пика у пациентов старше 36 лет, где ее частота составила 14,3%. MRSA имеет два пика максимальной частоты, в 20-24 года и 32-36 лет, где его частота составила 11,4% и 10,5%, соответственно.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей *S. aureus* составляет 56,0 %, *P. aeruginosa* – 32,1 %, *Bcc* – 6,6 %, MRSA- 6,4%, *Achromobacter spp.*-3,9%, *S. maltophilia*– 3,4 %. В 7,5% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, среди которых наиболее часто встречающиеся представители семейства Enterobacteriales (*Klebsiella spp.*: *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica*; *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* и др.), а также представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб) (*Pseudomonas spp.*: *P. stutzeri*, *P. oryzihabitans*, *P. montelii*, *P. putida*, *P. koreensis*, *P. fluorescens*, *P. fragi*, *P. luteola*; *Acinetobacter spp.*: *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. pittii*, *A. anitratus*). У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой. Доля пациентов, инфицированных НТМБ составляет 0,9 %.

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида возбудителя, персистирующего у больного в легких. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы, так и изменчивостью, связанной с генетическими изменениями, происходящими в бактериях при персистенции - приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Данная особенность имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов и еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности выделенных изолятов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции у больных МВ. [Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Тихомиров Е.Е., Прилипов А.Г., Русакова Е.В., Хачиян М.М., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Афанасьева М.В. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 2. С. 102-11110.24110/0031-403X-

2020-99-2-102-111; Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А, А.Г. Прилипов, Е.И. Кондратьева, Припутневич Т.В., Гордеев А.В., Каширская Н.Ю, Н.И. Капранов, И.А. Ильенкова, Красовский С.А..Воронкова Л.Ю., Амелина Е.Л., М.В. Усачева Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского: Науч. журн./ Изд-во: ООО «Педиатрия» Москва, Том 97, №2, 2018 С.77- 86.]

Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия.

Колонизация дыхательных путей у пациентов с МВ *Aspergillus spp.*- выявление грибов рода *Aspergillus* в $\geq 50\%$ образцов мокроты или в течение ≥ 6 месяцев в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ [5,6].

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus spp.* дыхательных путей на функцию дыхания пациентов с МВ [5,6,7]. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus spp.* не является показанием для назначения противогрибковых ЛС.

Наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus spp.*, у пациентов с МВ является аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.*, которая без лечения приводит к развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности. У пациентов с МВ инвазивный аспергиллез встречается редко, чаще как осложнение после трансплантации легких на фоне иммуносупрессивной терапии.

Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит, хотя сочетание с ХАЛ выявляют у 10% пациентов. Основные возбудители АБЛА – *A. fumigatus* и *A. niger* [8,9].

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus spp.*, в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th-17 лимфоцитов [10,11].

Многие пациенты с МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы кортикостероидов для системного применения. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus spp.* в окружающей среде, в том числе в жилых и производственных помещениях. Основные возбудители ХАЛ – *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*.

Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» 1:9000 новорожденных [1,3].

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 [12,13].

² -В настоящее время –

1)неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз

2) у пациентов любого возраста из группы риска по муковисцидозу, которым на основании результатов обследования не удается окончательно исключить или подтвердить диагноз.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация, принятая ВОЗ, Международной Ассоциацией Муковисцидоза, Европейской Ассоциацией Муковисцидоза [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9]:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания¹), PI. E84.8.
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания¹), PS. E84.0.
- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз. E84.9.

- Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*(*МВТР*)
- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы.

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

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

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ²		
Классический муковисцидоз¹ Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8) Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	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	I. ст. II. ст. III. ст.	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит Синдром псевдо-Бартгера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмопиопневмоторакс, 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) 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 <i>CFTR</i> (МВТР))					Указать согласно базе данных CFTR2. org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDBhttp://seqdb.med-gen.ru/)
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)					Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>V. ceracia complex</i> Другие инфекции. Микробные ассоциации
Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз ³ – E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном <i>CFTR</i> (МВТР): ⁴ <ul style="list-style-type: none"> – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы 					

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 не 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)

Муковисцидоз может быть заподозрен по следующим признакам (табл. 3,4).

*Наличие **внутриутробно** по данным УЗИ - гиперэхогенного кишечника, мекониевый илеус - при рождении.*

***В периоде новорожденности** затяжная неонатальная желтуха, витамин К-зависимые геморрагические состояния, мекониевый илеус.*

Мекониевый илеус – это синдром, характеризующихся проявлением низкой обтурационной кишечной непроходимости, без перерыва просвета кишечной трубки. Данное заболевание при муковисцидозе обусловлено механическими причинами - облитерацией просвета плотной мекониальной пробкой.

В мировой общепринятой практике считается, что в 90-95% случаев этиологией мекониевого илеуса является муковисцидоз [14]. Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. В европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз [1,15]. По данным регистра пациентов с муковисцидозом РФ, доля пациентов с муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 22,1% пациентов, что отражает его реальную распространенность [16].

Задержка прибавки веса, частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул, повышенный аппетит, в возрасте после года эпизоды выпадения прямой кишки, эпизоды задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции – СДИО).

***С раннего возраста** возможны навязчивый коклюшеподобный кашель, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, может отмечаться свистящее дыхание и/или «оральная крепитация», одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса.*

В раннем возрасте отмечаются эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) – потеря веса, срыгивания, рвота, вялость, отказ от еды. Вследствие потери электролитов с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (лихорадка, жаркая погода, пребывание в сауне, физические нагрузки), через желудочно-кишечный тракт, недостаточное поступление солей с пищей и водой (особенно у детей первого года жизни при отсутствии дотации соли) может развиваться Псевдо-Барттер синдром (ПБС).

Синдром манифестирует преимущественно на первом году жизни у пациентов с муковисцидозом и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается с точки зрения тяжелого и опасного осложнения МВ, требующего в определенных случаях экстренного вмешательства. ПБС может быть первым симптомом МВ. Клинические проявления: от задержки физического развития до острого состояния, протекающего с отказом от еды и питья, вялостью, срыгиваниями и рвотой, признаками дегидратации. Часто ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, адреногенитальный синдром [2].

«Соленый» привкус» кожных покровов.

Деформации грудной клетки.

Формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Признаки хронического гайморита, полипозного синусита.

Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cysticfibrosis-associatedliverdisease (CFLD) включают в себя такое многообразие нозологий как: билиарный цирроз печени с и без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь и изолированно лишь ультразвуковые изменения паренхимы печени [17,18].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [19]. По Европейскому Регистру пациентов с муковисцидозом за 2017 г. процент пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией в Великобритании составляет – 1,51% (149 пациентов от 8344), в России же – 4,42% (136 пациентов от 2291) [3]. Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 4,5% пациентов РФ в 2017 г, без портальной гипертензии – у 2,3%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,7% больных и поражение печени без цирроза – у 15,9% пациентов.

У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ; именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для исключения МВ [17,18].

Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации CFTR, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса CFTR, например, Z аллель гена SERPINA1 (α 1-antitrypsin или α 1-antiprotease) [2,3] и аллель A VNTR в гене eNOS4 [12], и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные.

Клинически при формировании цирроза печени диагностируется увеличение живота за счет гепатоспленомегалии, расширение поверхностных вен на передней брюшной стенке.

Рецидивирующие панкреатиты (как правило, у пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы – PS).

С возрастом у пациентов с МВ нередко развивается и **эндокринная недостаточность поджелудочной железы** (муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД), который, как правило, протекает бессимптомно, и может долгое время оставаться не диагностированным. При этом известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Комбинация МВ и диабета оказывает негативное влияние на продолжительность жизни. Так, средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД составляет 24 года, по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без диабета [20].

У большинства пациентов мужского пола снижена фертильность.

В большинстве случаев фертильность женщин, больных муковисцидозом, сохранена. Однако в определенных случаях возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей, вызванной истощением пациентки.

Наиболее частой причиной снижения фертильности у пациенток с нормальным овуляторным циклом является изменения водного и электролитного состава цервикальной слизи, в связи с большим количеством МВТР в цилиндрическом эпителии шейки матки. В результате цервикальный секрет (отделяемое шейки матки) становится слишком вязким, что снижает способность к оплодотворению [21,22].

Наличие у пациента симптомов, указанных в таблице 3, 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 [1,2,23].

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	<p>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 Мекониевый илеус</p>
Дошкольный	<p>Стойкий кашель с или без гнойной мокроты Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит 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</p>
Школьный	<p>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 Заболевания печени неясной этиологии</p>
Подростки и взрослые	<p>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</p>

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для муковисцидоза [2,23].

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p><u>Со стороны системы пищеварения:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей 	<p><u>Со стороны системы пищеварения:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p><u>Со стороны дыхательных путей:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>Ps. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceracia</i> • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит 	<p><u>Со стороны дыхательных путей:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Achromobacter spp.</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 • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
<p><u>Другое:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром электролитных нарушений • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков 	<p><u>Другое:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет

При МВ нередко встречается **остеопороз**, который у этих пациентов всегда носит вторичный характер.

К причинам его развития у пациентов с МВ относят: хронический микробно – воспалительный процесс, дефицит витамина D и K; низкое потребление кальция; низкая

физическая активность, сахарный диабет на фоне МВ, трансплантация органов и иммуносупрессивная терапия; гипоксия и гиперкапния; дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых.

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с развитием низкой костной массы [24,25], большинство других авторов не отмечают данной связи.

Рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по остеопорозу. Согласительная комиссия по европейскому консенсусу решила использовать термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости и переломы), а не «остеопороз». Для РФ, учитывая особенности медицинского обеспечения, рекомендуется оставить диагноз – остеопороз [26,27,28].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50 - 75%) [29].

По данным российских исследователей в детском возрасте частота снижения минеральной плотности кости (МПК) составляет от 33 до 65,2% и остеопороза - от 7,7% до 15,6% [30,25].

Во взрослой популяции пациентов с муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза - 8,4% [26].

Классификация аспергиллеза легких представлена в приложении Г1.

***Аллергический бронхолегочный аспергиллез** у пациентов с МВ протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛА являются неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхообструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от кортикостероидов для системного применения, формируется и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности [8].*

Хронический аспергиллез легких. Продолжительность ХАЛ \geq 3 мес. Наиболее частые пульмональные симптомы – продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, прогрессивное снижение легочной функции, общие – субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела, снижение толерантности к нагрузкам, отсутствие или неполный ответ на полноценный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия. ХАЛ часто

принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [8,10,11].

Прогноз: ХАЛ нередко диагностируют поздно и лечение проводят неадекватно. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности. Летальность при ХАЛ в первые 6 месяцев после диагноза составляет 15 – 30%. Наиболее частая непосредственная причина смерти – легочное кровотечение.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции 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 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 [1,2].

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом (таблица 5) [115].

Таблица 5. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года, пересмотр 2018 года [15,31] и национальным консенсусом (2016) [2].

Положительный результат потового теста и/или Две мутации МВТР (<i>CFTR</i>), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногемия 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

Диагностика обтурационной кишечной непроходимости (в т.ч., мекониевого илеуса) в периоде новорожденности

Кишечные проявления муковисцидоза в периоде новорожденности могут сводиться не только к формированию мекониевого илеуса. Также муковисцидоз может быть диагностирован у пациентов с внутриутробной перфорацией тонкой кишки, признаками

перенесенного внутриутробного энтероколита (внутриутробное формирование спаек, перитонит) и при нарушении проходимости толстой кишки, при нормальном формировании ее нервного аппарата.

Аntenатальная – описанные заболевания относятся к поздним фетопатиям, поэтому возможные проявления могут быть визуализированы в III триместре. При наличии у плода по данным УЗИ признаков гиперэхогенного кишечника целесообразно направить родителей на ДНК диагностику муковисцидоза – поиск наиболее частых мутаций, а ребенка при рождении – как составляющего группу риска по мекониевому илеусу и кишечной непроходимости.

После рождения – диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической практикой пациентов с мекониевым илеусом, обязательная консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы – обязательная ДНК-диагностика [15].

Диагностика Псевдо-Барттер синдрома у пациентов с МВ

Псевдо-Барттер синдром диагностируется на основании наличия у ребенка установленного диагноза «Муковисцидоз», характерной клинической картины (см. раздел 1.6 «Клиническая картина» и биохимических изменений: гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза [2].

Диагностика аспергиллеза при муковисцидозе сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания.

Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование (табл 6,7).

Таблица 6. Диагностические критерии АБЛА согласно консенсусу Фонда МВ (2003) [32].

<ul style="list-style-type: none">ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ, ОФВ₁, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
<ul style="list-style-type: none">уровень общего IgE > 500 ед/мл;наличие специфических <i>Aspergillus</i> IgE или положительная кожная проба с антигеном <i>Aspergillus</i>;наличие специфических <i>Aspergillus</i> IgG;изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии [5,33].

Таблица 7. Диагностические критерии ХАЛ согласно руководству по диагностике и лечению хронического аспергиллеза (2016) [2].

Ухудшение течения МВ, отсутствие или неполный ответ на 2-4 –недельный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия
--

И
наличие КТ признаков хронического аспергиллеза легких,
наличие специфического IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови,
выявление мицелия <i>Aspergillus</i> в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение <i>Aspergillus spp.</i> при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [34].

Диагностика цирроза печени у пациентов с МВ:

- Повышение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и гаммаглутамилтрансферазы, в течение более, чем 6 месяцев при исключении других причин [35 Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S50-S61] (следует учесть, что данные показатели имеют невысокую специфичность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом));
- Пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S50-S61];
- Удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. The 8 th edition https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (8.7 Pseudo-Bartter's syndrome <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/8.pdf>, Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S50-S61]
- Характерная УЗИ-картина (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжесть, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [36,37,38];
- Обеднение венозного кровотока и формирование признаков портальной гипертензии по данным УЗДГ;
- Признаки формирования фиброза/цирроза по данным непрямой эластометрии печени с оценкой степени фиброза по морфологической классификации METAVIR (Приложение Г2): 5 стадий фиброза - от 0 до 4, где F0 - отсутствие фиброза, F1 - портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 - портальный фиброз и единичные септы, F3 - портальный фиброз и множественные септы без ЦП, F4 – цирроз печени [39];
- Выявление варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при проведении диагностической ФЭГДС.

- Тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh)(Приложение Г3) [40,41].

Диагностические критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета (МЗСД): гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л) или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе СГТТ (при уровне глюкозы плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы (СГМ) при отсутствии симптомов [42].

Диагностика остеопороза у пациентов с МВ включает оценку клинической картины, рентгеноденситометрию (Приложение Г4), лабораторные методы исследования.

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии:

- 1 и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению минеральной плотности кости (МПК). При наличии компрессионных переломов позвонков для постановки диагноза остеопороза не требуется, чтобы Z-критерий был $\leq -2 SD$.

или

- Клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию $\leq -2 SD$ (стандартные отклонения). Клинически значимый анамнез переломов – это:

- 1) 2 и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;
- 2) 3 и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет [43].

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 Лабораторные диагностические исследования

Тесты для установления диагноза муковисцидоз

- Рекомендуется проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз (неонатальный скрининг, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза), так как раннее выявление и своевременное начало терапии позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений, улучшает показатели физического развития, замедляет темпы снижения функции легких, снижает потребность в госпитализации [1, 44,45,12,23,2,15,46].

(УУР – В, УДД - 2).

Комментарий: Проводится в Российской Федерации у всех новорожденных.

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ1, ИРТ2, потовая проба (таблица 8). 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. Позитивная потовая проба расценивается как положительный результат скрининга, и пациента направляют в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение). Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы из-за возможного у них ложно отрицательного результата [2,15].

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга - первые 2 месяца жизни [2,15].

Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга должно проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутрибольничного инфицирования, оптимально амбулаторно или в условиях дневного стационара [2].

Таблица 8. Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации (Приказ №185 от 22.03.2006 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»).

I этап	На 4-5 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 проведение потовой пробы (исследование уровня хлоридов в поте, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза). Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с весом не менее 2 кг [1,2,15,47].

(УУР – С, УДД - 5).

Комментарий: Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза, проводится как минимум дважды. В РФ используются 2 методики потового теста.

1) Классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959 г.). Норма – до 30 ммоль/л, пограничные значения 30-59 ммоль/л, положительный результат - 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1,2,4,31,]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

2) Потовая проба 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. Получил широкое распространение при внедрении массового скрининга новорожденных.

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.

Время сбора пота не должно превышать 30 минут, минимально допустимое количество пота – 75-100 мг (15 мкл в коллекторе “Macroduct”), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м²/мин [15]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента [2]. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

Пограничные результаты потовой пробы.

Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

- Индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых
- Неправильная подготовка к пробе
- Носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе [15]

Рекомендации:

- использование разных методов определения хлоридов пота, повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование:

Копрологическое исследование и Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале, электролиты в биохимическом общетерапевтическом анализе крови (Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня хлоридов в крови), посев мокроты/ мазок с задней стенки глотки (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), рентгенография органов грудной клетки, пазух носа, спермограмма;

○ наблюдение в центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе. Не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;

○ метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала*.

Примечание: *В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [1,2,4,31,48].

Согласно стандартным операционным процедурам, для измерения разности кишечных потенциалов используются ректальные биоптаты, полученные при ректороманоскопии. Для проведения исследования необходимо не менее 4 образцов биоптатов. Рекомендуются референтные значения (контрольные показатели здоровых людей) при использовании метода ОРКП в РФ: 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 $101.68 \pm 10.99 \mu A/cm^2$ [49].

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена МВТР (*CFTR*) (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* (муковисцидоз) в крови, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза) по показаниям:

- 1) Новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом
- 2) Людям с пограничными значениями потовой пробы (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза»)
- 3) Пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ
- 4) При *CFTR*-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока/обструктивная азооспермия)
- 5) Родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию)

- 6) Женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом
- 7) Плод на 10-12-й неделе при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании
- 8) Донорам гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации
- 9) Супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО-ПГТ МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [2,15,50].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса [2], постоянно обновляемых баз данных: [51].

Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [2].

На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена CFTR (27 экзонов), областей экзон-интронных соединений, 5'- и 3'- не кодирующих областей (до 200-300 нуклеотидов), а также, желательно, глубоких интронных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью.

Примечание: применение данного метода необходимо при назначении CFTR-модуляторов с целью исключения комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии

Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазную зондовую амплификацию либо QFMP – количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР [15,23,52].

Требования к лаборатории, проводящей анализы на патогенные варианты гена CFTR, изложены в Консенсусе [2].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена CFTR позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Это

может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенотипиями МВ [15].

Прочие лабораторные исследования, проводящиеся при диагностике и в процессе динамического наблюдения

- Рекомендовано проведение всем пациентам с МВ общего (клинического) анализа крови развернутого с целью ориентировочной оценки воспалительного процесса, контроля влияния на показатели крови проводимой терапии и в комплексной оценке нутритивного статуса [2,53,54,55].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарии: в среднем необходимая частота проведения исследования – ежеквартально. В рамках общего (клинического) анализа крови необходимо: исследование уровня общего гемоглобина в крови, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня лейкоцитов в крови, исследование уровня тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование скорости оседания эритроцитов.

- Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с муковисцидозом при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек [Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jul;12(4):309-17].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: кратность исследования – не реже 1-2 раз в год, при необходимости - чаще

Определение наличия панкреатической недостаточности

- Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности – копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [1,2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: у пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы определение активности панкреатической эластазы-1 в кале проводится ежегодно.

Средняя частота исследований у пациентов с муковисцидозом приведена в Приложении 7.

Микробиологическая диагностика

- Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом (или с подозрением на муковисцидоз) 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 [1,2,4,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе, для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры (через 7-10 дней от начала терапии).*

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоренаправлять на микробиологическое обследование больных пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии – ежемесячно с целью оценки эффективности элиминации возбудителей;

Направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5-6-летнего возраста и взрослых рекомендуется приоритетным считать анализ мокроты. У детей с полипозным синуситом – исследование рекомендуется проводить путем получения глубокого мазка при риноскопии;

При наличии непроизвольного отхаркивания у пациентов со стабильным течением болезни рекомендовано направлять пациентов ежегодно для исследования диагностического материала на выявление НТМБ. Для скрининга НТМБ нужно использовать посевы и мазки на наличие кислотоустойчивых бактерий, которые берутся из мокроты пациента.

Основным микробиологическим методом диагностики бронхолегочной инфекции является культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные и хромогенные питательные среды.

Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов по рекомендации врача в одной из лабораторий экспертного уровня по МВ не реже 1 раза в год.

*Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особые условия культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов. Особенно для *B. cereus* complex, а также *S.aureus* в виде фенотипа мелких колоний [56,57].*

Для повышения вероятности выделения *S.aureus* у пациентов с МВ рекомендуется использовать одну из селективных сред – мясо солевой агар/железо солевой агар или хромогенный агар для *S.aureus*.

В случае выделения SCVs фенотипа *S.aureus* следует использовать дополнительные методы идентификации (ПЦР, масс-спектрометрию).

Скрининг на MRSA проводить путем прямого посева биоматериала на плотные питательные среды, с дальнейшим определением чувствительности выделенного *S.aureus* к цефокситину диско-диффузионным методом или посевом образцов на хромогенные среды для MRSA.

Использование селективных сред (агар МакКонки, агар Эндо, цетримидный агар с цетримидом) может помочь в идентификации *P.aeruginosa*.

Для повышения вероятности обнаружения *B.ceracia complex* в респираторном образце от пациента с МВ строго рекомендуется использование селективной среды для *B.ceracia complex* (BCSA или другие полимиксин содержащие среды).

На селективных средах для *B.ceracia complex* может быть получен рост других НГОБ (*B.gladioli*, *Ralstonia spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Pandoraea spp.*, *Inquilinus spp.* и др.).

Для всех *B. ceracia complex*, идентифицированных фенотипическими методами на тест-системах, провести подтверждающую идентификацию методами молекулярной идентификации (масс-спектрометрии или молекулярно-генетическими методами).

Идентификацию до рода микроорганизмов, относящихся к *Achromobacter spp.* рекомендуется проводить фенотипическими методами на коммерческих тест-системах. Видовую идентификацию рекомендуется проводить молекулярными методами (с помощью - масс-спектрометрии или молекулярно-генетическими методами).

Идентификацию *S.maltophilia* рекомендуется проводить фенотипическими методами с использованием коммерческих тест-систем).

На селективных средах для *B.ceracia complex* при рутинном микробиологическом исследовании может наблюдаться рост быстрорастущих НТМБ (наиболее часто *M.abscessus*), что требует проведения идентификации молекулярными методами (с помощью масс-спектрометрии или молекулярно-генетическими методами).

Идентификацию *H.influenzae* следует проводить в соответствии с Рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>, Методическими рекомендациями для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*», 2000 года.

Длительность инкубации первичного посева необходима сроком не менее 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний [57].

Идентификация микроорганизмов с использованием коммерческих тест-систем, может потребовать пролонгированного периода инкубации (до 48 часов).

Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей от пациентов с МВ должны быть идентифицированы как минимум до рода, микроорганизмы, имеющие клиническое значение – до вида [58].

В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов [59].

Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>].

Бактерии, вызывающие хроническую инфекцию при муковисцидозе могут расти в виде смеси колониальных морфотипов одного и того же микроорганизма. Чувствительность различных морфотипов в пределах одного образца может значительно варьировать. Необходимо определение антибиотикорезистентности каждого выделенного морфотипа [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>].

***Определение чувствительности типичных штаммов *S.aureus* к противомикробным препаратам может быть выполнено диско-диффузионным методом, методом градиентной диффузии, с использованием тест-систем, основанных на методе определения пограничных концентраций или методами серийных разведений (определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)) [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>].** Определение чувствительности *S.aureus* ко всему перечню перечисленных для тестирования противомикробных препаратов следует проводить не чаще 2 раз в год. При всех последующих микробиологических исследованиях при выделении *S.aureus* следует проводить скрининг резистентности к β -лактамам у выделенного штамма с помощью цефокситина. [Gilligan, P.*

H., D. L. Kiska, and M. D. Appleman. 2006. *Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology*. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C. c. 10-19].

Определение чувствительности штаммов *P.aeruginosa*. Для типичных штаммов *P.aeruginosa* тестирование может быть выполнено как диско-диффузионным методом, так и с использованием тест-систем, созданных на основе последовательных разведений как в варианте пограничных концентраций, так и серийных разведений с определением МПК, а также определение МПК методом градиента [Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, Marshall SA, Jones RN. 2001. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 39:257–260, Marley EF, Mohla C, Campos JM. 1995. Evaluation of E-Test for determination of antimicrobial MICs for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 33:3191–3193, Di Bonaventura G, Ricci E, Della Loggia N, Catamo G, Piccolomini R. 1998. Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with long-term bladder catheterization. *J Clin Microbiol* 36:824–826]. Определение чувствительности *P.aeruginosa* следует проводить отдельно для каждого морфотипа с указанием профиля чувствительности по каждому морфотипу. [Zebouh M, Thomas C, Honderlick P, Lemee L, Segonds C, Wallet F, Husson M-O. Direct antimicrobial susceptibility testing method for analysis of sputum collected from patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 238-243].

Для ингаляционных форм тобрамицина наряду с определением степени чувствительности *P.aeruginosa* следует определять значение МПК. [Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-4485].

Комментарии: Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (*Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos*) в 2005 году пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* точки для чувствительных штаммов <64мг/л, для устойчивых штаммов >128мг/л, по сравнению со значением ≤4мг/л для чувствительных штаммов и >4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 1:59–71].

Определение чувствительности к колистину проводится методом МПК. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>].

Следует учитывать, что критерии для определения категорий активности колистина по отношению к микробу основаны на сывороточной концентрации антибактериального препарата системного действия. В связи с широким применением ингаляционных форм препарата эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения. В то же время к настоящему времени не определены критерии значения МПК для колистина при ингаляционном его применении. Использование критериев, основанных на сывороточных концентрациях, таким образом, может привести к ошибкам интерпретации результатов исследования чувствительности микроорганизмов для ингаляционных форм антибиотиков [Национальный консенсус «Муковисцидоз: определения, диагностические критерии, терапия» 2016г стр.52-57, Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-85].

Определение чувствительности *Burkholderia ceracia* complex. По идеологии EUCAST не представляется возможным рекомендовать определение чувствительности бактерий *B.ceracia* complex для выбора противомикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных представителями этой группы микроорганизмов. [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>]. В случае необходимости определения чувствительности *B.ceracia* complex следует использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов). [Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с].

Определение чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia*. При определении чувствительности штаммов *S.maltophilia* следует руководствоваться актуальной версией Клинических рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам. [Hogardt M, Ulrich J, Riehn-Kopp H, Tummler B. EuroCare

quality assessment of diagnostic microbiology of cystic fibrosis isolates. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3435-3438].

Определение чувствительности *Achromobacter spp.* В настоящее время не определены стандарты определения чувствительности штаммов *Achromobacter spp.* При необходимости определения чувствительности *A.xylosoxidans* следует руководствоваться ФК/ФД (невидоспецифическими) пограничными значениями для МПК в соответствии с рекомендациями EUCAST либо согласно актуальной версии Клинических рекомендаций. [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2018 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>].

При выдаче заключения по микробиологическому исследованию целесообразно указывать группу выделенных микроорганизмов в соответствии ранжированием бактерий по их клиническому значению при муковцидозе. В отчете о результате исследования материала от больного пациента с МВ рекомендуется указывать наличие мукоидных и немучоидных фенотипов *P.aeruginosa* [Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с.].

При интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов следует указывать стандарт и год издания, по которому проводилось исследование [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/https://eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/ EuropeanCommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам, <https://clsi.org/> Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов].

При интерпретации результатов определения чувствительности следует использовать пограничные значения EUCAST 10.0 для оценки результата по одной из трех категорий чувствительности:

Ч - Чувствительный при стандартном режиме дозирования: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» в том случае, если уровень активности противомикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.

У - Чувствительный при увеличенной экспозиции: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции»*, если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции

препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

Р - Резистентный: микроорганизм оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. *Экспозиция отражает зависимость влияния противомикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.

Кроме этого, следует указывать в заключении, что интерпретация значений минимальной подавляющей концентрации как чувствительный /резистентный осуществляется на основании критериев, рассчитанных для сывороточных концентраций препарата при его внутривенном введении. При других путях применения препарата аналогичное значение минимальной подавляющей концентрации может быть интерпретировано иначе.

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 лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам диско-диффузионным методом, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом градиентной диффузии, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам с использованием автоматических анализаторов, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом пограничных концентраций.

Пациентам с МВ с подозрением на микобактериоз, вызванный НТМБ необходимо исследование образцов диагностического материала как минимум один раз в год в динамике [1,2,4,15].

Показанием к исследованию диагностического материала на НТМБ служат: отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. В качестве

диагностического материала используют: мокроту (или индуцированную мокроту), в случаях отсутствия мокроты – смыв с ротоглотки (СРГ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Для проверки подозрений, что пациент с МВ заражен микобактериями, **в качестве диагностического материала используют мокроту** или индуцированную мокроту (в исключительных случаях - исследование трахеального аспирата при невозможности получить мокроту/индуцированную мокроту. Следует помнить, что в данном случае эффективность выявления микобактерий очень низкая).

Для исследований на наличие НТМБ **не следует** использовать трансбронхиальную биопсию (ТББ) и взятие орофарингеальных мазков.

У пациентов, выделяющих мокроту в достаточном количестве, для исследования собирают ее утреннюю порцию. Достаточный объем исследуемой порции мокроты составляет 3 - 5 мл, в целях повышения информативности необходимо исследовать мокроту, которую собирают для исследования три дня подряд.

Значимыми критериями микобактериоза у пациентов с МВ являются следующие результаты материала из дыхательных путей: положительный результат на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.*), наличие роста НТМБ на питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

Тесты на лекарственную чувствительность НТМБ проводят исключительно методом, определяющим минимальную подавляющую концентрацию препарата (МПК) (Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений).

С целью контроля эффективности химиотерапии не реже, чем раз в 1-3 месяца необходимо проводить посев мокроты на выявление НТМБ в диагностическом материале [60].

Критерием эффективного лечения является отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала.

После завершения курса химиотерапии микобактериоза необходимо постоянное динамическое наблюдение за состоянием пациента и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев лабораторное обследование на наличие или отсутствие НТМБ в диагностическом материале.

Методы диагностики микобактериоза.

Необходимо исследование методом ПЦР для исключения наличия в исследуемом материале *Mycobacterium tuberculosis complex* (МТБК) (Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов на *Mycobacterium tuberculosis complex* (микобактерии туберкулеза)).

Методы микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями настоятельно рекомендуется включать в алгоритм микробиологической диагностики микобактериальных инфекций.

Выделение культуры микробактерий НТМБ осуществляется исключительно в специализированных лабораториях фтизиатрической службы.

Посевы на жидкую питательную среду Бульон Миддлбука 7Н9 (в автоматической системе учета роста (Анализатор бактериологический для идентификации микроорганизмов ИВД (для *in vitro* диагностики), автоматический) (для культивирования микобактерий)) Продолжительность исследования 45 дней.

Посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, Финн-II используются как резервные диагностические методы. Продолжительность исследования 84 дня. Достоверная клиническая интерпретация результатов микробиологического обследования на наличие микобактерий достигается при обязательном соблюдении следующего правила: молекулярно-генетическое, микроскопическое и культуральное исследование должны производиться параллельно только из одной и той же пробы диагностического материала.

При выделении из респираторных образцов быстрорастущих НТМБ, следует направлять штаммы в микробиологическую лабораторию экспертного уровня для определения чувствительности к антибактериальным препаратам.

При первичном выделении *B. ceracia complex*, *Achromobacter spp.*, *Ralstonia spp.*, *Pandorea spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Inquilinea spp.*, идентификацию рекомендуется использовать масс-спектрометрию или молекулярно-генетические методы с целью диагностики наличия перечисленных микроорганизмов у пациента с МВ [59].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: в Приказе Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» данные услуги не представлены.

- Рекомендуется микологическое исследование биоматериала пациентам с МВ с подозрением на грибковые поражения легких и для контроля проводимой терапии: мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж, биоптаты, операционный материал (прямая микроскопия биоматериала, метод люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии с

окраской калькофлюором белым, посев биоматериала на агаризованную среду Сабуро в модификации Эммонса), для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенных микромицетов [10,32,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: в соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: микроскопическое исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелиальные), микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на мицелиальные грибы, микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные).

- Посев на грибы и микроскопическое исследование – по показаниям, кратность по потребности, в том числе, при контроле проводимого лечения.

- Центрифугирование БАЛ и бронхиального аспирата, а также применение муколитиков повышает эффективность диагностики.

- Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить колонизацию дыхательных путей *Aspergillus spp.* у 20–60% пациентов с АБЛА.

- При микроскопии и посеве БАЛ или мокроты *Aspergillus spp.* выявляют у 25 – 80% пациентов с ХАЛ. Необходимы повторные исследования с применением специфических микологических методов окраски и питательных сред. Определение вида *Aspergillus* играет роль при назначении противогрибковых препаратов для системного применения (антимикотиков) (редкие виды могут быть устойчивы к азолам).

- Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Посев на микологические среды следует проводить при температуре 300С и 370С, продолжительность инкубации не менее 5 суток. Количественные показатели посева респираторных биосубстратов не позволяют отличить колонизацию дыхательных путей от инфекции.

• Рекомендуется проведение лабораторных исследований для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза: уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigates*. При подозрении на ХАЛ – рекомендованы те же исследования и определение галактоманна в крови (метаболита *Aspergillus fumigates*) (определение метаболитов грибов) [1,2,10,15,32,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

- Эозинофилию периферической крови $> 0,4 \times 10^9/\text{л}$ обычно выявляют в острой стадии и при обострении АБЛА, во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

- Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно более 500 мкг/л. Во время ремиссии в поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания.

- Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении АБЛА.

- Чувствительность определения специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови у пациентов с ХАЛ составляет около 90%. При этом у 50% пациентов с МВ выявляют повышение специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови без клиничко-рентгенологических признаков ХАЛ.

- Изолированное повышение уровня специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови без дополнительных критериев диагностики ХАЛ не является основанием для проведения антимикотической терапии.

- Содержание общего IgE при ХАЛ может быть умеренно повышено (100–500 Ед/л), иногда определяют специфический *Aspergillus* IgE.

- При ХАЛ у пациентов с МВ эффективно определение метаболитов грибов (галактоманнана (компонента клеточной стенки *Aspergillus spp.* тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad) в БАЛ.

- Специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышают 80%, что выше результатов исследования сыворотки крови. Оптимальный диагностический индекс оптической плотности теста *Platelia Aspergillus* в БАЛ не определен: при использовании показателя 0,5 — повышается чувствительность метода, при 1,0 — специфичность.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: исследование уровня общего иммуноглобулина E в крови, определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови, комплекс исследований для выявления аллергена, определение метаболитов грибов).

Пациентам с МВ следует ежегодно определять концентрацию общего IgE в сыворотке крови.

Если уровень общего IgE составляет 200–500 мкг/л и есть подозрение на АБЛА, следует повторить анализ через 1–3 месяца;

После начала лечения АБЛА необходим мониторинг с клинической оценкой, уровнем общего IgE в сыворотке, спирометрией (исследование неспровоцированных объемов и потоков) и рентгенографией грудной клетки (рентгенография легких). Во время лечения концентрацию общего IgE в сыворотке следует измерять каждые 6–8 недель.

В период ремиссии мониторинг общего IgE в сыворотке следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6 месяцев.

Измерение *Aspergillus*-специфических IgE и IgG (определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови) во время лечения не целесообразно, поскольку их уровни не коррелируют со снижением общего сывороточного IgE или клинических или рентгенологических проявлений)

- Рекомендовано пациентам с МВ с подозрением на АБЛА для исключения/подтверждения микогенной сенсibilизации проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [32].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: накожные исследования реакции на аллергены.

Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом без АБЛА.

- Рекомендуются патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей легкого у пациентов с МВ и ХАЛ с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотт с целью диагностики нодулярного аспергиллеза, а также исключения новообразования легких, туберкулеза [10,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: В соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей легкого; патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей легкого с применением гистобактериоскопических методов, микробиологическое (культуральное) исследование биоптата на мицелиальные грибы.

- При гистологическом исследовании биоптата (патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала) при ХАЛ из каверны или зоны воспаления определяют гифы *Aspergillus*, признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения

– диагностика нодулярного аспергиллеза, а также исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики [8].

- **Рекомендуется** микробиологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух (ОНП) (микробиологическое (культуральное) исследование смывов из околоносовых полостей на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование пунктатов из околоносовых полостей на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы) для идентификации патогена/-ов и определения его (их) чувствительности к антимикробным препаратам при ХРС на фоне муковисцидоза [63,64].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: колонизация синегнойной палочкой обычно начинается именно с ОНП; в более раннем возрасте и достоверно чаще имеет место у больных МВ с полипозным ХРС. Материал должен быть получен на стерильный марлевый тампон из верхнечелюстных пазух методом диагностической пункции пазухи, интраоперационно путем забора экссудата из верхнечелюстных пазух или при зондировании через расширенное соустье у пациентов после эндоскопического ринохирургического лечения.

Биохимическое исследование крови

- Рекомендовано проведение всем пациентам с МВ биохимического анализа крови общетерапевтического (общий белок, альбумин, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, определение активности амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня С-реактивного белка), ежегодно, по показаниям - чаще. Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям (Табл. 10, раздел 6 «Организация оказания медицинской помощи») [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: контроль электролитов при псевдо-Барттер синдроме проводить по потребности.

- Рекомендовано исследование кислотно-основного состояния крови (исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровней натрия и калия при подозрении на синдром Псевдо-Барттер у пациентов с МВ и при контроле терапии синдрома Псевдо-Барттер [2,65,66].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня буферных веществ в крови проводится также при других состояниях (например, при мекониевом илеусе, синдроме дистальной интестинальной обструкции, при хирургических вмешательствах и обострении бронхолегочного процесса, потребовавшего госпитализации)*

- Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) всем пациентам при первичной диагностике МВ, и при наличии цирроза печени 1 раз в 6-3 мес. с целью контроля белковосинтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *также исследование коагулограммы может потребоваться при диагностике и терапии мекониевого илеуса, перед хирургическими вмешательствами и перед постановкой порт-системы (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***) согласно соответствующим рекомендациям.*

В качестве скрининг-метода могут проводиться: Исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное, Исследование времени кровотечения.

В некоторых ситуациях может потребоваться определение тромбинового времени в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови.

- Рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови всем пациентам с МВ 1 раз в 6 мес. с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано в качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ, проведение глюкозотолерантного теста) с нагрузкой глюкозой (1,75 г глюкозы/кг, не более 75 г), (точки контроля – натощак, через 60 минут, через 120 минут) всем детям старше 10 лет (по показаниям раньше) ежегодно в период клинической стабильности [42,68,69].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Отклонения, выявленные в ходе единичного орального глюкозотолерантного теста, должны быть подтверждены повторным тестом. Возможно для диагностики использовать непрерывный мониторинг уровня глюкозы.

Определение гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи в течение первых 48 часов и/или ОГТТ чаще проводятся в следующих случаях:

- 1) обострение легочного заболевания,
- 2) внутривенная антибактериальная терапия,
- 3) начало приема кортикостероидов для системного применения,
- 4) энтеральное кормление через зонд или гастростому,
- 5) планирование беременности и период беременности (12-16 нед и 24 -28 нед) и через 6-12 недель после беременности,
- 6) плановая трансплантация органов,
- 7) оперативное вмешательство,
- 8) наличие симптомов диабета [42,67].

- Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не рекомендуется в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [42,68].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: у пациентов с муковисцидозом нормальный профиль гликированного гемоглобина не исключает наличие сахарного диабета. Исследование может быть назначено с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД, а также пациентам с нарушением толерантности к глюкозе [Boudreau V, Reynaud Q, Rabasa-Lhoret R. What is the Real Usefulness of Glycated Hemoglobin Levels for Diabetes Screening in Patients With Cystic Fibrosis? *Can J Diabetes*. 2019 Feb;43(1):1-2]. При нарушении толерантности к глюкозе кроме того исследуется уровень С-пептида в крови [Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, Engelhardt JF, Ode KL. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):974-980]. По показаниям могут исследоваться трехдневный гликемический профиль

- Рекомендуется пациентам с МВ и МЗСД проведение регулярного контроля углеводного обмена (определение уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день) с целью самостоятельного мониторингования состояния. Измерение гликированного гемоглобина рекомендуется ежеквартально с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД [42,68].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: целевое значение уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения МЗСД составляет <7%.

- Рекомендовано для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта-Голта), щелочной фосфатазы сыворотки крови [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Изменения лабораторных показателей не являются критериями постановки диагноза остеопороза. Лабораторные методы используются по показаниям для проведения дифференциальной диагностики остеопороза с другими заболеваниями скелета, оценки безопасности назначения препаратов, влияющих на минерализацию костей (антиостеопоротических препаратов), анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

- У всех пациентов с МВ рекомендовано ежегодное измерение уровня 25-ОН витамина Д в крови, предпочтительнее летом и зимой, с целью своевременного выявления дефицита витамина D, подбора дозы витамина D и, соответственно, профилактики остеопороза [70].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Нормальный уровень 25(ОН)D сыворотки крови - более 30 нг/мл (75 нмоль/л) и менее 100 нг/мл (250 нмоль/л).

Исследование 1,25 (ОН)-D не рекомендовано [70].

Рабочая группа Международного Фонда Остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Международной Федерации Клинической Химии и Лабораторной Медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендует для исследования костного обмена ограничиться двумя маркерами сыворотки крови: N-концевые пропептиды проколлагена I типа (PIN -маркер костеобразования) сыворотки крови и C-концевые телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (CTX-маркер резорбции кости) [Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. Ann Lab Med 2012;32:105-112.]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней оценки (через 3 мес.) эффективности антирезорбтивной (CTX сыворотки) или костноанаболической (PINP сыворотки) терапии.

- Рекомендуется проводить мониторинг Исследования уровня железа сыворотки крови (ежегодно, по показаниям - чаще) с целью выявления дефицита железа и/или хронического воспаления [53].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендуется проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина В₁₂ в сыворотке крови всем пациентам с МВ, по показаниям с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии (Табл. 9, Приложение 7) [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Таблица 9. Нормативы уровней витаминов в сыворотке крови пациентов с МВ

Витамин А (ретинол)	30-72 нг/мл
Витамин Е α-токоферол/холестерин	>0,7 мг/дл >5,4 мг/г
Витамин К (менадиона натрия бисульфит)	Протромбиновое время
Витамин В ₁₂ (Цианокобаламин*)	187-883 пг/мл

* рекомендуется определять у пациентов с МВ с синдромом короткой кишки, после обширной резекции кишечника.

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 нелеченных 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.

- **Рекомендовано всем пациентам мужского пола** в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом проведение спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена *CFTR*, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции [71,73,74].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: спермограмму также следует выполнять пациентам мужского пола с установленным диагнозом МВ в процессе динамического наблюдения при отсутствии азооспермии с частотой , в среднем, 1 раз в год.

- Рекомендовано всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом проведение гормонального исследования – определение уровня общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина (исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови) в сыворотке крови с целью диагностики гипогонадизма [75,76,77].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарии: при выявлении эндокринологических нарушений- наблюдение 1 раз в год и лечение у врача-эндокринолога. При отсутствии эндокринологических нарушений-с частотой не реже 1 раз в 3 года.

Методы подбора патогенетической терапии (ивакафтор+лумакафтор)

- При назначении препарата ивакафтор+лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам не доступны для проведения данного исследования, то рекомендуется пациенту дополнительно провести анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации. Рекомендуется также исключить носительство варианта *L467F гена CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del, доказанно приводящего к резистентности к терапии [Baatallah N, Bitam S, Martin N, Servel N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. Hum Mutat. 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547, Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, Zhang VW, Wang GL, Wang J, Wong LJ. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. Genet Med. 2012 Oct;14(10):877-82. doi: 10.1038/gim.2012.58. Epub 2012 May 17. PMID: 22595940, Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, Redman JB, Sun W, Strom CM . Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. J Mol Diagn 2009;11:253–256, RRechitsky S, Strom C, Verlinsky O, Amet T, Ivakhnenko V, Kukharenko V, Kuliev A, Verlinsky Y. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. J Assist Reprod Genet. 1998 May;15(5):253-7. doi: 10.1023/a:1022532108472. PMID: 9604756; PMCID: PMC3454764, Hantash FM, Redman JB, Goos D, Kammesheidt A, McGinniss MJ, Sun W, Strom CM. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. J Mol Diagn. 2007 Sep;9(4):556-60. doi:

10.2353/jmoldx.2007.060141. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690208; PMCID: PMC1975096, Hantash FM, Redman JB, Starn K, Anderson B, Buller A, McGinniss MJ, Quan F, Peng M, Sun W, Strom CM. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. Hum Genet. 2006 Mar;119(1-2):126-36. doi: 10.1007/s00439-005-0082-0. Epub 2005 Dec 17. Erratum in: Hum Genet. 2006 Apr;119(3):352. PMID: 16362824].

(УУР – С УДД – 4).

- Рекомендуется применение форсколинового теста на кишечных органоидах, полученных от пациента в результате биопсии прямой кишки с целью определения показаний к таргетной терапии:

- При редких мутациях гена *CFTR* с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии [Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. Rare Dis. 2013;1(e27112) DOI: 10.4161/rdis.27112, Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. Su J., Vries R.R.G., Beekman J.M., Clevers H. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. J Vis Exp. 2017;120 :55159. DOI: 10.3791/55159, Dekkers J.F. Berkers G., Kruisselbrink E., Vonk A., de Jonge H.R., Janssens H.M., Bronsveld I., van de Graaf E.A., Nieuwenhuis E.E.S., Houwen R.H.J., Vleggaar F.P., Escher J.C., de Rijke Y.B., Majoor C.J., Heijerman H.G.M., de Winter-de Groot K.M., Clevers H., van der Ent C.K., Beekman J.M. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Sci Transl Med. 2016; 8(344):344ra384. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278, Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S., Silva I.A.L., Statia M., Kruisselbrink E., Suen S.W.F., Dekkers J.F., Vleggaar F.P., Houwen R.H.J., Mullenders J., Boj S.F., Vries R., Amaral M.D., de Boeck K., van der Ent C.K., Beekman J.M. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. STAR Protoc. 2020 Jun 19; 1(1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.10001].

- При отсутствии эффекта от (согласно инструкции) через 6 месяцев с начала терапии

- Всем пациентам - носителям комплексного аллеля для выяснения чувствительности к ивакафтору и лумакафтору [Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 19;13:2405-2412, Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Marck-van der Wilt REP, Dijkema JS, Vanderschuren MM, Houwen RHJ, Heijerman HGM, van de Graaf EA, Elias SG, Majoor CJ, Koppelman GH,

Roukema J, Bakker M, Janssens HM, van der Meer R, Vries RGJ, Clevers HC, de Jonge HR, Beekman JM, van der Ent CK. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep.* 2019 Feb 12;26(7):1701-1708.e3, *Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 2;8(8):CD010966]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста должны использоваться протоколы, разработанные под руководством Д. Бекмана [Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013;1(e27112) DOI: 10.4161/rdis.27112, Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. Su J., Vries R.R.G., Beekman J.M., Clevers H. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J Vis Exp.* 2017;120 :55159. DOI: 10.3791/55159, Dekkers J.F. Berkers G., Kruisselbrink E., Vonk A., de Jonge H.R., Janssens H.M., Bronsveld I., van de Graaf E.A., Nieuwenhuis E.E.S., Houwen R.H.J., Vleggaar F.P., Escher J.C., de Rijke Y.B., Majoor C.J., Heijerman H.G.M., de Winter-de Groot K.M., Clevers H., van der Ent C.K., Beekman J.M. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016; 8(344):344ra384. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278, Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S., Silva I.A.L., Statia M., Kruisselbrink E., Suen S.W.F., Dekkers J.F., Vleggaar F.P., Houwen R.H.J., Mullenders J., Boj S.F., Vries R., Amaral M.D., de Boeck K., van der Ent C.K., Beekman J.M. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. *STAR Protoc.* 2020 Jun 19; 1(1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.100019] и описанные в работе [Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Зодьбинова А.Э., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Каширская Н.Ю., Мелконян Г.Г., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; N 2.:С.60-69].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Методы визуализации легких

- Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки (Рентгенография легких, Рентгенография легких цифровая) пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [1,2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, выявить проявления бронхиальной обструкции: локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростерального пространства, уплощение диафрагмы, а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки. Пациентам с муковисцидозом проводится по показаниям, в среднем 1 раз в 2 года (Приложение 7).

Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с муковисцидозом, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения за пациентом чаще используется рентгенография, в ряде центров - компьютерная томография [15].

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [1,2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *В настоящее время компьютерная томография является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.*

Компьютерная томография органов грудной полости (КТ) - экспертная методика для детализации изменений. Проводится низкодозная компьютерная томография (НДКТ) – снижение силы тока до 1 мА/кг массы для детей и молодых взрослых весом <50 кг в сочетании с напряжением на трубке 100 кВ. Выполняется на глубине вдоха, при невозможности задержки дыхания, детям до 3-х лет – в условиях седации. 1 раз в 2 года, при обострении – внеочередное исследование. Функциональное КТ-исследование органов грудной полости «на выдохе» для оценки бронхиальной обструкции при невозможности выполнения КИФВД.

- КТ-ангиография органов грудной полости (КТ + внутривенное болюсное контрастирование) / перфузионная сцинтиграфия легких при подозрении на ТЭЛА, перед трансплантацией легких, при кровохаркании)

- Компьютерная томография является, в том числе, основным методом диагностики аспергиллеза при МВ. Компьютерная томография легких органов грудной клетки может

выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальную инфильтрацию, ателектазы, бронхоэктазы, буллы.

- При АБЛА на КТ легких выявляют «летучие» инфильтраты в легких, бронхоэктазы, расширение бронхов из-за скопившейся слизи («симптом перчатки»), так называемые симптомы «кольца» и «трамвайных путей», представляющие собой утолщение стенок периферических бронхов в результате перибронхиальной инфильтрации и фиброза, возможны ателектазы. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения кортикостероидов для системного применения; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок. Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы; фиброз и утолщение плевры. КТ – более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

- У пациентов с ХАЛ на КТ обычно выявляют комплекс бронхоэктазов, окруженный зоной воспаления, иногда содержащих аспергилломы. КТ признак аспергилломы: одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа») [10,32,61,62].

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки пациентам с МВ в качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса. До 7 лет – в условиях седации, после – на свободном дыхании [78,79].

(УУР – С, УДД – 5).

Методы визуализации околоносовых пазух

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии ОНП (конусно-лучевая или мультиспиральная) или МРТ ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [80,81].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: КТ ОНП производится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в коронарной и сагиттальной проекциях. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), т.к. это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки). Взрослым КТ ОНП проводится 1 раз в 1-2 года или чаще по показаниям. В значительной мере патогномичными для ХРС при МВ КТ-признаками являются: деминерализация и медиализация крючковидного отростка в сочетании с

заполнением верхнечелюстной пазухи плотным содержимым; гипоплазия (вплоть до агенезии) лобных и клиновидных пазух; медиализация («медиальное выбухание») латеральной стенки полости носа; более быстрый рост задних клеток решетчатого лабиринта по сравнению с передними. Должны оцениваться: наличие полипов носа (степень ПН I-III, согласно классификации Johansen LV, 1993), послеоперационные изменения. Рентгенография ОНП не является информативным методом диагностики ХРС при МВ. МРТ околоносовых пазух также не может быть альтернативой КТ, т.к. не позволяет оценить состояние костных структур.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г. № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани, спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа, магнитно-резонансная томография околоносовых пазух.

Абдоминальная рентгенография

- Рекомендовано проведение абдоминальной рентгенографии (Обзорная рентгенография органов брюшной полости) при мекониевом илеусе и синдроме дистальной интестинальной обструкции (СДИО) с целью диагностики непроходимости кишечника [82,83].

(УУР –С, УДД -5).

Комментарий: обзорная рентгенография органов брюшной полости проводится в вертикальном положении пациента, в прямой проекции.

С той же целью при синдроме дистальной интестинальной обструкции может применяться компьютерная томография органов брюшной полости.

Методы диагностики остеопороза

Определение исходной МПК при проведении рентгеноденситометрии назначается детям старше 8 лет. Раньше - при наличии таких факторов риска как:

- 1) низкий ИМТ (<90% от идеального ИМТ),
- 2) активность легочного заболевания (ОФВ₁ <50% должной),
- 3) длительная (3 мес и более) терапия пероральными кортикостероидами для системного применения,
- 4) задержка полового созревания, гипогонадизм;
- 5) наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе.

Повторные исследования рекомендовано проводить детям и взрослым до 50 лет:

- 1) приблизительно через 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD и пациент клинически стабилен,
- 2) каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD,

3) каждый год, если Z-критерий $-2 SD$ и ниже или есть низкоэнергетические переломы в анамнезе или имеются значимые факторы риска остеопороза.

У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше рекомендуется проведение остеоденситометрии приблизительно:

- 1) каждые 5 лет, если T-критерий выше $-1 SD$,
- 2) каждые 2 года, если T-критерий между -1 и $-2,5 SD$,
- 3) ежегодно, если T-критерий $\leq -2,5 SD$ или имеются значимые факторы риска остеопороза.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиостеопоротической терапии [2].

- Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза рекомендовано проводить рентгеноденситометрию (DXA) 1 раз в 6-12 мес у детей старше 8 лет и 1 раз в 12 мес у взрослых [29,84,85].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: рентгеноденситометрию желательно проводить на одном и том же аппарате (денситометре костном рентгеновском) одним и тем же специалистом.

Рентгенография костей скелета пациентам с МВ для диагностики остеопороза не проводится, применяется при переломах [29].

- У детей и подростков с МВ рекомендуется проводить рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции (от 0 лет) и по программе «все тело» (с 3 лет по показаниям), исключая голову из расчетов костной минеральной плотности с целью своевременного выявления снижения МПК и коррекции выявленных изменений [43]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Исследование МПК проксимального отдела бедра у детей и подростков не проводится в связи с вариабельностью развития скелета.

У детей с задержкой линейного роста и развития результаты МПК должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста, или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и возраста Z-критерии [43,86].

- У взрослых пациентов с МВ рекомендуется проводить остеоденситометрическое исследование (рентгеноденситометрию) поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции и с 20 лет - проксимального отдела бедренной кости (анализируется область шейки бедра (Neck) и общий показатель бедра (TotalHip), для заключения выбирается наименьшее

значение Z- или T-критерия) с целью своевременной диагностики нарушения костной минерализации [29,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Определение функции внешнего дыхания

- Рекомендовано при подозрении на МВ и у пациентов с МВ исследовать функцию внешнего дыхания: спирометрия – в среднем каждые 3 месяца (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости – дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография – по показаниям, в среднем - ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции при ее наличии (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний) [1,2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5-6 лет, в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы, бодиплетизмографию проводят для более точной оценки легочных объемов по показаниям.*

Наиболее часто у пациентов с МВ выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева).

При исследовании ФВД на ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания – сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

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

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови (исследование уровня кислорода крови, исследование уровня углекислого газа в крови) всем пациентам с подозрением на МВ и всем пациентам с МВ при каждой госпитализации, по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) – чаще [2,87,88].

(УУР – С, УДД – 5).

Ультразвуковые методы исследования

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны) всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом, особое внимание уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени (доплерография сосудов портальной системы, дуплексное сканирование сосудов печени) с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания и их динамики [1,2,15].

(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) всем пациентам с МВ с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR (Приложение Г1) [2, 15, 89].

(УУР – А, УДД –1).

Комментарий: исследование также целесообразно назначать пациентам с подозрением на МВ при наличии неясного поражения печени.

- Рекомендовано всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом выполнение урологического/андрологического обследования с проведением ультразвукового исследования половых органов (УЗИ органов мошонки, Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное, Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное) для выявления структурных и морфологических изменений [71,77,78,90].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: при наличии нарушений- повторное обследование 1 раз в год, при отсутствии нарушений- по мере необходимости, но не реже 1 раза в 3 года

- Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, Эхо-КГ) 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 [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: средняя частота проведения Эхо-КГ – 1 р/год (представлена в Приложении 7).

Электрокардиография

- Рекомендовано проведение электрокардиографии пациентам с муковисцидозом при

Псевдо-Барттер синдроме с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонного насоса, препаратами против НТМБ, при длительном применении азитромицина** по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β_2 -адреномиметиков (2 недели) с целью оценки интервала QT [65, Snežana Živanović, Ljiljana Šaranac, Gordana Kostić The case of pseudo-Bartter's syndrome: an atypical presentation of cystic fibrosis Facta universitatis Series: Medicine and Biology Vol.15, No 1, 2008, pp. 33 - 36 UC 616-056.7-053.2]

(УУР – С, УДД – 4).Эндоскопические методы исследования

- Рекомендовано проведение трахеобронхоскопии пациентам с муковисцидозом 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 [1,2,10,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

- Трахеобронхоскопия с санационной целью рассматривается в клинических случаях, когда стандартная консервативная терапия ателектаза (ингаляции Дорназой альфа**, кортикостероидами для системного применения (Преднизолон**)) не эффективна, и требуется подтверждение идентификации микробного пейзажа пациента с определением чувствительности к антимикробным препаратам.

- Высокий риск развития трахеобронхита при аспергиллезе требует проведения ранних бронхоскопий с последующим лабораторным исследованием БАЛ. Критерием диагностики аспергиллезного трахеобронхита является выявление при бронхоскопии специфических изменений (эритема, изъязвления, псевдомембранозные изменения).

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: трахеобронхоскопия, видеотрахеобронхоскопия.

- Рекомендуется проведение эндоскопии полости носа (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) пациентам с МВ по показаниям: при необходимости оценки выраженности хронического риносинусита, степени назального полипоза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки результатов эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств [92,93,94].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: эндоскопия полости носа выполняется оториноларингологом. Частота исследования определяется индивидуально в зависимости от течения ХРС.

- Фиброзофагогастродуоденоскопию (эзофагогастродуоденоскопию) рекомендуется проводить всем пациентам с МВ с циррозом печени для контроля варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) 1 раз в 6-12 мес, при подозрении на ГЭРБ, эрозивно-язвенные поражения, воспалительные заболевания слизистой пищевода и желудка [2].

(УУР – С, УДД – 5).

- Ректороманоскопия с биопсией рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов [2,95,96].

(УУР – С, УДД – 5).

Инструментальная диагностика мекониевого илеуса

- Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии грудной и брюшной полости в прямой проекции вертикальном положении пациентам с МВ и подозрением на мекониевый илеус с целью оценки состояния органов брюшной полости [97].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам с подозрением на мекониевый илеус рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки скорости кровотока и индекс резистентности на сосудах брыжейки в различных уровнях, определения наличие и характер свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковая доплерография сосудов брыжейки, ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости, ультразвуковое исследование органов мошонки, ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)) [97].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: исследование рекомендуется проводить врачом ультразвуковой диагностики совместно с врачом-детским хирургом.

- Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на мекониевый илеус для установления диагноза, оценки уровня поражения, определения объема контрастного вещества для проведения повторного тугого контрастирования [97].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Диагностические методы, применяемые при обследовании: ирригография (ретроградная), интервальная рентгенография для оценки пассажа по желудочно-кишечному тракту (Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке, Рентгеноконтроль прохождения контраста по толстой кишке).

- У новорожденных детей применяются водорастворимые рентгенконтрастные вещества на основе йода. Контрастное вещество вводится эндоскопически, что

минимизирует системное воздействие, но нужно учитывать воздействие на кишечную стенку, поскольку данный раствор гиперосмолярный и может провоцировать дегидратацию и желудочно-кишечные кровотечения. Также водорастворимое контрастное вещество может всасываться в кишечнике, выводится в этом случае оно почками, и мы можем визуализировать на отсроченных снимках контраст в собирательной системе почек. Чтобы минимизировать риск поражения слизистой, рекомендуется разведение с физиологическим раствором в соотношении 1:1.

○ Введение бариевой взвеси недопустимо у данной группы пациентов, поскольку продвижение бария по ЖКТ требует соответствующей перистальтической активности, которой у новорожденных детей нет. Это может привести к формированию обтурационной кишечной непроходимости бариевыми камнями на фоне всасывания жидкой части контрастной взвеси.

○ Ретроградная ирригография с **водорастворимым** контрастным веществом. Контрастное вещество вводится в толстую кишку через зонд, заведенный в анус на глубину 2-3 см, с контролем заполнения толстой кишки под рентгеноскопией. Объем заполнения толстой кишки 20 мл/кг, для тугого контрастирования возможно увеличение объема до 25 мл/кг. Контраст вводится медленно, контролируется ход толстой кишки, диаметр просвета кишки, характер гаустрации, наличие содержимого внутри просвета кишки. При достижении контрастом купола слепой кишки необходимо оценить его расположение. Далее продолжается введение контрастного вещества, оценивается растяжимость кишки, заброс контраста выше Баугиниевой заслонки, характер подвздошной кишки (диаметр просвета, гаустрация, содержимое), а также возможность попадания контрастного вещества в расширенный отдел тонкой кишки и расстояние от илеоцекального угла до расширенного отдела. Для лучшего продвижения контраста по кишечнику, возможно использовать легкий массаж передней брюшной стенки. По завершении исследования необходимо зафиксировать объем использованного контрастного вещества в медицинской документации для проведения повторного тугого контрастирования в качестве консервативного лечения мекониевого илеуса.

• Рекомендовано проведение диагностической лапароскопии пациентам с подозрением на мекониевый илеус для установления причины кишечной непроходимости [82,97].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: в настоящий момент в связи с активным развитием лапароскопической техники и анестезиологического пособия новорожденным и недоношенным детям, данный метод является наиболее информативным и наименее травматичным для верификации причин

кишечной непроходимости. Если есть возможность, хирургическое лечение можно выполнить лапароскопически или расширить объем лечения до минилапаротомии в зоне интереса, либо, исключив анатомический дефект, поставить показания к консервативному лечению.

Инструментальная диагностика синдрома дистальной интестинальной обструкции

Синдром дистальной интестинальной обструкции – это частный случай низкой обтурационной кишечной непроходимости, возникающий при нарушении кишечного транзита у пациентов с муковисцидозом, старше неонатального возраста. Данное заболевание редко встречается в возрасте до 2 лет, в силу особенности диеты и сохранении перистальтической активности кишки. Для развития описываемого синдрома необходимо сочетание нескольких факторов – нарушенная секреция пищеварительных ферментов, пищевой рацион, состоящий из продуктов, приводящих к загустению кишечного химуса (рис, яблоко, груша, банан, хлебобулочные изделия: пшеничный хлеб, макароны, печенье; картофель, чай, желе, мясо, курица или рыба), а также декомпенсация кишки на фоне хронического растяжения кишечной стенки. Заболевание проявляется по типу калового завала, но характерной особенностью является то, что обструкция происходит выше толстой кишки и стандартные консервативные методы разрешения калового завала будут не эффективны.

Понимая вышеописанные факторы, возможно сформировать группы риска, создать систему профилактики, диагностики и лечения.

- Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии брюшной полости в прямой проекции вертикальном положении пациентам с МВ и клиникой низкой обтурационной кишечной непроходимостью с целью оценки состояния органов брюшной полости [Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002, Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Servidoni MFCP, Lomazi EA. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J). 2020 Nov-Dec;96(6):732-740, Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. Br J Hosp Med (Lond). 2017 Jan 2;78(1):38-43].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: при описании рентгенограммы брюшной полости следует обратить внимание также на состояние диафрагмы.

- Пациентам с подозрением на синдром дистальной интестинальной обструкции рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки характера содержимого кишечника,

преимущественно в правых отделах брюшной полости. Определение наличия свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости, ультразвуковое исследование органов мошонки, ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)) [Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002, Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Servidoni MFCP, Lomazi EA. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J). 2020 Nov-Dec;96(6):732-740, Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. Br J Hosp Med (Lond). 2017 Jan 2;78(1):38-43].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *исследование рекомендуется проводить врачом ультразвуковой диагностики совместно с врачом-детским хирургом. Ультразвук может не обеспечить адекватной визуализации причины формирования обструкции, тогда в принятии хирургического решения необходимо руководствоваться клинической картиной и данным рентгенографии*

- Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на синдром дистальной интестинальной обструкции для установления диагноза, оценки уровня поражения [Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002, Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. Br J Hosp Med (Lond). 2017 Jan 2;78(1):38-43].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Диагностические методы, применяемые при обследовании: ирригография (ретроградная), интервальная рентгенография для оценки пассажа по желудочно-кишечному тракту (Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке, Рентгеноконтроль прохождения контраста по толстой кишке).

- *У детей с муковисцидозом и синдромом дистальной интестинальной обструкции целесообразно применение водорастворимых рентгенконтрастных средств, содержащих*

йод. Контрастное средство вводится эндоскопически, что минимизирует системное воздействие, но нужно учитывать воздействие на кишечную стенку. Также водорастворимое контрастное средство может всасываться в кишечнике, выводится в этом случае оно почками, и мы можем визуализировать на отсроченных снимках контрастное средство в собирательной системе почек. Чтобы минимизировать риск поражения слизистой, рекомендуется разведение с раствором натрия хлорида 0,9% в соотношении 1:1.

- Введение бария сульфата допустимо у данной группы пациентов, но не желательно поскольку продвижение бария по ЖКТ может быть нарушено, в следствие декомпенсированного состояния икиперистальтической активности, которой у новорожденных детей нет. Это может привести к формированию обтурационной кишечной непроходимости бариевыми камнями на фоне всасывания жидкой части контрастного средства.

Ретроградная ирригография с водорастворимым контрастным средством. Контрастное средство вводится в толстую кишку через зонд, заведенный в анус на глубину 2-3 см, с контролем заполнения толстой кишки под рентгеноскопией. Объем заполнения толстой кишки 20 мл/кг, для тугого контрастирования возможно увеличение объема до 25 мл/кг. Контраст вводится медленно, контролируется ход толстой кишки, диаметр просвета кишки, характер гаустрации, наличие содержимого внутри просвета кишки. При достижении контрастом купола слепой кишки необходимо оценить его расположение. Далее продолжается введение контрастного средства, оценивается растяжимость кишки, заброс контраста выше Баугиниевой заслонки, характер подвздошной кишки (диаметр просвета, гаустрация, содержимое), а также возможность попадания контрастного средства в расширенный отдел тонкой кишки и расстояние от илеоцекального угла до расширенного отдела. Для лучшего продвижения контраста по кишечнику, возможно использовать легкий массаж передней брюшной стенки.

- Рекомендовано рассмотреть проведение диагностической лапароскопии пациентам с подозрением на синдром дистальной интестинальной обструкции без анамнеза оперативных вмешательств на брюшной полости (при отсутствии спаек) для верификации причины кишечной непроходимости и для обеспечения визуализации места обструкции при применении минилапоротомного доступа при интестинотомии [Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. Br J Hosp Med (Lond). 2017 Jan 2;78(1):38-43. Alattar Z, Thornley C, Behbahaninia M, Sisley A. Proximal small bowel obstruction in a patient with cystic fibrosis: a case report. Surg Case Rep. 2019 Sep 13;5(1):143, Abicht T, Jones C, Cohan G, Stites S,

Moncure M. A technique for the surgical treatment of distal intestinal obstructive syndrome by hand-assisted laparoscopy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2012 Jun;22(3):e142-3].

Исследование слуха

- Рекомендуется проведение тональной пороговой аудиометрии при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; до и после курса терапии аминогликозидами; при уже выявленной сенсоневральной тугоухости в связи с риском развития сенсоневральной тугоухости на фоне применения системной антибактериальной терапии препаратами аминогликозидного ряда, обладающими ототоксичностью [2,15,98,99,100]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Тональная пороговая аудиометрия должна выполняться: а) при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; б) до и после курса терапии аминогликозидами; в) при уже выявленной сенсоневральной тугоухости не реже 1 раза в год. Для детей младше 4-7 лет (в зависимости от способности к кооперации во время субъективного исследования слуха) альтернативными объективными методами являются регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест.

2.5 Иные диагностические исследования

Дифференциальный диагноз

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация врача-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 Т-клеток, В-клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – респираторные симптомы, сходные с муковисцидозом, при отсутствии частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом, «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. 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).

Дифференциальная диагностика меконияльного илеуса:

- *Болезнь Гиришпрунга, нейроинтестинальная дисплазия*
- *Внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного*
- *Внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит*
- *Поражения нервного аппарата толстой кишки [101].*

Консультации специалистов

• Рекомендуется в ведении пациентов с муковисцидозом использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *пациентов с МВ наблюдает врач-пульмонолог (и/или, в детской практике, врач-педиатр), иногда – врач-инфекционист а также врач-генетик, необходима консультация врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога) для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии и (по показаниям) при других патологических проявлениях со стороны желудочно-кишечного тракта, врача-диетолога – для подбора диеты и ферментной терапии, консультация врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита, диагностики или динамического*

наблюдения назального полипоза, врача-сурдолога-оториноларинголога – при необходимости контроля слуховой функции у пациентов, получающих препараты, обладающие ототоксичностью, консультация врача-эндокринолога - при задержке роста, полового развития и нарушениях углеводного обмена, врача по лечебной физкультуре (или врача по медицинской реабилитации, или врача-физиотерапевта или специалиста с высшим (немедицинским) образованием (инструктор-методист по лечебной физкультуре; или специалиста со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструктор по лечебной физкультуре, медицинская сестра по массажу, медицинская сестра по физиотерапии) - для обучения ингаляционной терапии, кинезитерапии, дыхательными тренажерами, консультация врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) при наличии легочной гипертензии (легочного сердца), консультация врача-уролога, врача-уролога-андролога детского, врача-акушера-гинеколога по поводу репродуктивной функции, клинического фармаколога для решения сложных вопросов по терапии и предотвращению/лечению нежелательных явлений лекарственной терапии, консультации врача-фтизиатра при диагностике и терапии легочного микобактериоза, консультация врача-трансплантолога при наличии цирроза печени, показаний для трансплантации легких и постановки в лист трансплантации.

- Рекомендована пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет консультация врача-уролога/врача - уролога-андролога детского для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения [71,77].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ представлена в Приложении Г5.

Консультирование в процессе динамического наблюдения осуществляется по мере необходимости.

- Рекомендовано пациентам мужского пола с муковисцидозом при гипоплазии тестикул, гипогонадизме – наблюдение и обследование у врача-эндокринолога или врача-уролога/уролога-андролога детского для выявления признаков эндокринных, андрологических нарушений и решения вопроса о необходимости гормональной коррекции [71,72,77].

(УУР – С, УДД – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цели лечения:

- *Обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;*
- *Предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;*
- *Обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25-75 перцентиль после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель - 50 перцентиль);*
- *Обеспечить профилактику осложнений;*
- *Лечение осложнений (псевдо-Барттер синдром, мекониевый илеус, СДИО, МЗСД, (муковисцидоз-связанный сахарный диабет) цирроз печени без\с синдромом портальной гипертензии, гиперспленизмом, ЖКБ (желчнокаменная болезнь), полипозный риносинусит, БЭН (белково-энергетическая недостаточность), кровохаркание, кровотечения легочные, кровотечения из ВРВП (варикозно расширенных вен пищевода) и верхней трети желудка.*

Обязательные составляющие лечения:

- *Диетотерапия;*
- *Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;*
- *Муколитическая терапия;*
- *Дренажное бронхальное дерево и лечебная физкультура;*
- *Антибактериальная терапия;*
- *Витаминотерапия;*
- *Предупреждать и лечить обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;*
- *Терапия осложнений [1,2,4].*

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Муколитическая терапия

• Рекомендовано всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [1,2,4,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: выбор лекарственных средств определяется индивидуально.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного количества 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 для муколитической терапии используются:

○ *дорназа альфа** - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и является базисной муколитической терапией, обеспечивает эффект в течение суток. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы- 5 мг в сутки (по 2,5 мг x 2 р/дн через небулайзер); хронический полипозный синусит - 5 мг в сутки (2,5 мг – через небулайзер, 2,5 мг - с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1.25мг=1.25мл в каждый носовой ход) [1,2,15,102].*

○ *7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом [1,2,15,103,31], также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста [104].*

○ *Маннитол** в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [2,15,105].*

*Маннитол** применяется в дозе 400 мг дважды в день через специальный ингалятор. Перед назначением маннитола** пациент должен пройти тест на бронхиальную гиперреактивность*

при назначении начальной дозы в соответствии с инструкцией к препарату. Противопоказан детям до 6 лет. Повышает комплаентность подростков [106].

Маннитол** и 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом являются муколитиками быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа**. Первая ингаляция муколитического препарата проводится в МО в присутствии врача.

3.1.2 Бронхолитическая терапия

- Рекомендовано назначение ингаляционной бронхолитической терапии пациентам с МВ при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции (прирост уровня $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитика $>15\%$) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляцией антибактериальных препаратов, гипертонического раствора натрия хлорида, перед кинезитерапией [1,2,4,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: противопоказанием является индивидуальная непереносимость.

- Рекомендуется пациентам с МВ в качестве бронхолитической терапии назначить бронхолитический препарат из групп: селективные β_2 -адреномиметики или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию» [1,2,15,107,108,109].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: в режиме «по требованию» используется селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям.

Использование дозированных аэрозольных ингаляторов обязательно со спейсером, при назначении ингаляционных бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) (селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) либо другого препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям) пациентам с тяжелой бронхообструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера.

Выбор пути введения препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей: предпочтение отдается ингаляционному пути введения.

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

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

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.

3.1.3 Антибактериальная терапия (АБТ)

3.1.3.1 Общие принципы антибактериальной терапии

- 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 острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^5 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причиннозначимых микроорганизмов [2,4,15,111,112,113,114].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: Для грамотрицательной микрофлоры (*P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp*), *MRSA*, нетуберкулезных микобактерий или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования.

- При проведении антибактериальной терапии (АБТ)— бактериальной инфекции в бронхолегочной системе пациентам с муковисцидозом рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма (*Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Burkholderia ceracia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* и др.) к антибактериальным препаратам с целью повышения эффективности лечения [2].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарии: Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2,4,15,112,113,114].

При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии [2].

Пациентам с МВ назначают максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ. В связи с тяжестью заболевания, необходимостью максимальных дозировок антимикробных препаратов и дефицитом лекарственных форм для ингаляционного применения в мировой клинической практике традиционно применяются off-label (вне инструкции) инъекционные антимикробные средства в виде ингаляций [65,115,116,117,118,119,120,121,122,123].

○ **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 (данные о природной резистентности основных патогенов, характерных для пациентов с МВ представлен в Приложении Гб).

○ **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. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного

оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». Лечение может проводиться в стационаре и в амбулаторных условиях. Внутримышечный путь введения при муковисцидозе применяться не должен в связи с необходимостью длительных частых курсов терапии, так как при МВ имеются особенности в фармакокинетике АМГ, β -лактамовых антибиотиков, выражающиеся в увеличении объема распределения на килограмм массы тела и снижении периода полувыведения. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз антибиотиков с более частым их введением [2,15,116,124,125,126,127].

○ **Безопасность:** в связи с применением у пациентов с муковисцидозом высоких доз, длительных курсов и комбинаций антибактериальных препаратов, одновременной терапии лекарственными препаратами разных групп, а также в связи с возможным нарушением функции печени, следует осуществлять соответствующие контролирующие мероприятия (клинические, лабораторные, инструментальные) для мониторинга возможных нежелательных эффектов лекарственных препаратов, их предупреждения и, при необходимости, терапии [2,129].

• При острой респираторной инфекции пациентам с муковисцидозом рекомендовано назначение антибактериальной терапии в домашних условиях согласно профилю чувствительности выделенной респираторной микрофлоры в связи с активацией хронического воспалительного процесса на фоне присоединения острой респираторной инфекции [2,15,65].

(УУР – С, УДД – 5).

Оценка эффективности АБТ: клинически (лихорадка, респираторные симптомы), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка, по показаниям - прокальцитонина (исследование уровня прокальцитонина в крови)) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, 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 антибиотиков 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;

- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма (при отсутствии возрастных и/или иных противопоказаний)) (см. раздел «Бронхолитическая терапия») - перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию бронхолитика (препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей).

Симпатомиметики для ингаляционного применения, например, сальбутамол** 2,5 мг через небулайзер (или дозированный аэрозольный ингалятор по 200 – 400 мкг с использованием спейсера) за 15-30 минут до ингаляции антибиотика в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) или другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, муколитиков, а также дренаж;

- при ингаляции АБП в домашних условиях желательно использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;

- при ингаляции АБП предпочтительнее применять мундштук, по сравнению с маской. Следует рекомендовать пациентам переходить на применение мундштука в максимально ранние сроки, как правило, с 3-х летнего возраста [130]. 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 низкочастотным 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 ОНП применяется небулайзер с универсальной ингаляционной системой функции пульсирующей подачи аэрозоля;

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэш-небулайзера - Ингаляционного прибора с емкостью для лекарства с генератором аэрозоля (mesh), камерой распылителя, блоком управления и приспособлением для очистки генератора аэрозоля (Ингаляционный прибор *Velox* тип 055 с принадлежностями) 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 [131].

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

5. Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях медицинской организации) (не менее, чем двумя препаратами);

- в тех случаях, когда применение АБП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным;

- 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.

6. Организация внутривенной терапии в амбулаторных условиях способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в больнице тягоится риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий. Кроме того, пребывание пациента в стационаре значительно дороже, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер (катетер периферический) или порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***) является практически безопасным, если соблюдаются основные условия: метод должен стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен

безупречный уход за катетером. Катетер устанавливается в условиях дневного стационара или выездной бригадой на дому [2,132,133,134,135].

Профиль пациента, которому может проводиться внутривенная антибактериальная терапия в домашних условиях

1. Опыт ранее проводимой внутривенной антибактериальной терапии в условиях стационара
2. Пациент, нуждающийся в проведении планового курса антибактериальной терапии, или имеющий обострение хронического бронхолегочного процесса, не требующий круглосуточного наблюдения медицинским специалистом, в том числе пациенты с тяжелым течением заболевания в стабильном состоянии, получающие на дому кислородотерапию (обеспечены концентратором кислорода, аппаратурой для неинвазивной вентиляции легких)
3. Положительное отношение пациента и членов семьи к проведению внутривенной антибактериальной терапии, отсутствие неврологических и психогенных нарушений, которые могут препятствовать безопасному проведению лечения в домашних условиях

Условия, необходимые для начала терапии в домашних условиях:

1. Удовлетворительные санитарные условия проживания семьи
2. Способность пациента или его родственников к обучению правилам ухода за катетером/порт-системой, прохождение обучения практическим навыкам;
3. Комплаентность семьи по выполнению рекомендации врача за предыдущий период наблюдения;
4. Предварительный осмотр специалистом по муковисцидозу в условиях медицинского учреждения, первое введение антибактериального препарата/препаратов в ЛПУ (стационар одного дня, дневной стационар), оценка переносимости терапии, за исключением случаев, когда уже имеется опыт применения конкретного лекарственного препарата;
5. Подписание информированного согласия пациентом/законными представителями (подробная информация – в методических рекомендациях «Организация внутривенной терапии пациентам с муковисцидозом в амбулаторных условиях»)

3.1.3.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного

Staphylococcus aureus (MSSA) и Haemophilus influenzae

- Рекомендовано при выборе антибактериальных препаратов для терапии пациентов с муковисцидозом с высевом *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* применять ЛС в

соответствии с чувствительностью с целью эрадикации причиннозначимого возбудителя (препараты, дозировки и кратность введения, представлены в таблицах 10,11) [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 10. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/ бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Антибактериальный препарат	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8 г	В/в	3-4
Оксациллин**	100 мг/кг	2 г	Внутрь	4
	200-300 мг/кг	4-12 г	В/в	4-6
Цефалексин** (капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 7 лет)	25-50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь	3-4
Цефазолин**	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Цефуроксим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
	150-200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Азитромицин** (таблетки 125 мг – противопоказаны до 3 лет, суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 мес.)	>6 мес.-10 мг/кг	500 мг	Внутрь	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин** (таблетки – противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	1 г	Внутрь	2
Джозамицин** (противопоказание - при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	1-3г	Внутрь	2-3

Клиндамицин** (р-р для в/в и в/м введения противопоказан детям до 3 лет, капсулы противопоказаны детям до 8 лет с массой тела до 25кг)	20-40 мг/кг Детям старше 3х лет 40мг/кг	1,8-2,4г 2,4-2,7 г	Внутрь В/в	3-4 3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Тримет оприм]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 недель, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь В/в	2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	500мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляции	2

Таблица 11. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин**	60-90 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Амоксициллин+Клавулано вая кислота** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
Цефуроксим** (суспензия для приема	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
	150- 200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4

внутри – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)				
Цефиксим (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 6 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям с массой тела до 25 кг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и капсулы противопоказаны детям до 12 лет)	8мг/кг	400 мг	Внутри	1-2
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефотаксим**	100-150 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутри	1- 2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

3.1.3.3 Антибактериальная терапия при *MRSA* (метициллинрезистентный стафилококк) - инфекции

- При первичном высеве *MRSA* у стабильных пациентов (вне обострения хронического воспалительного процесса) в качестве первой линии терапии при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение двух антибактериальных препаратов *per os* в течение 1-3 месяцев, чаще это комбинация рифампицина** с фузидовой кислотой или Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.12) [2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

- У пациентов старше 12 лет рифампицин** может сочетаться с доксициклином** (#миноциклином) для приёма *per os* (табл.12). Допускается монотерапия доксициклином** или

Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.12) [6, 7]. Необходимо помнить о гепатотоксичности препаратов.

○ Возможной альтернативой является использование #ванкомицина** в форме для инъекционного применения ингаляционно (применение 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 пациента в возрасте старше 15 лет) в течение 3-4 недель [115,116,121,122,123,136,137] (табл. 12).

⊖ 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 водным раствором хлоргексидина** 0,5% в течение 5 дней;

3) полоскание полости рта 0,5% водным раствором хлоргексидина** 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 (при обострении хронического воспалительного процесса), рекомендуется проведение внутривенной или пероральной терапии в течение 2-х недель линезолидом** или тейкопланином, прочими антибиотиками, активными в отношении MRSA (табл.12) [2,116,136,137,138].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: У пациентов с частыми обострениями при хроническом инфицировании MRSA возможно использование ингаляций #ванкомицина** в форме для инъекционного применения в непрерывном режиме (табл.12) [136,137].

Таблица 12. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA)¹.

Антибактериальный	Суточная доза для	Суточная доза	Способ	Кратность
-------------------	-------------------	---------------	--------	-----------

препарат	Детей	для взрослых	введения	введения
Рифампицин** (в монотерапии не назначают) (противопоказан детям до 1 года)	20 мг/кг/сут (максимально 600 мг в сутки)	600-1200 мг	Внутрь	2
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 недель, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг/сут по триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь В/в	2
Фузидовая кислота (противопоказана детям до 3 лет)	40-60 мг/кг #<1 года: 15мг/кг 3 раза в день #(до 3 лет) 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	2250мг	Внутрь	3
Клиндамицин** (противопоказан детям до 3 лет)	20-40 мг/кг/сут	1,8-2,4г	Внутрь	3-4
	40мг/кг/сут	1,8-2,7г	В/в	3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни - 2-4 мг/кг/сут. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Тигециклин** (противопоказан детям до 8 лет)	В возрасте 8-11 лет - 2,4 мг/кг/сут максимальная доза - 100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг.	Начальная доза - 200 мг, далее 100 мг	В/в в течение 30-60 мин.	2
Линезолид** (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет)	до 12 лет – 20-40 мг/кг/сут (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг	1200 мг	Внутрь, В/в	3 – до 12 лет, 2 - старше 12
Ванкомицин**	40 мг/кг/сут	2 гр	В/в	2-4

#Ванкомицин** (формы для инъекционного применения) ¹	250 мг 2 раза в день. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл.	500 мг	Ингаляционно	2
Тейкопланин	>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/в	1-2
Цефтаролина фосамил** (противопоказан детям до 2 мес)	2 мес-2 года 24 мг/кг. От 2-12 лет 36 мг/кг, 12-18 лет 36 мг/кг. – разовая доза (Разовая доза не должна превышать 400 мг)	600 мг	В/в	2
Телаванцин**	пациентам старше 18 лет	10 мг/кг	В/в (не менее 60 мин.)	1

Примечания:

- 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.

¹ - [65,115,116,121,122,123,136,137].

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.

3.1.3.4 Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте/бронхиальном секрете *P.aeruginosa*

- Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P.aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) [2,4,15,111,112,113, Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, Pruccoli G, Scolfaro C, Bignamini E. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Pseudomonas aeruginosa: A Review of Available Data. Front Pediatr. 2020 May 5;8:173https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftolozane-tazobactam_Rationale_1.0_20200515_v1.pdf].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4 поколения (табл.13). 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

В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии, допускается непрерывное применение препарата [139].

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 13. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *P. aeruginosa*.

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амикацин**	20-30мг/кг	700 – 1500 г	в/в	1
Гентамицин** Тобрамицин**	10 мг/кг	10 мг/кг	в/в	1
Ципрофлоксацин** (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет)	#<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.)	1,5 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	в/в	2
#Левифлоксацин** (противопоказан до 18 лет)	16–20 мг/кг	500-1000 мг/сут	Внутрь	1-2
	16–20 мг/кг	1000 мг	в/в	2
Цефтазидим**	150 – 250 мг/кг	6-9 г	в/в	2-3
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	в/в	2-3
Цефепим+сульбактам (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	с 2 месяцев - 50-80 мг/кг	4 г	в/в	2-3
Цефтазидим + авибактам**	до 18 лет не применяется	750/1500 мг	в/в	3
Цефтолозан + Тазобактам**	#30-40 мг/кг	9 г	в/в	3 (в случае, если МПК для <i>P.aeruginosa</i> равна или более 2 мг/л - 30-40 мг/кг (по цефтолозану) 4

				введения в сутки (каждые 6 часов))
Пиперациллин+ Тазобактам (противопоказан детям до 2 лет)	270-360 мг/кг	13,5 г	в/в	3-4
Цефоперазон/Сульбактам**	150-200 мг/кг	8 г	в/в	2
Азтреонам (противопоказан до возраста 9 мес.)	150-250 мг/кг	8 г	в/в	4
Имипенем+ Циластатин** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	50 – 100 мг/кг по имипенему	2-4 г	в/в	3-4
Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	60-120 мг/кг	3-6 г	в/в	3
Дорипенем	до 18 лет не применяется	3000 мг	в/в	3
Фосфомицин** (противопоказан детям до 12 лет)	0,2 – 0,4 г/кг	10 – 12 г	в/в	3-4

Примечания:

#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

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.

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*, для увеличения продолжительности жизни пациентов [2,65,116,137,138].

(УУР – С, УДД – 5).

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 в/в терапии применять ципрофлоксацин** в таблетках. Ципрофлоксацин** применяется также при каждой острой респираторной инфекции и обострении бронхолегочного процесса легкой степени)[1,4,31,111,114,116,140,141]. У детей младше 5 лет назначать ципрофлоксацин** по решению врачебного консилиума ввиду отсутствия альтернативного АБП.

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 с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для всех возрастов пациентов [10, 11, 31]:

- ингаляции тобрамицина** в виде раствора 300 мг х 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [1,2,4,15,111,112,113] (УУР – А, УДД – 2), возможна комбинация с ципрофлоксацином** (табл.13) в течение 3-х недель [1,2,15,65,111,112,113,116,138].

(УУР – А, УДД – 2).

или

- комбинация ингаляционного колестиметата натрия** (1млн. ЕД х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. ЕД х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и старше) (для детей младше 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) [116] в течение 3-х месяцев в сочетании с ципрофлоксацином** (табл.13) рег ос из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [2,15,116,138].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина** доказана у детей с 6 месячного возраста [142].

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 [116]) для оценки эффективности эрадикационной терапии [2].

У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низкими функциональными показателями), в отсутствие 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) [116]. Возможно добавление к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3-4 недель [2].

- При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя [65,116,138,141].

(УУР –С, УДД-5).

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** (табл. 13) [65].

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.

- Рекомендовано, если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии у пациента с муковисцидозом не произошла и у пациента развилась хроническая синегнойная инфекция, назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин** (капсулы с порошком для ингаляций, раствор для ингаляций) или колистиметат натрия (раствор для ингаляций)) (табл. 14) [265].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: 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 [2,65].

Таблица 14. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [2,15,141].

Ингаляции Тобрамицина** в растворе для ингаляций 300 мг или Тобрамицина** в капсулах с порошком для ингаляций - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)
или
раствор для ингаляций Колистиметат натрия** 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (противопоказан детям до 6 лет)
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. При клинической нестабильности, в т.ч., при присоединении острой респираторной инфекции: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии 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 непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами Тобрамицина** и Колистиметата натрия** (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)

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;

Тобрамицин (раствор для ингаляций), Тобрамицин (капсулы с порошком для ингаляций), Колистиметат натрия (раствор для ингаляций) -противопоказаны детям до 6 лет);

Офлоксацин – противопоказан детям (до 18 лет);

Противопоказания для остальных ЛС – см. табл.13.

3.1.3.5 Антибактериальная терапия при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex*

Общие правила антимикробной терапии:

- Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia cepacia complex* немедленная антибактериальная терапия вследствие ее высокой вирулентности [1,2,65,116,137,138,143,144].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: инфицирование *Burkholderia cepacia complex* достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *Burkholderia cepacia complex* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции. При этом следует

учесть, что доказательная база в отношении терапии данной инфекции в настоящее время невелика. Препараты, применяемые при данной инфекции представлены в таблице 16.

- Рекомендовано для терапии пациента с муковисцидозом с высевом *Burkholderia cepacia complex*, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса отдавать предпочтение комбинации из трёх препаратов (как более эффективной), курсом от 3 недель и более, а также комбинировать внутривенный и ингаляционный и/или пероральный путь введения антибактериальных препаратов [116,137,145].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Наибольшую активность *in vitro* сохраняют Цефтазидим**, Цефтазидим + авибактам** Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем**, Имипенем**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм** и #Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем**, #Тобрамицин**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм**, #Пиперациллин+Тазобактам, #Доксициклин** и #Цефтазидим** (табл.15). Для оптимизации исходов «*cepacia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения #Сульфаметоксазол+Триметоприма**. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы внутривенного введения Меропенема**, Тобрамицина** с Цефтазидимом** в течение 2 -х недель и более (табл.15) **[1,2,116,137,147].

- Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами #Сульфаметоксазолом+Триметопримом** и/или #Доксициклином** и /или #Хлорамфениколом** (на фоне внутривенной терапии или после нее) (табл. 15). При хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex* рекомендуется прием таблетированных форм #Сульфаметоксазола+Триметоприма** (табл.15) [1,2,116,137].

- Большинство микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Коллистиметату натрия** (противопоказан детям до 6 лет) и аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина** (противопоказан детям до 6 лет) [1,2,116,137,147].

- В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия сепатия-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 [1,2,116,145,147].

- Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение #Тобрамицина** (в виде раствора или в виде капсул с порошком для ингаляций), а также #Меропенема** и #Цефтазидима**, предназначенных для внутривенного использования (табл.15). Возможно ингаляционное применение #тиамфеникола глицината ацетилцистината (табл.15), выбор ингаляционного антибиотика в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результат чувствительности в посевах мокроты [2,65,115,116,137].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: об эрадикации *Burkholderia ceracia complex* можно судить только через год после последнего положительного результата посева при условии, как минимум, трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении пациентов с положительными результатами посевов на *Burkholderia ceracia complex*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер [2].

Таблица 15. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при эрадикации и терапии инфекции, вызванной *Burkholderia ceracia complex* [2,65,115,116,137]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения/сут
Цефтазидим+[Авибактам]** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	в возрасте 3-6 мес. 40 мг/кг/10мг/кг; В возрасте 6мес-18лет 50мг/кг/12,5мг/кг (максимально 2000/500мг)	7,5 г (15г при сепатия-синдроме)	В/в	3
#Цефтазидим ** (форма для инъекционного применения)	2г	2 г	Ингаляции	2
#Цефтазидим **	300 мг/кг	9 г (12г при сепатия-синдроме)	В/в	3
Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	120 мг/кг	6,0г (9,0 г при сепатия-синдроме)	В/в	3
#Дорипенем	Не разрешен	1,5-3,0 (4,5г при сепатия-синдроме)	В/в	3
Пиперациллин+Газобактам (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	400-500 мг/кг	13,5	В/в	3
#Азтреонам (противопоказан детям до 9 мес. жизни)	150-250мг	8	В/в	2-4
#Сульфаметоксазол+Триметопри	20 мг/кг (по	2880мг	В/в и	3

М** (суспензия для перорального применения - противопоказана детям до 6 нед, инъекционная форма - противопоказание до 3 лет –)	триметоприму)		внутри	
#Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет)	После 8 лет: 2-3мг/кг	200мг	Внутри	1-2
Ципрофлоксацин** (противопоказан детям до 5 лет с МВ и высевом <i>P.aeruginosa</i> , по остальным показаниям - до 18 лет,)	<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) [8,9]	1,5 г	Внутри	2
	10 мг/кг	800 мг	В/в	2
#Левифлоксацин **	16–20 мг/кг	500-1000 мг/сут	Внутри	1-2
	16–20 мг/кг	1000	В/в	2
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутри	1- 2
#Хлорамфеникол** (таблетки противопоказаны детям до 3 лет или с массой тела <20кг)	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутри, В/в	3-4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500-1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

Примечания:

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.

#Применение лекарственного препарата 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.

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

Общие правила антимикробной терапии:

- При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.* рекомендовано применять антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью микроорганизма (таблица 16) [1,2,65,115,116,150,151,153].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Повторный высев *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).

Наиболее активными антибактериальными препаратами для внутривенного введения являются пиперациллин-тазобактам, #меропенем** и #сульфаметоксазол+ триметоприм**, #цефтазидим**, #цефепим**, для ингаляций -#колистиметат натрия и #цефтазидим** (форма для инъекционного применения) (табл.16) .

• Рекомендовано пациентам с МВ при первом высеве *Achromobacter spp.* или при обострении бронхолегочного процесса, связанном с *Achromobacter spp.* внутривенное введение комбинации двух антибиотиков различных классов курсом 14–21 день с целью эрадикации возбудителя:

- **1 линия** - Пиперациллин+Тазобактам/#Меропенем**/ #Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.16);
- **2 линия** –#Цефтазидим**, #Миноциклин, #Колистиметат натрия**, #Хлорамфеникол**; комбинированная терапия #Меропенем** и #Ципрофлоксацин** (Левифлоксацин**) (табл.16).
- **Альтернативная терапия:** #Меропенем** + #Миноциклин\#Левифлоксацин** + #Хлорамфеникол**+ #Колистиметат натрия**(раствор для ингаляций) (табл.16) [1,2,65,115,116,137,150,154].
(УУР – С, УДД – 5).

- После основного курса антибактериальной терапии рекомендовано назначать #Колистиметат натрия**(раствор для ингаляций) (противопоказан детям до 6 мес.) на 3 месяца. Можно использовать #Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.16) в течение 1 месяца [1,2,65,115,116,137,150,151,152,153,154].

(УУР – С, УДД – 5).

• Рекомендовано при хронической инфекции *Achromobacter spp.* у пациентов с МВ применять длительно ингаляции (информация о препаратах – табл.16):

1-я линия: #Колистиметата натрия** (раствор для ингаляций)

2-я линия: #Меропенема**

Альтернативная терапия: #Цефтазидим** и #Тобрамицин (раствор для ингаляций или капсулы с порошком для ингаляций)**

3-я линия: Для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter spp.*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов [1,2,65,115,116,137,150,151,152,153].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 16. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

[1,2,65,115,116,137,150,151,152,153].

Антибактериальные препараты	Суточная доза для детей	Суточная Доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Цефтазидим** (форма для инъекционного применения)	В возрасте до 2 мес: 25 – 50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50– 100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
#Цефтазидим **	300 мг/кг	9 – 12 г	В/в	3
#Меропенем** (форма для инъекционного применения)	250 мг - 500 мг	-	Ингаляции	2
#Меропенем**	120 мг/кг	6 г	В/в	3
Пиперациллин+Тазобактам	400 - 500 мг/кг	13,5	В/в	3
#Сульфаметоксазол+Триметоприм**	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	В/в и внутри	3
#Доксициклин**	Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутри	1- 2
#Хлорамфеникол**	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутри, в/в	3-4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеина	500 -1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2

#Колистиметат натрия**	2-4 млн ЕД	2 – 4 млн ЕД	Ингаляции	1
#Цефоперазон + Сульбактам	150-200 мг/кг	8 г	В/в	2
#Имипенем + Циластатин **	50-100 мг/кг в день по имипенему	2-4 г	В/в	3-4
#Имипенем +Циластатин**	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	Внутрь	2
#Гобрамицин** (раствор для ингаляций) (противопоказан детям до 6 мес. жизни)	600 мг	600 мг	Ингаляции	2

Примечания:

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.

Применение лекарственного препарата 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.

3.1.3.7 Антибактериальная терапия микобактериоза

Поражение легких, вызванное нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностика и лечение микобактериоза не стандартизированы.

- Рекомендуется диагностически значимыми критериями микобактериоза у пациентов с МВ считать: положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или МБТ на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [155,156,157,158,159], (Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение 11) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза).

(УУР – С, УДД – 5).

- При выборе антибиотиков для терапии инфекции НТМБ у пациентов с МВ рекомендовано ориентироваться на тест на лекарственную чувствительность с целью повышения эффективности терапии [157,158].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Схемы лечения НТМБ на основе Согласованных рекомендаций Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом.*

Режимы приема антибиотиков при инфекции НТМБ представлены в Таблице 17, а значимые побочные эффекты/явления токсичности описаны в Таблице 18.

Следует учесть, что тест на лекарственную чувствительность НТМБ не всегда коррелирует с терапевтической эффективностью препарата.

- Рекомендовано критерием эффективного лечения НТМБ у пациентов с МВ считать отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала (мокрота) [155,156,157,158,159], (Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (Приложение 11), Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза).

(УУР – С, УДД – 5).

3.1.3.7.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного *M. abscessus*

*Учитывая недостаток данных клинических исследований, существует большое разнообразие назначаемых режимов терапии. Общими следует считать следующие согласованные рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ при *M. abscessus* [157,158]:*

- Рекомендовано пациентам с МВ и НТБМ проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями *M. abscessus complex* – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения с целью эрадикации данного возбудителя [157,158].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Указанные в таблицах и схемах антибактериальные препараты в РФ не имеют показания НТМБ, но это показание указано во всех в зарубежных клинических рекомендациях по МВ [157,158].*

*- интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно #азитромицина**) в сочетании с #амикацином** внутривенно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов:*

внутривенно #тигециклин**, #имипенем+циластатин** или #цефокситин (табл.17), что определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам; Длительность фазы интенсивного лечения зависит от степени тяжести заболевания, результатов назначенного лечения и переносимости пациентом лекарственной схемы;

- поддерживающая фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно #азитромицина**) и ингаляции #амикацином** в сочетании с двумя-тремя из следующих дополнительных антибиотиков перорально: #миноциклин, #моксифлоксацин** и #линезолид** (табл.17). Выбор препаратов определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам;

лечением пациентов с микобактериозом, вызванным НТМБ из группы *M.abscessus complex* должны совместно заниматься специалисты по МВ и микобактериозам, поскольку довольно часто у таких пациентов появляется лекарственная непереносимость и интоксикация, и тогда требуется изменить схему приема антибиотиков;

Схема внутривенного введения #амикацина** с #цефокситином и/или #имипенемом и/или #тигециклином является наиболее распространенной. К препаратам с установленной *in vitro* активностью относятся макролиды (#klarитромицин** и #азитромицин**), #линезолид**, а также периодически: #ципрофлоксацин** и/или #моксифлоксацин**(табл.17).

Возникает все больше опасений по поводу того, что лечению пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, у которых имеется либо ген *erm* [160] (что фенотипически выражается в индуцибельной резистентности к макролиду), либо мутация 23S rRNA (что приводит к высокой конститутивной резистентности к макролиду) может препятствовать переход с внутривенной на пероральную терапию (учитывая относительно низкую эффективность перорального приема антибиотиков), и в таком случае может быть показана продолжительная/сверхпродолжительная внутривенная терапия двумя и более эффективными антибиотиками.

Наряду с #амикацином**, #имипенем+циластатин**, а также меропенем** являются препаратами выбора в качестве сопутствующей внутривенной терапии; препараты имеют высокую активность *in vitro*, в то время как профиль побочных эффектов благоприятнее, чем у цефокситина и тигециклина** (табл.17).

Активность *in vitro* #klarитромицина** несколько выше, чем у #азитромицина**, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена *erm* [160] противоречивы [161,162,163]. #Kларитромицин (табл.17) является более сильным ингибитором ферментной

системы P450, чем азитромицин, поэтому побочные взаимодействия препаратов с ним более распространены.

#Линезолид** (табл.17) демонстрирует активность *in vitro* в приблизительно 50% культур *M. abscessus*. Тем не менее, необходимо действовать с особой осторожностью при лечении пациентов с хроническими сопутствующими инфекциями метициллин-резистентного золотистого стафилококка, т.к. длительная терапия линезолидом может спровоцировать резистентность MRSA.

#Фторхинолоны и #миноциклин и #доксциклин** (табл.17). редко демонстрируют активность *in vitro*, хотя они и включены в стандартную схему лечения [156,157,158].

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы *M. abscessus complex* с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [156,157,158].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 17. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета микобактерий *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) [2,156,157,158], Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза.

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин**	Детям: 15-30 мг/кг Подросткам: 10-15 мг/кг Максимальная доза: 1500 мг	10-30 мг/кг	В/в	1
#Амикацин**	250-500 мг	250-500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин**	Детям: 10-12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	140-160 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	150 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	В/в	3
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг (максимальная доза – 500 мг)	500 мг	Внутрь	2
	Не рекомендуется	500 мг	В/в	2
#Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)**	10-20 мг/кг (по триметоприму)	1920 мг	Внутрь	2
			В/в	2

#Этамбутол**	Младенцам и детям: 15 мг/кг подросткам: 15 мг/кг	15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем+циластатин**	При массе тела до 40 кг – 30-40 мг/кг (максимальная доза – 1000 мг), при массе тела более 40 кг – 2 г	3г	В/в	3
#Линезолид**	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 -1200 мг	Внутрь	1-2
	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 – 1200 мг	В/в	1-2
#Моксифлоксацин**	7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	Внутрь	1
	7,5-10 мг/ (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	В/в	1
#Миноциклин	2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг)	100 мг	Внутрь	1-2
#Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	<12 лет с массой тела <50кг: 4мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	200 мг	Внутрь	2
#Рифампин (рифампицин)**	10-20 мг/кг (максимальная доза – 600 мг)	<50 кг 450 мг >50 кг 600 мг	Внутрь	1
Рифабутин**	5-10 мг/кг (максимальная доза – 300 мг)	150-300 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента СУР3А4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор СУР3А4	Внутрь	1
#Стрептомицин**	20-40 мг/ (максимальная доза – 1000 мг)	15 мг/кг (максимальная доза – 1000 мг)	В/в В/м	1
#Тигециклин**	8-11 лет: 1,2 мг/кг (максимальная	100 мг	В/в	2

	доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза - 100 мг, затем – 50 мг			
--	---	--	--	--

Примечание:

#Применение лекарственного препарата 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.

Все препараты, применяемые при *Micobacterium avium complex (MAC)* и *Mycobacterium abscessus complex (MABSC)* назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям.

Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, расчет приводится в соответствии с Согласованными рекомендациями Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом, рекомендациями по ведению болезней легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями и другими согласительными документами [2,156,157,158].

Таблица 18. Важные побочные/токсические действия антибактериальных препаратов и рекомендуемые методы контроля за бактериями MAC и MABSC при МВ [1,2,129,156,157,158]

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
#Амикацин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови ¹ Проверка концентрации креатинина в крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Азитромицин**	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики, аудиограммы ЭКГ
#Кларитромицин**	Гепатит Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими пробирными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
#Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол+ триметоприм)**	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики

#Этамбутол**	Неврит зрительного нерва Периферическая невропатия	Проверка симптоматики (потеря цветового зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения ² Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
#Имипенем+циластатин**	Гепатит	Печеночные пробы
#Имипенем+циластатин** (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
#Линезолид**	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов
#Моксифлоксацин**	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ
#Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
#Рифампицин** и #рифабутин**	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание	Проверка симптоматики

	контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения Почечная недостаточность (рифампицин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Анализы крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
#Рифабутин**	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Стрептомицин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Тигециклин**	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит Гипопротеинемия Билирубинемия	Проверка симптоматики Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови ³ Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови

¹Для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 мкг/мл.

²При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры

³У лиц с почечной недостаточностью

3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных МАС

(*Mycobacterium avium complex*)

Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ, инфицированных МАС (*Mycobacterium avium complex*): [156,157,158]

- В случае с чувствительной к #кларитромицину** формой поражения нетуберкулезными микобактериями легких (НТМБ) группы МАС рекомендовано применять лекарственную схему

лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно #азитромицина**), #рифампицина** и #этамбутола** (табл. 17) [156,164];
(УУР –С; УДД –5).

Комментарии:

Не рекомендуется применять прерывистую схему (три раза в неделю) перорального приема антибиотиков для лечения НТМБЛ группы МАС;

*При лечении НТМБЛ группы МАС проводить начальный курс #амикацина** внутривенно при наличии одного или нескольких нижеследующих условий:*

- положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей;
- рентгенологическая картина образования в легких каверн или тяжелой инфекции;
- системные признаки заболевания;

*Лечением пациентов с формой НТМБЛ группы МАС, резистентной к #кларитромицину**, должны совместно заниматься специалисты в области НТМБ и МВ.*

*Пациенты с высокой бактериальной нагрузкой (согласно положительному результату в тесте микроскопии мазка мокроты, наличию каверны и/или существенных воспалительных процессов в легких, или систематических симптомов на рентгене) могут почувствовать улучшение после первоначального (1-3 месяца) курса инъекций #амикацина** или #стрептомицина** (табл. 17) в дополнение к стандартному курсу лечения из трех препаратов для пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС. Имеющиеся данные не показывают различий между токсичностью при приеме 15 мг/кг #амикацина** (табл. 17) 1 раз в день или 25 мг/кг три раза в неделю [165].*

*Применение #амикацина** в виде ингаляций (лекарственная форма для инъекций) (табл. 17) вместо внутривенного аминогликозида может быть более предпочтительным ввиду менее тщательного наблюдения и меньшего токсического действия, однако данные результатов лечения остаются неполными, и эффективность такого лечения для пациентов с каверной легких, с субтерапевтическими уровнями лекарств сомнительна [115].*

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБЛ группы МАС с целью профилактики развития резистентности [157,158].

(УУР –С; УДД –5).

Комментарий: *Основными факторами риска для развития у пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, устойчивости к #кларитромицину** являются макролидная монотерапия и предыдущее лечение макролидами с несоответствующими дополняющими*

препаратами. Поэтому, необходимо незамедлительно прекратить прием макролидов (обычно прописываемых в качестве противовоспалительных препаратов при МВ) после изоляции микобактерий, при этом макролиды никогда не должны прописываться для лечения заболеваний легких, вызванных МАС, без двух соответствующих дополняющих препаратов.

Макролидная терапия обычно не рекомендована при заболеваниях легких, вызванных МАС, при устойчивости к #кларитромицину** [164] однако макролиды могут оказывать благоприятное влияние при МВ благодаря своим свойствам не-антибиотиков. Кларитромицин-устойчивые пациенты с заболеваниями легких, вызванными МАС, могут испытывать эффект от лечения парентерального аминогликозида, #рифампицина** (обычно #рифабутин**) и #этамбутол** в сочетании с одним или несколькими дополняющими препаратами (учитывая небольшое количество данных практических рекомендаций) (табл. 17), такими как #фторхинолоны [164,166,167]. #Рифабутин**(табл. 17) может давать положительный эффект при лечении кларитромицин-устойчивых пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС, однако часто проявляются побочные действия (особенно, патологическое изменение крови, расстройство желудочно-кишечного тракта, полиартралгия), которые требуют снижения дозы или полной остановки лечения [168,169,170].

- В случаях выявления у пациентов с МВ более одного вида НТМБ рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяется постоянно, и какая/какие являются причиной появления заболевания. [171,172].

(УУР –С УДД –5).

- Рекомендовано пациентов с муковисцидозом с заболеваниями легких, вызванными НТМБ обследовать на предмет АБЛА, так как микобактериозы, нередко сочетаются с аллергическим бронхолёгочным аспергиллезом и/или высевами грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах бронхоальвеолярного лаважа [156].

(УУР –С УДД –5).

Комментарии: В таких случаях рекомендовано проводить терапию обеих инфекций. Поскольку #рифампицин** (группа противотуберкулезные препараты) ускоряет почечный метаболизм триазоловых противогрибковых препаратов, лечение аспергиллеза при заболеваниях легких, вызванных МАС, представляется более сложным. Первый способ – применять #рифабутин** вместо #рифампицина** (лечение #рифабутином** сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству цитохрома P450) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и #вориконазолом** или #позаконазолом**, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов #рифабутин**, чем #вориконазол**, с корректировкой дозировки в

соответствии с уровнями концентраций (табл. 17) [156,173,174]. При недоступности терапевтического лекарственного мониторинга вместо #рифампицина** может применяться #амикацин* через небулайзер [115,156,175].

3.1.4 Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus*

Результаты проведенного в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014-2017 гг. исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus spp.* возникает у 22% пациентов с МВ, а различные варианты аспергиллеза - 9,2% [176].

Наиболее частый вариант аспергиллеза у пациентов с МВ - аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Частота АБЛА у подростков и взрослых пациентов с МВ – 10-15%, реже у детей младшего возраста [33,34].

ХАЛ развивается у 2-5% пациентов с МВ. Инвазивный аспергиллез легких у пациентов с МВ возникает редко (0,5-1%) [176].

Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с МВ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и инвазивный аспергиллез (ИА) [10,32,61,62].

- Рекомендовано применение антимикотических препаратов как этиотропной терапии при АБЛА и ХАЛ (табл.19) [10,32,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 19. Антимикотики, применяемые при АБЛА и ХАЛ

Антимикотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	400 мг	Внутрь	2
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг в первые сутки, затем 16 мг/кг	12 мг/кг в первые сутки, затем 8 мг/кг	В/в	2
#Итраконазол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	до 12 лет 5 мг/кг, старше 12 лет 200 мг	400 мг	Внутрь	2
#Позаконазол** таблетки	-	300 мг 2 р в 1 день, затем 300 мг/сут	внутри	1 (в первый день – 2р/дн)
#Позаконазол** суспензия для приема внутрь (противопоказан детям до 13 лет)	-	800 мг	внутри	2-4
#Каспофунгин** (противопоказан детям до 3 мес)	70 мг/м ² в 1-й день, затем по	70 мг в 1-й день, затем по 50 мг	в/в	1

жизни)	50 мг/м ² (суточная доза не выше 70 мг)			
#Амфотерицин В [липосомальный].	3-5 мг/кг/сут	3-5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В [Липидный комплекс].	5 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В**	0,6–1,0 мг/кг/сут	0,6–1,0 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный] (форма для инъекционного применения) (противопоказан детям до 1 мес жизни)	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через небулайзер ¹ :	два раза в неделю
#Амфотерицин В [Липидный комплекс] (форма для инъекционного применения)	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через небулайзер ¹ :	два раза в неделю

Примечания:

[#]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.

¹ - Применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 15 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

² - Ингаляции #Амфотерицина В [липосомального] или #Амфотерицина В [Липидного комплекса] могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [115,178].

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.

При использовании #вориконазола** и других средств группы триазолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении #вориконазола** следует отменить рифампицин** или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (ингибиторы протонной помпы,

карбамазепин**, фенитоин**), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация #вориконазола** в плазме и тканях обычно не достигается.

У пациентов, получающих длительную терапию #вориконазолом**, могут развиваться кожные реакции фоточувствительности. Во время лечения пациентам рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.

Терапия АБЛА

- При АБЛА рекомендовано применение кортикостероидов для системного применения и противогрибковых лекарственных средств группы триазолов (#вориконазол** и #итраконазол) (табл.19)[32,61,179].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: #Позаконазол** применяют при непереносимости или невозможности применения #вориконазола** или #итраконазола

Использование кортикостероидов для системного применения рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы триазолов [32,61,179].

Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон** по 0,5–1,0 мг/кг/сут или другой кортикостероид системного применения в эквивалентной дозе (например, метилпреднизолон**) в течение 14 дней в зависимости от степени бронхообструктивного синдрома. Последующее снижение дозы (от 5 до 10 мг каждые две недели) в течение 1-3-5 месяцев. Продолжительность лечения зависит от активности и тяжести заболевания. Низкая поддерживающая доза (от 5,0 до 7,5 мг / сут) может потребоваться в течение длительного времени для контроля заболевания и предотвращения рецидивов у некоторых пациентов. [Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. Pathogens. 2020 Aug 31;9(9):716, Ibrahim Ahmed Janahi, Abdul Rehman, and Amal Rashid Al-Naimi Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82, Jitendra Sisodia; Tushar Bajaj Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/>].

Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта постепенно снижают дозу препарата вплоть до отмены в течение 3-4 недель.

Во время ремиссии пациенты в специфической терапии не нуждаются.

*При рецидиве АБЛА вновь применяют #вориконазол** или #итраконазол (табл.19) в течение 2–4 мес, при выраженном БОС – преднизолон** или метилпреднизолон**.*

Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению триазолов является зависимость от кортикостероидов для системного применения, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты.

Применение противогрибковых лекарственных средств группы триазолов у пациентов АБЛА позволяет достоверно уменьшить применение кортикостероидов для системного применения, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА.

Терапия ХАЛ

• Рекомендовано в качестве лечения ХАЛ у пациентов с МВ использовать длительный курс противогрибковых лекарственных средств, лечение «фонового» заболевания и уменьшение ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургического удаления очагов поражения. [8,10,11].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Пациенты с ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива. Основу антимикотической терапии составляет применение пероральных #вориконазола** или #итраконазола (табл.19)). #Позаконазол** применяют при непереносимости или невозможности применения #вориконазола** или #итраконазола. #Каспофунгин** (табл.19), а также #Амфотерицин В [липосомальный] или #Амфотерицин В [Липидный комплекс] или обычный (табл.19) назначают в/в при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов.

*Альтернативный метод лечения – #внутриполостное введение амфотерицина В**.*

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы кортикостероидов для системного применения.

*Хирургическое вмешательство – важный компонент комплексного лечения ХАЛ. Однозначным показанием является высокий риск или развитие легочного кровотечения. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей и развития специфической эмпиемы плевры, до и после оперативного лечения применяют #вориконазол** или #итраконазол (хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния пациента и выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.*

3.1.5 Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

- Заместительную терапию панкреатическими ферментами (Панкреатин**), (в виде минимикросфер, с рН-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты [180,181,182,183,184] с или без желатиновой капсулы) рекомендовано назначать всем пациентам, включая новорождённых с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) при отсутствии противопоказаний. Цель вмешательства – коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности (по клиническим показателям и отсутствие нейтрального жира в копрограмме) [2,12,182,183,184,185].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарий: При проведении заместительной терапии необходимо контролировать:

- показатели копрограммы, в первую очередь количество нейтрального жира;
- 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 экзокринной функции поджелудочной железы (стеаторея (нейтральный жир в копрограмме), снижение панкреатической эластазы-1 менее 200 мкг/г).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор пути введения: внутрь до и во время каждого приема пищи. 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.

Оценка эффективности лечения: к клиническим показателям адекватной дозировки панкреатических ферментов следует отнести: улучшение прибавки веса детей, уменьшение объема стула, его частоты, уменьшение зловонного запаха, исчезновение болей в животе.

Лабораторные показатели – уменьшение степени стеатореи.

Оценка безопасности лечения - по клиническим признакам.

Дополнительные замечания:

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 кишечного синдрома, 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 или по ½-1 мерной ложке кишечнорастворимых гранул из флаконов [11, 12, 37]. В настоящее время рекомендуется подсчет панкреатических ферментов по потребляемому жиру с расчетом коэффициента на 1 гр жира. Доза рассчитывается индивидуально. Допустимые значения коэффициента от 500 до 4000 ЕД на 1 гр жира.
- У ряда пациентов, особенно при белково–энергетической недостаточности, гиперацидности и других состояниях, может потребоваться повышенная доза панкреатина более 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира [186,187,188,189,190,191,192,193,194].
- 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 [12].
- эффективность терапии панкреатическими ферментами иногда можно повысить при одновременном применении #фамотидина** (противопоказан в детском возрасте), ранитидина** (противопоказан детям до 12 лет), омепразола** (противопоказан детям до 2 лет) или эзомепразола** (пеллеты - противопоказаны детям до 1 года, таблетки противопоказаны детям до 12 лет). Данные препараты могут быть назначены в 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 [15,65].

3.1.6 Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)

Лечение диабета при МВ (МЗСД) в целом должно соответствовать стандартам помощи всем пациентам с диабетом; но имеются особые требования к лечению пациентов с муковисцидозом [42,67].

- Рекомендовано лечение пациентов с МЗСД у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с МЗСД, и при этом поддерживать контакт и консультироваться со специалистами по муковисцидозу с целью эффективного ведения пациентов с учетом особенностей основного заболевания [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

- При лечении МЗСД рекомендуется обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапия и аэробная нагрузка не менее 150 мин в неделю с целью адекватного контроля МЗСД и предотвращения осложнений [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано соблюдение рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом для пациентов с МЗСД. Изменение потребления калорий, жиров, белков, углеводов или соли в результате диагностики диабета не допускается. Рекомендуется равномерное распределение углеводов в течение суток и замена рафинированных на защищенные с целью поддержания нутритивного статуса [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендуется лечить МЗСД у пациентов с МВ инсулинами, а не пероральными гипогликемическими препаратами с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови [42,67,195,196].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Эффективность пероральных гипогликемических средств для терапии МЗСД не доказана. При лечении МЗСД рекомендуется применять болюсную схему приема инсулинов. Может применяться стандартный режим базально-болюсного введения инсулинов, включая комбинацию базального (Инсулины и аналоги длительного действия) и быстродействующего (Инсулины и аналоги быстрого действия) инсулина путем многократных ежедневных подкожных инъекций или быстродействующего инсулина (Инсулины и аналоги быстрого действия) путем непрерывной подкожной инфузии (инсулиновая помпа). Пациентов следует научить устанавливать дозу инсулинов в соответствии с содержанием углеводов в их пище. Есть очень ограниченные данные об использовании пероральных гипогликемических препаратов при МЗСД. Из пероральных гипогликемических препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации изучены производные сульфонилмочевины,*

метформин**, прочие противогликемические препараты (репаглинид**) и тиазолидиндионы. Эффект не доказан.

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (инкретины или инкретинмиметические агенты) могут играть важную роль, но пока требуется провести дополнительные исследования, чтобы вынести доказательные рекомендации.

- Во время обострений легочного процесса рекомендуется чаще проверять уровень гликемии (до 3-6 раз в день), которая повышается на фоне воспаления и увеличить дозу инсулина, как болюсного, так и базисного с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови и своевременной коррекции дозы инсулинов [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Пациентам с муковисцидозом при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), особенно во время обострения заболевания так же может потребоваться инсулиновая терапия.

- Рекомендуется проведение мониторинга осложнений МЗСД согласно мониторингу других форм диабета для организации профилактических мероприятий [42,67].

(УУР – С, УДД – 5).

3.1.7 Терапия поражения печени

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) (противопоказание до 3 лет для капсул, нет противопоказаний для суспензии для приема внутрь) пациентам с МВ с целью предотвращения гепатобилиарной патологии и терапии имеющихся поражений печени при отсутствии медицинских противопоказаний [1,2,15,197,198].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

Выбор лекарственных форм: препараты, выпускаемые в виде капсул и сиропа (для детей с массой до 34 кг), дозировка 15-30 мг/кг в сутки.

Оценка эффективности лечения: клинически и по данным УЗИ и фиброэластографии (1 раз в 12 месяцев) (см. раздел 2. Диагностика).

Оценка безопасности лечения: необходим периодический (2 раза в год) контроль активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови (см. Раздел 2. Диагностика).

Тем не менее, в настоящее время, убедительных доказательных данных о предотвращении развития фиброза и цирроза на фоне приема УДХК нет [199].

Пациентам с МВ рекомендуется минимизировать применение гепатотоксичных лекарственных средств, исключение алкоголя [2,198].

- Рекомендовано при развитии хронической печеночной энцефалопатии, асцита, варикозно-расширенных вен пищевода и желудка 3-4 степени и кровотечения из них проводить терапию согласно соответствующим клиническим рекомендациям [2,198,200].

(УУР - С; УДД-5).

Комментарии: формирование таких осложнений встречаются нечасто, но, тем не менее, требуют экстренных мер лечения. Ряду пациентов может понадобиться трансплантация печени (см.раздел 3.4 Хирургическое лечение), в настоящее время в Российской Федерации проведено 16 трансплантаций.

3.1.8 Терапия остеопороза у пациентов с МВ

Задачами лечения остеопороза являются: предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей - обеспечение нормального роста.

- Рекомендовано лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе у пациентов с МВ [29,70,84,201].

(УУР – С, УДД – 5).

- Колекальциферол**, в том числе, в виде капель для приема внутрь, рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D в виде приема один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(ОН)D сыворотки не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) (табл.20) [70].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарии:

Таблица 20. Дозы колекальциферола** (витамина D3) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ (ЕД)

<i>Возраст, годы</i>	<i>Профилактическая доза, МЕ</i>	<i>Максимальная лечебная доза, МЕ</i>
<i>0-3</i>	<i>1500-2000</i>	<i>2000</i>
<i>4-10</i>	<i>2000-3000</i>	<i>4000</i>
<i>11-18</i>	<i>2000-4000</i>	<i>10000</i>
<i>>18</i>	<i>2000-4000</i>	<i>10000</i>

- Рекомендовано терапию остеопороза при МВ проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [29,84,201].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарий: *Вопрос о применении бисфосфонатов решается в индивидуальном порядке с учетом минеральной плотности костной ткани, малотравматичных переломов в анамнезе и трансплантационного статуса*

При лечении бисфосфонатами у пациентов с МВ получены доказательства увеличения МПК. Однако малое число наблюдений не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года [202].

Длительность лечения бисфосфонатами определяется индивидуально. Назначаются бисфосфонаты в детской практике решением консилиума врачей или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка [203].

3.1.9 Терапия хронического риносинусита и назального полипоза

- Рекомендуется ирригационная терапия при наличии ХРС [81,204].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарий: *промывания полости носа проводятся изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами 2 раза в сутки (или чаще по показаниям) ежедневно перед проведением ингаляций в полость носа.*

- Рекомендуется терапия кортикостероидами в виде назального спрея при наличии назального полипоза [70,205,206].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарии: доказана эффективность в отношении уменьшения размера полипов; предпочтение следует отдавать кортикостероидам в виде назального спрея с наименьшей степенью системной абсорбции (мометазона фуроат в дозе 400 мкг в сутки у взрослых, 200 мкг в сутки у детей с 2-х лет, длительными курсами от 2 до 12 месяцев, в некоторых случаях – дольше), в т.ч. после ринохирургического лечения.

Терапия хронического полипозного риносинусита дорназой альфа** - см. раздел 3.1.2
Муколитическая терапия.

3.1.10 Консервативная терапия легочного кровотечения и кровохарканья

Легочное кровотечение встречается ежегодно у 4,0% взрослых пациентов (регистр 2017 г.), кровохарканье разной интенсивности встречается чаще. Причина развития этих осложнений заключается в ремоделировании легочной ткани и развитии патологически извитых и увеличенных бронхиальных артерий. В ряде случаев ангиографически не подтверждается развитие патологических бронхиальных артерий и причиной кровохарканья является эрозивное поражение слизистой бронхоэктазов. Лечебные мероприятия включают в себя снижение активности гнойного воспаления в бронхах, гемостатическую терапию и хирургическое пособие.

- Рекомендовано в качестве гемостатической терапии пациентам с кровохарканьем применять этамзилат** (внутривенно или внутрь) и/или ингибиторы фибринолиза: аминокaproновая кислота** и транексамовая кислота**. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови: свежемороженая плазма, криопреципитат, факторы свертывания (Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**, Эптаког альфа (активированный)**) [207,209,210,211].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Курс гемостатических препаратов назначается на несколько дней до купирования кровохарканья. На высоте легочного кровотечения дополнительный эффект может оказать обкладывание грудной клетки льдом.

- Рекомендовано при возникновении кровохарканья у пациентов с МВ на фоне манифестации обострения бронхолегочного процесса обязательное назначение антибиотиков [207,210].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Необходимо помнить, что кровохарканье может быть следствием или усугубляться передозировкой гепарина***, использующегося для промывания периферических венозных катетеров.

- Рекомендовано проведение бронхоскопии пациентам с кровохарканьем на фоне МВ по показаниям во время кровотечения/кровохарканья с целью выяснения источника кровотечения, как этап подготовки к дальнейшему хирургическому пособию, непосредственного купирования кровохарканья проведением бронхоблокации, санации трахеобронхиального дерева от сгустков крови при проведении искусственной вентиляции легких [207,210].

(УУР – С, УДД – 5).

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие [207,210].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *см. раздел 3.4 «Хирургическое лечение».*

3.1.11 Терапия дыхательной недостаточности

Дыхательная недостаточность - это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови меньше 80 мм рт.ст. (SpO_2 95%) и/или парциальное напряжение углекислого газа больше 45 мм рт.ст.

По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) ДН. С клинической точки зрения целесообразно еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (ОДН на фоне ХДН).

Причина развития хронической ДН у пациентов с МВ - структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводящие к снижению абсолютной площади газообмена. Причиной развития ОДН – обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Причиной для развития ОДН могут быть и общими, в частности развитие вирусной пневмонии в разгар эпидемии гриппа.

Другим, важным компонентом в развитии ДН у пациентов с МВ является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

- Рекомендовано проведение кислородотерапии при $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. в покое, или при $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [87,88].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: «Золотой» стандарт диагностики нарушений газообмена – забор анализ крови на кислотно-основное состояние из лучевой артерии.

- Кислородотерапия рекомендована не менее 15-24 часов в день
- Целевой уровень: SpO_2 90-92%

• Рекомендована неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) при гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ [212,213,214]. Цель проведения НИВЛ - нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НИВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [207,208].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Показания к неинвазивной вентиляции легких при ОДН (при соблюдении трех условий):

- Тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание
- Частота дыхания > 25 в минуту
- Респираторный ацидоз ($pH < 7,35$) и гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.)
- Выраженная гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.)

Показания для вентиляции легких при ХДН:

- $PaCO_2 > 55$ мм рт.ст.
- $PaCO_2$ 50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночной гипоксемии
- $PaCO_2$ 50-54 мм рт.ст. и частые госпитализации вследствие повторных обращений

Подбор режима и параметров вентиляции очень индивидуально и во много зависит от исходного состояния пациента.

Хроническая дыхательная недостаточность – является показанием для рассмотрения направления пациента на трансплантацию легких (см. раздел 3.4 «Хирургическое лечение»).

3.1.12 Консервативная терапия мекониевого илеуса

Формы мекониевого илеуса:

Неосложненная форма - плотный меконий формируется внутриутробно и забивает дистальные отделы тонкой кишки, вызывая дилатацию проксимальных, утолщение кишечной стенки и кишечную непроходимость.

При неосложненном мекониевом илеусе возможна консервативная терапия.

Осложненная форма обструкции кишки приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишки, мекониевому перитониту или происходит образование гигантской мекониевой псевдокисты.

Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [15,215].

- Консервативная терапия мекониевого илеуса для ликвидации непроходимости кишечника у пациентов с МВ может быть рекомендована для ликвидации непроходимости кишечника при соблюдении необходимых условий:

- Отсутствие рентгенологических признаков хирургических осложнений
- Отсутствие патологического отделяемого из желудка
- Отсутствие болевого синдрома
- Компенсированный метаболический и волевический статус [82,216,217].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Консервативные мероприятия:

- *Пероральное введение водорастворимого контрастного вещества с рентгенконтролем пассажа по ЖКТ (Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке)*
- *Перорально муколитики (#N-ацетилцистеин в разведении 1:5 в дозе 1,0 мл/кг)*
- *Высокая очистительная клизма с муколитиками - #N-ацетилцистеин в разведении 3 мл на 200,0 мл физиологического раствора NaCl под ультразвуковым контролем заполнения кишечника или без такового максимально щадящим способом выверенным объемом жидкости*
- *Повторное тугое контрастирование толстой кишки рентгеноконтрастными водорастворимыми растворами с созданием коло-илеального рефлюкса [216].*

3.1.13 Консервативная терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции

- Терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) у пациентов с муковисцидозом с целью восстановления пассажа кишечника – рекомендуется при отсутствии признаков кишечной непроходимости применение больших доз #ацетилцистеина** 600-1200мг\сутки, лактулозы** от 5 до 45 мл в сутки в 3 приема в зависимости от возраста, обильное питье, гиперосмолярные растворы, нормализация режима и дозировки приема панкреатических ферментов [1,2,218,219].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *При неэффективности проводимой консервативной терапии, признаках кишечной непроходимости – оперативное лечение в соответствии с рекомендациями по кишечной непроходимости.*

В настоящее время отсутствуют доказательства высокого уровня о преимуществе того или иного терапевтического вмешательства при СДИО ввиду небольшого числа исследований и редкости данной патологии у пациентов с МВ [220].

3.1.14 Терапия псевдо - Барттер синдрома

▪ Лечение развившегося ПБС у пациентов с МВ рекомендовано проводить препаратами калия хлорида**, калийсберегающими диуретиками для профилактики электролитных нарушений [1,2,65,66].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Пероральное введение хлорида калия** возможно при снижении калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л, отсутствии изменений на ЭКГ. Внутривенная терапия - при снижении калия ниже 2,5 ммоль/л, при наличии изменений на ЭКГ, при длительном нарушении состояния ребенка.

Профилактика гипокалиемии 1-2 ммоль/кг массы тела по 7% раствору калия хлорида**, терапевтическая доза вводится внутривенно из расчета 2-4 ммоль/кг и более в зависимости от уровня калия в крови.

В комплексной терапии используются калийсберегающие диуретики – спиронолактон** (противопоказан детям до 3 лет) из расчета 1-3 мг/кг.

Отмена терапии проводится постепенно, после полной стойкой нормализации уровня электролитов в крови, при стабильных прибавках веса и под контролем концентрации электролитов в венозной крови.

3.1.15 Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор)

▪ **Рекомендуется** применение комбинации ивакафтор+лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышения лёгочной функции, снижения частоты лёгочных обострений и замедления прогрессирования заболевания. [Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther. 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4, Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547, Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 2;8(8):CD010966].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарии:

Комбинация ивакафтор+лумакафтор показана для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR (эффективность и безопасность комбинации ивакафтор+лумакафтор установлена только у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR). При отсутствии данных о гетерозиготном носительстве мутации F508del у родителей, рекомендуется дополнительное обследование (см. Раздел: «лабораторные диагностические исследования»).

Таблица. Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Возраст	Доза	Общая суточная доза
детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг	одно саше ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 250 мг/ лумакафтор 200 мг
детский возраст 2-5 лет и масса тела 14 кг и более	одно саше ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг
детский возраст 6-11 лет	2 таблетки Ивакафтор 125мг/ Лумакафтор 100 мг каждые 12 ч	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг
детский возраст с 12 лет и старше, а также взрослые пациенты	2 таблетки Ивакафтор 125 мг/ Лумакафтор 200 мг каждые 12 ч	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 800 мг

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей

▪ **Противопоказания**

Детский возраст до 2 лет для лекарственной формы в гранулах;

Детский возраст до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.

▪ **Во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор необходимо контролировать**

- Активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови и Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня свободного и

связанного билирубина в крови перед началом лечения препаратом **ивакафтор+лумакафтор**, каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год.

- При назначении **ивакафтор+лумакафтор** необходимо проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (Консультация врача-офтальмолога, Офтальмоскопия, Визометрия, Биомикроскопия глаза)
- **Эффективность терапии** следует оценивать через 6 месяцев по снижению числа обострений, потребности в АБТ, функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы), показателям спирометрии, ИМТ. [Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 2;8(8):CD010966]
- **При отсутствии эффекта** через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор необходимо:
 - дополнительное обследование на носительство комплексного аллеля - секвенирование всего гена CFTR для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (см раздел «лабораторные диагностические исследования») (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказанно приводящего к резистентности к терапии [Baatallah N, Bitam S, Martin N, Serval N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat*. 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547.] любым доступным методом исследования.
 - проведение форсколинового теста на кишечных органоидах (см. раздел Методы подбора патогенетической терапии)
- **Лечение пациентов следует прекратить** при повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВНГ) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН. при выявлении катаракты.
- **Следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях** (согласно инструкции к препарату), в т.ч., с противогрибковыми препаратами для системного

применения- производными триазола, рифампицином** и зверобоем продырявленным [Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2019 Jul 19;13:2405-2412]

3.1.16 Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям

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 кортикостероидов для системного применения 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) [1,2,15]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: кортикостероиды для системного применения в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон** 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, хотя оценка их эффективности требует проведения исследований [1,2,221].

- Рекомендовано назначение макролидов (#Кларитромицин**, #Азитромицин**) пациентам с МВ и хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных ЛС с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [1,2,4,15,116,222,223,224,225]:

- #Азитромицин** в дозе 250 мг (пациентам с весом менее 40 кг) и 500 мг (пациентам с весом 40 кг и более) через два дня на третий между приемами пищи. Длительность терапии индивидуальна у каждого больного [2,116,222,223,224].

(УУР – С, УДД – 5).

- #Кларитромицин** в дозе 125 мг (пациентам с весом менее 40 кг) или 250 мг (пациентам с весом 40 кг и более) через день независимо от приема пищи [2,116,225].

(УУР – С, УДД – 4).

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива кортикостероидам для системного применения с противовоспалительной целью. 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 [1,2,15,226,227,228].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарии: *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 (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты), однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов.*

*Парацетамол** метаболизируется в печени и обладает гепатотоксическим эффектом, что крайне нежелательно у пациентов с муковисцидозом, при котором поражения печени являются одним из проявлений данного заболевания.*

Длительность терапии определяется индивидуально. Следует одновременно назначить ингибитор протонного насоса.

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты группы коксибы) не рекомендовано из-за риска нежелательных явлений на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [229].

Применение нимесулида (противопоказан до 12 лет) при МВ не выявило положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [230], препарат не рекомендован к применению.

- 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) для снижения ототоксичности. Препарат имеет отчетливый слухосохраняющий эффект при аминогликозид-связанной потере слуха, понижает риск ототоксичности на 80% и предупреждает развитие антибиотикорезистентности, является антиоксидантом [2].

(УУР – С, УДД – 5).

3.2 Кинезитерапия

• Всем пациентам с муковисцидозом в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [1,2,15,131,214].

(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 [1,2,4,131].

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, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.);*
- *дренаж с помощью специальных приборов по показаниям: Система очистки дыхательных путей «The Vest Airway Clearance System, модель 105» с принадлежностями, (система очищения дыхательных путей от секрета методом высокочастотной осцилляции грудной клетки), аппарат для интрапульмональной перкуSSIONной вентиляции легких, Инсуффлятор-аспиратор механический Comfort Cough Plus (Комфортный кашель плюс), SICCC2001 Plus с принадлежностями (откашливатель) и др.*

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, в любом возрасте, как с легочными проявлениями заболевания, так и с кишечными симптомами. 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, создающей положительное давление на выдохе;
- 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 перкуссия и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

Услуги по приказу Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

- *Массаж при хронических неспецифических заболеваниях легких*
 - *Общий массаж и гимнастика у детей раннего возраста*
 - *Массаж грудной клетки медицинский*
- Рекомендуются пациентам с муковисцидозом регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [1,2,15,131].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: занятия лечебной физкультурой позволяют:

- *эффективно лечить и предупредить 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.

Услуги по приказу Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

- Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы
- Механотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы
- Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы
- Дыхательные упражнения дренирующие
- Лечебная физкультура с биологической обратной связью при заболеваниях бронхолегочной системы

3.3 Диетотерапия и витаминотерапия

3.3.1 Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ [1,2,15].

- Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом увеличение суточного потребления калорий до 120-150% по сравнению с нормами по возрасту, пропорциональное увеличение потребления высококачественного белка (20% от суточного калоража) и жира (35-40% от суточного калоража) с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [53].

(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.

Индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / квадрат роста (m^2).

При ИМТ > 50 перцентилья (при ИМТ = 21 – 22 кг/м² у взрослых) зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ₁.

Высокий перцентилья показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ₁, линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхолегочных 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.

Взрослым пациентам с муковисцидозом рекомендовано употреблять в день 2 – 3 порции продуктов, содержащих белок высокой биологической ценности (мясо, птица, рыба, яйца, творог, сыр).

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.

У взрослых пациентов при расчете объема дополнительного питания необходимо учитывать тяжесть дыхательной недостаточности. Соблюдение принципа «много, не значит хорошо» у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью – профилактика усиления синдрома гиперкатаболизма при перегрузке питательными субстратами.

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 CO₂, 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 трансжиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК): омега-6 (кукурузное, подсолнечное масло) и омега-3 (льняное масло, жир морских рыб) жирными кислотами, природным витамином Е. Такие масла как – кукурузное подсолнечное, рапсовое следует использовать в качестве базовых продуктов для приготовления пищи. А такие масла, как льняное, тыквенное, сафлоровое, масло, масло грецких орехов, виноградных косточек и др. в качестве дополнительной, биологически активной добавки к пище, в небольшом объеме, без термической обработки, добавляя в готовые блюда.

Растительное кокосовое масло - содержит в своем составе среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (С6-С12) 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. Однако, следует знать, что СЦТ относятся к насыщенным жирам, обладают кетогенным эффектом, в связи с этим следует избегать избыточного употребления их в рационе.

Ряд смесей для лечебного питания содержат в своём составе СЦТ. Содержание их варьирует в пределах 20-70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот. Модульные жировые смеси (эмульсии) имеют в своем составе только СЦТ. Показанием к использованию таких продуктов, смесей является невозможность увеличить калорийность рациона и компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, выраженная степень нутритивной недостаточности.

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 врача-стоматолога.

У пациентов, сохраняющих жалобы на диарею, вздутие живота, боли в животе и повышенное газообразование при употреблении молочных продуктов, необходимо исключить лактазную недостаточность. Снижение лактазной активности в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки 103 детей с МВ и тяжелой панкреатической недостаточностью было обнаружено в 58% (тяжелая гиполактазия в 31% и умеренная в 28% случаев)[231].

Особую группу составляют дети, оперированные по поводу мекониевого илеуса, а также пациенты, оперированные по поводу СДИО, которые могут иметь лактазную недостаточность в той или иной степени, в зависимости от длины резекции тонкой кишки (синдром короткой кишки).

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 панкреатином**. 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.

- Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона пациентам с муковисцидозом рекомендуется рассчитывать не на фактический, а на долженствующий вес с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении и исходя из дефицита массы тела (табл. 21) [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Потребность в энергии у детей и взрослых 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 21). 35-40% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% белками и 60-65% - углеводами.*

При тяжелой дыхательной недостаточности 50 – 60% небелковых калорий должно приходиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент – 0,7) [Руководство по клиническому питанию под редакцией В.М. Луфта, изд. 3-е переработанное, Арт-Экспресс СПб: 2016г.,409с]

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 и для взрослых - 800 ккал в сутки [1].

Таблица 21. 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
Взрослые	2-2,5	35	50

- Недостаточность питания рекомендуется диагностировать, 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.22). При показаниях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при >-2 – тяжелую недостаточность питания [232].

(УУР – С, УДД – 5).

- У взрослых тяжесть недостаточности питания рекомендуется оценивать по показателям ИМТ: ИМТ – $17 - 15 \text{ кг/м}^2$ - соответствует недостаточности питания средней степени тяжести, ИМТ – менее 15 кг/м^2 - тяжелой степени недостаточности питания [Руководство по клиническому питанию под редакцией В.М. Луфта, изд. 3-е переработанное, Арт-Экспресс СПб: 2016г.,409с].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Таблица 22. Диетологические рекомендации по ведению пациентов с МВ в зависимости от физического статуса [53]

Дети ≤ 2 -х лет	Дети 2-18 лет	Взрослые	Состояние питания

Вес и длина ≥ 50 перцентиль	ИМТ ≥ 50 перцентиль	ИМТ = 18,5 – 22,0 кг/м ² для женщин, 18,5 – 23,0 кг/м ² для мужчин	Нормальное состояние питания: Профилактическое консультирование по вопросам питания
Вес и длина $<50 \geq 10$ перцентиль	ИМТ $< 50 \geq 10$ перцентиль Потеря или отсутствие прибавки веса в предыдущие 2-4 мес	ИМТ $< 18,5$ кг/м ² , или снижение массы тела на 5% менее, чем за 2 месяца	Нарушение нутритивного статуса: коррекция диеты и добавление продуктов энтерального питания
Вес и длина < 10 перцентиль	ИМТ < 10 перцентиль Потеря ≥ 2 перцентилей веса и задержка роста с момента последнего посещения	ИМТ стойко $< 18,5$ кг/м ² , или снижение ИМТ более, чем на 5% за 2 прошедших месяца	Нарушение нутритивного статуса тяжелой степени: Зондовое питание

- Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ - обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25-75 перцентиль после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель - 50 перцентиль), Для взрослых - целевой ИМТ = 21 кг/м² у женщин и 22 кг/м² у мужчин и прирост % мышечной массы [53].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Систематический подход к оценке питания при МВ

Возраст	• Методы оценки, кратность
Старшие дети и взрослые	Мониторинг массы тела, роста, ИМТ каждые 3 месяца
<i>Мониторинг питания</i>	
Дети и взрослые	<ul style="list-style-type: none"> - Маркеры состояния питания – клинический, биохимический анализы крови, жирорастворимые витамины сыворотки - Мониторинг заместительной терапии ферментными препаратами (панкреатин**) – через 3-6 месяцев после начала терапии или изменения дозы - Эластаза в стуле ежегодно при нормальной функции поджелудочной железы

	- ОГТТ ежегодно с 10 лет
<i>Диетологическое консультирование</i>	
Дети и взрослые	Дети – каждые три месяца, взрослые – каждые 6 месяцев

3.3.2 Дети первого года жизни

Грудное вскармливание

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное материнское молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (непастеризованном) 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.

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.

- *Детям грудного возраста с МВ и панкреатической недостаточностью рекомендуется назначать ферментную заместительную терапию препаратами панкреатина** (в виде минимикросфер) в каждое кормление с целью коррекции панкреатической недостаточности [2,53].*

(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. Следует ориентироваться на темпы прибавки в массе и показатели копрограммы (наличие стеатореи) [53].*

Смешанное/искусственное вскармливание

У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси.

При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев, при своевременной диагностике панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами, хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60:40) [53].

- У детей первого года жизни с муковисцидозом не рекомендуется использовать заменители молока с низким содержанием белка (1,1 – 1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл), так как они не обеспечивают нутритивные потребности пациентов с МВ [233].

(УУР – С, УДД – 5).

- При недостаточной прибавке в весе у пациентов с муковисцидозом рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦГ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических ферментов [234].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *этим требованиям отвечают отдельные смеси для недоношенных и маловесных детей.*

Могут применяться: Антирефлюксная смесь, Жидкая специальная молочная смесь для вскармливания недоношенных и маловесных детей, Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей раннего возраста, смесь специализированная сухая безлактозная (мелкий сухой порошок), Сухая специализированная смесь без лактозы, Сухая специальная молочная смесь для вскармливания недоношенных и маловесных детей и другие.

При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев, при своевременной диагностике панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами, хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60:40).

- Рекомендовано назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка при аллергии к белкам коровьего молока и временно – после оперативного вмешательства по поводу мекониевого илеуса или СДИО или других оперативных вмешательствах на кишечнике с лечебной целью [233].

(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 для поддержания нормальной микрофлоры кишечника [233].

(УУР – С, УДД – 5).

- Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес. (как и в популяции здоровых детей), а некоторым детям, при низкой прибавке в массе - раньше с целью коррекции данных нарушений (табл. 23) [233].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сцеженном 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. 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 [233].

Таблица 23. Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

Продукты и блюда	Возраст (мес)
<u>Фруктовое пюре</u>	<u>7</u>
<u>Творог</u>	<u>4 - 5</u>
<u>Желток</u>	<u>5 - 6</u>
<u>Овощное пюре</u>	<u>5 - 6</u>
<u>Растительное масло</u>	<u>4 - 5</u>
<u>Каша</u>	<u>4 (на сцеженном грудном молоке, молочной смеси или гидролизате)</u>
<u>Сливочное масло</u>	<u>4-5</u>
<u>Мясное пюре</u>	<u>4,5 – 5,5</u>
<u>Неадаптированные кисломолочные напитки (кефир, йогурт)</u>	<u>8 – 9</u>
<u>Сухари, хлеб</u>	<u>7 – 8</u>
<u>Рыба</u>	<u>8 - 9</u>

3.3.3 Питание дошкольников и школьников и взрослых

Стандартные принципы питания одинаковы для детей, подростков и взрослых

Основной принцип - «активный» подход к питанию пациента с МВ в любом возрасте

- *Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, а также для взрослых, 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.*

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, в международных рекомендациях 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, кожуру и семечки от фруктов, орехи, грибы.

- При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для увеличения поступления энергии, высококачественного белка, витаминов и минеральных веществ в качестве перекусов рекомендуется использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ (см. раздел 3.3.1 «Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ», жиры). С целью обогащения рациона омега-3 жирными кислотами рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и др. лососевые, икру 3- 4 раза в неделю в качестве закуски [53].

(УУР – С, УДД – 5).

- 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 с целью обогащения рациона полиненасыщенными жирными кислотами и биологически активными веществами [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам с МВ 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. [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

- При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (МЗСД (CFRD)), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ [2,42,53,67] (см. раздел 3.1.6 «Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)»).

(УУР – С, УДД – 5).

3.3.4 Микронутриенты и витамины

- Всем детям с МВ рекомендовано подсаливание пищи с целью коррекции баланса хлора и натрия (табл. 24,25) [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 24. Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с МВ [2,53]

Вес ребенка/ температура окружающей среды	< 5 кг	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

Примечание: старшие дети, как правило, сами регулируют количество соли в своих блюдах по принципу «солонка на столе».

Таблица 25. Профилактические дозы натрия для пациентов с МВ [53]

Возраст	Дотация натрия	Примечания
Дети 0-6 мес	1–2 ммоль/кг/дн	Для детей с риском соледефицита – соль, разведенная в воде или фруктовом соке небольшими порциями в течение дня,
Детям по показаниям (см. примечания)	до 4 ммоль/кг/дн	Побъем соли у грудных детей, проживающих в жарком климате или при повышенных потерях жидкости (рвота, повышенная температура тела, диарея, тахипноэ, или при наличии стомы у грудного ребенка).
Дети после 6 мес и взрослые	Соленая пища или соль	Применять в стрессовых ситуациях с избыточных потливостью (лихорадка, физические нагрузки, жаркая погода).

Примечания:

1/5-1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации [2];

Для перевода ммоль в мг натрия, хлора или натрия хлорида необходимо умножить количество ммоль на 23, 35 или 58 (молекулярную массу натрия, хлора или натрия хлорида) соответственно [53].

- Всем пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение препаратов кальция: 400-800 мг детям; 800-1200 мг подросткам и взрослым с целью профилактики недостаточности кальция в организме и остеопенических состояний [2,53].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: применяются препараты кальция (кальция глюконат**, кальция глицерофосфат, кальция карбонат) и комбинированные препараты (Кальция карбонат+Колекальциферол)

- Всем пациентам с МВ рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов с целью восполнения дефицита их поступления с пищей на фоне мальдигестии и мальабсорбции [2,53,70,234].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вследствие мальабсорбции жира у пациентов с МВ нарушается всасывание жирорастворимых витаминов.

У пациентов с МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов A и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все пациенты с МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (A, D, E и K) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин E. Водорастворимые витамины назначаются пациентам с МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина C, потребность в котором у пациентов повышена, и витамина B12 случаях резекции подвздошной кишки.

В таблице 26 приведены рекомендуемые профилактические дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов, и терапевтические дозы витамина D для пациентов с МВ.

Таблица 26. Рекомендуемые профилактические дозы жирорастворимых витаминов и бетакаротена для пациентов с МВ [2,53,70,235].

Витамины	Дозировка (МЕ/сут)		Форма выпуска для РФ
Колекальциферол** (Витамин D) Сывороточный 25 (ОН) D минимум – более 30 нг/мл	<i>Дети 1 года жизни</i> <i>1-3 года</i> <i>4-10 лет</i> <i>> 11 лет</i>	1000-1500 МЕ/сут 1500-2000 МЕ/сут 2000-3000 МЕ/сут, от 2000 (лето, осень) до 4000 (зима, весна) МЕ/сут Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно корректироваться	1 капля = 500 МЕ (12,5 мкг)
<i>Альфа-Токоферола</i> <i>ацетат (Витамин</i> <i>E)</i> <i>Уровень соотношения</i> <i>а-</i> <i>токоферол:холестери</i> <i>н > 5,4</i> <i>Мониторинг по</i> <i>показаниям, после</i>	0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет	25 МЕ (18,4 мг) 50 МЕ (36,8 мг) 100 МЕ (73,5 мг) 100-200 МЕ (73,5 – 147,1 мг) 200-400 МЕ (147,1 – 294,1 мг)	30% масляный р-р: 1 капля = 6,5 МЕ (4,8 мг) 10% масляный р-р: 1 капля = 2 МЕ (1,47 мг) Масляный раствор в капсулах 100 МЕ(73,5 мг) , 200 МЕ (147,1 мг) , 400 МЕ(294,2 мг)

<i>изменения дозы</i>			
Менадиона натрия бисульфит (Витамин К) (таблетки противопоказаны до 3 лет, раствор для внутримышечного введения – без возрастных ограничений) <i>Протормбиновое время, уровень витамина К в крови</i>	0 – 1 год: 0,3 – 1 мг/сут Старше 1 года: 1 – 10 мг/сут При патологии печени: 10 – 15 мг/сут		<i>1 таблетка 15 мг</i>
Ретинол** (Вит. А ₁) <i>Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ Мониторинг по показаниям, после изменения дозы</i> <i>Тест при планировании беременности</i>	Начинать с низких доз. Подбирать по уровню в сыворотке крови (ежегодный контроль)		<i>1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1,5 мг) 1 драже = 3300 МЕ (1 мг) 1 капсула = 12000 МЕ (3,6 мг)</i>
	0-1 год 1-6 лет 7 лет и старше	1650 МЕ (0,5 мг) 3300 МЕ (1 мг) 5000 МЕ (1,5 мг)	
Бетакаротен (Бета-каротин)	Начать с 1 мг/кг х сут – 12 недель, далее поддерживающая доза – 10 мг/сут		<i>1 капля = 1 мг</i>

Примечания: * - терапевтические дозы витамина D указаны в таблице 20 (терапия остеопороза) Могут применяться комбинированные препараты, например, Витамин Е+Ретинол

3.3.5 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 (трубки питательные гастростомические и юнальные МІС, МІС-КЕУ с принадлежностями). 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 [2,15,53].

(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.

3.3.6 Программы ЭВМ для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов

Разработаны программы для ЭВМ, которые направлены на оптимизацию комплексной терапии муковисцидоза и применяются в ряде регионов РФ [236]. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация № 2016 660762 от 21.09.16) позволяет сократить трудозатраты врача при расчетах индивидуальной диеты и дозы заместительной ферментной терапии. Мобильная версия программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.17) помогает пациентам самостоятельно подбирать дозу ферментов на каждый прием пищи; в режиме онлайн передавать данные (в деперсонифицированном виде) о физическом развитии, рационе питания,

дозах панкреатина для консультации с лечащим врачом, обучает самоконтролю над своим заболеванием. Использование данных программ показало свою эффективность в клинической практике [190,236,237,238].

3.4 Хирургическое лечение

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [207,209,210,211].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: методикой выбора является эмболизация бронхиальных артерий, достаточная простая процедура, заключающаяся в эндоваскулярной эмболизации кровоточащего сосуда инертными материалами. Эмболизация позволяет купировать эпизоды кровохарканья или значительно отсрочить следующие в 2/3 случаев. Также может проводиться эндоскопическая клапанная бронхолокация. Резекция кровоточащего сегмента, доли или целого легкого может проводиться только в чрезвычайных случаях по витальным показаниям.

Нарастание легочных кровотечений и невозможность их контролировать эмболизацией – показание для рассмотрения пациента как кандидата на трансплантацию легких.

- Лечение пневмоторакса у пациентов с МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по пневмотораксу с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента [207,208,239].

(УУР – С; УДД – 5).

Комментарий: пневмоторакс, по данным Национального Регистра, в Российской Федерации встречается ежегодно у 2,39% взрослых пациентов с муковисцидозом, что намного чаще чем у детей, и является следствием разрыва субплевральных булл. При рецидивах его рассматривается необходимость применения плевродеза. В таком случае манипуляцией выбора является локальный химический плевродез или плеврэктомия. К таким операциям, как резекция субплевральных булл, необходимо относиться с осторожностью, учитывая возникновение дополнительного спаечного процесса, что может затруднять в дальнейшем трансплантацию легких.

- Рекомендуется эндоскопическое хирургическое лечение хронического риносинусита (ХРС) на фоне муковисцидоза при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы;

развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией легких [240,241,242,243].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарий: для детей и взрослых пациентов оптимальным методом хирургического лечения ХРС во всем мире признана расширенная эндоскопическая функциональная риносинусхирургия (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. По классификации Р. J. Wormald (Австралия, 2012), расширенная FESS включает в себя полипотомию в сочетании с полисинусотомией (максимально широким вскрытием всех пораженных полипозом пазух, расширением соустьев верхнечелюстных пазух до 7 мм и более, вскрытием клеток решетчатого лабиринта с обнажением основания черепа). Показаниями к хирургическому лечению являются: выраженное затруднение носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемое консервативными методами обострение инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитие синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; санация полости носа и ОНП перед трансплантацией легких. Изолированная оценка результатов КТ ОНП не может служить показанием к хирургическому лечению. На данный момент есть убедительные доказательства снижения степени контаминации нижних дыхательных путей после ринохирургического лечения. Тем не менее, пациенты и/или родители/законные представители должны быть информированы, что хирургическое лечение не является средством излечения от ХРС и назального полипоза и о высокой вероятности рецидивов и потребности в повторных вмешательствах.

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания к врачу-трансплантологу для оценки возможности проведения трансплантации печени [1,2,15].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: радикальный метод лечения. Первая операция в РФ проведена только в 2009 г.

Хирургическое лечение мекониевого илеуса

- Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [82,217,244].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий:

Оперативное лечение

1. *Диагностическая лапароскопия → лапаротомия (преимущественно правосторонним нижнепоперечным доступом, удобным для выведения илеостомы)*
2. *Интестинотомия на границе расширенной и суженной кишки*
3. *Опорожнение отводящего отдела кишечника*
4. *Поэтажная биопсия кишки*
5. *Выведение кишечной стомы на границе расширенной и суженной кишки (операция выбора)*
6. *Наложение межкишечного анастомоза (при достаточном опыте оперирующего хирурга и отсутствии сомнений в патологии толстой кишки, желательно с проведением интраоперационной биопсии)*

Послеоперационное ведение:

1. *По восстановлении пассажа по кишечнику энтеральная нагрузка не ранее 3 послеоперационных суток*
2. *Расширение объема кормления при адекватной толерантности объему кормления*
3. *Приоритетно грудное молоко, необходимо строгое соблюдение матерью щадящей диеты.*
4. *При подозрении на муковисцидоз назначение панкреатина** из расчета начальной дозы 600-800 ед липазы на 1 грамм жира в смеси или в грудном молоке [15,217]*
5. *При больших потерях по кишечной стоме переход на лечебные смеси с частичным или полным гидролизом белка*
6. *Уход за отводящим отделом кишечника*
7. *Верификация причин возникновения:*
 - *Морфология биоптата*
 - *Генетическое исследование*
 - *Кал на панкреатическую эластазу*
 - *Консультация специалиста по муковисцидозу.*
 - *Верификация внутриутробной инфекции*

Осложнения кишечной стомы

- *Эвагинация кишки*
- *Перистомальный дерматит*
- *Парастомальная грыжа*
- *Мальабсорбция на фоне кишечной стомы*
- *Отсутствие прибавки в весе*

Радикальный этап хирургической коррекции

1. *Плановая через 2-3 месяца после первичной операции при:*
 - *Стабилизации состояния пациента*
 - *Адекватной прибавки в весе*
 - *Смене внутрибольничной флоры на «домашнюю»*
2. *Срочная - через 2-3 недели после первичной операции:*
 - *Отсутствие возможности достичь возрастного объема кормления*
 - *Некорректируемые потери по стоме*
 - *Сохраняющаяся зависимость от инфузионной терапии*
 - *Клинически значимые очаги инфекции в отключенном отделе кишки*
 - *Осложнения кишечной стомы, создающих угрозу жизни пациента*
3. *Обязательное предоперационное обследование:*
 - *Результаты микроскопического обследования*
 - *Исследование микробиологического пейзажа*
 - *Антеградная рентгенконтрастная ирригоскопия*
 - *Получение результатов нормальной морфологии биоптата стенки кишки*

Оперативное лечение радикального этапа хирургической коррекции

Закрытие кишечной стомы с наложением межкишечного анастомоза

Примечание

- Любой вариант врожденной низкой кишечной непроходимости у новорожденного требует проведения дообследования у ребенка на муковисцидоз, а наличие внутриутробного псевдокишечного перитонита у новорожденного позволяет максимально рано заподозрить смешанную форму муковисцидоза и начать лечение уже с периода новорожденности (см. раздел «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)») [244].

- Необходимо стремиться к как можно более раннему закрытию кишечной стомы.

Трансплантация легких

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом тяжелого течения, торпидного к терапии, частыми обострениями и осложнениями к врачу-трансплантологу для решения вопроса о проведении трансплантации легких [245].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *в мировой практике трансплантация лёгких (ТЛ) является общепризнанным методом лечения пациентов в терминальной стадии заболеваний лёгких различной этиологии. Среди показаний к ТЛ у пациентов старше 18 лет муковисцидоз (МВ) занимает 3 позицию, уступая ХОБЛ и лёгочному фиброзу, и занимает первое место у пациентов детского возраста*

от 6 до 17 лет. ТЛ при тщательном отборе пациентов достоверно улучшает показатели выживаемости и качество жизни. Медиана продолжительности жизни пациентов после ТЛ по поводу МВ характеризуется наилучшими показателями при сравнении с другими заболеваниями и составляет более 11 лет.

Основанием для направления пациента с МВ в Центр трансплантации (ЦТ) является:

1. $ОФВ_1 \leq 30\%$ или прогрессивное снижение показателя $ОФВ_1$, несмотря на максимально возможную терапию
2. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 400 м
3. Развитие лёгочной гипертензии в отсутствие гипоксемической дыхательной недостаточности
4. Прогрессивное ухудшение состояния пациента, приводящее к частым госпитализациям вследствие:
 - a. Развития и нарастания дыхательной недостаточности с потребностью в проведении НВЛ
 - b. Повышения антибиотикорезистентности, ухудшения клинического восстановления при обострениях, роста частоты обострений и госпитализаций
 - c. Ухудшения нутритивного статуса, несмотря на дополнительное энтеральное питание
 - d. Рецидивирующих пневмотораксов
 - e. Лёгочных кровотечений и кровохарканий, резистентных к эмболизации бронхиальных артерий.

Целью обращения в ЦТ является установление показаний и исключение противопоказаний к трансплантации лёгких.

Показания к трансплантации лёгких:

1. Хроническая дыхательная недостаточность (гипоксемическая форма $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст.; гиперкапническая форма $PaCO_2 > 50$ мм.рт.ст.)
2. Длительная неинвазивная вентиляция лёгких
3. Лёгочная гипертензия ($СДЛА > 35$ мм.рт.ст при ЭХО-КГ, или $СДЛА > 25$ мм.рт.ст. по результатам катетеризации сердца)
4. Частые обострения заболевания, требующие стационарного лечения
5. Прогрессивное снижение показателей функции внешнего дыхания
6. 4 функциональный класс по NYHA.

Противопоказания к трансплантации лёгких делятся на абсолютные и относительные.

Вклад последних в принятие решения о постановке в лист ожидания определяется на основании локальных протоколов и собственного опыта ЦТ.

Абсолютные противопоказания к трансплантации легких при МВ:

1. Наличие в анамнезе злокачественных онкологических заболеваний со сроками ремиссии после соответствующей терапии менее 5 лет (исключение – рак кожи T1-2N0M0, после радикального лечения, с ремиссией более 2 лет)
2. Тяжелая дисфункция или заболевание других органов и/или систем при отсутствии возможности симультантной коррекции
3. Тяжелое состояние пациента, характеризующееся нарушением витальных функций организма (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и т.д.)
4. Некорректируемые нарушения гемостаза
5. Хроническая персистирующая неконтролируемая микробная инфекция, туберкулез
6. Выраженная деформация грудной клетки и позвоночника
7. ИМТ ≥ 35 кг/м²
8. Психические нарушения с потерей дееспособности, адекватного контакта, зависимости от психоактивных веществ, алкоголя и/или табака
9. Отсутствие комплаентности и надлежащей социальной поддержки

Относительные противопоказания:

1. Возраст старше 65 лет
2. Ожирение 1 степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²)
3. Прогрессирующее или тяжелое истощение (ИМТ менее 15 кг/м²)
4. Тяжелый остеопороз с наличием патологических переломов или болевого синдрома
5. Предшествующие операции на грудной клетке с резекцией легких и/или проведением плевродеза
6. Искусственная вентиляция легких и/или наличие у реципиента вспомогательного кровообращения и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации
7. Внелегочная колонизация или инфицирование высокорезистентными или высоковирулентными бактериями или грибами
8. Наличие хронического вирусного гепатита В и/или С, ВИЧ-инфекции и/или СПИДа
9. Хроническое инфицирование дыхательных путей такими микроорганизмами, как *Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium abscessus*
10. Другие заболевания или состояния без клинических признаков терминального поражения органов-мишеней.

Показания к направлению в ЦТ и постановке в лист ожидания пациента детского возраста в целом не отличаются от таковых у пациентов старше 18 лет. Однако в каждом конкретном случае взвешенное решение принимается консилиумом в составе хирургов-

трансплантологов, анестезиологов, педиатров, пульмонологов и специалистов по муковисцидозу.

3.5. Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом

Диагностику состояния репродуктивной системы мужчин с МВ см. в разделе 2. «Диагностика»

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола с муковисцидозом, имеющим азооспермию/криптозооспермию, проведение биопсии тестикул (с 18-летнего возраста). При получении сперматозоидов, пригодных для оплодотворения, возможно их использование в процедурах ЭКО/ICSI (и криоконсервация при возможности и необходимости), при отсутствии сперматозоидов – рекомендовано использование донорских гамет в программах ВРТ для сохранения возможности деторождения [74,77,90].

(УУР – С, УДД – 5).

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет с муковисцидозом без азооспермии/криптозооспермии криоконсервация сперматозоидов (по возможности ранняя) для последующего их использования в программах ЭКО/ICSI для возможности деторождения, в частности у носителей патогенного варианта 3849+10kbC>T в гене *CFTR* [72,246].

(УУР – С, УДД – 4).

3.6 Беременность при муковисцидозе

Планирование беременности у женщин с любым тяжелым экстрагенитальным заболеванием является важным фактором профилактики осложненного течения беременности и залогом успешного её завершения.

Подготовка к беременности должна проводиться по трем направлениям:

- *Генетическое консультирование с целью уточнения риска рождения ребенка с муковисцидозом.*

- *Оценка клинического и функционального состояния пациентки:*

- *весовые характеристики*
- *показатели респираторной функции*
- *инфекция дыхательных путей*

- *Социальная адаптация (помощь в понимании последствий принятого решения)*

Пациентка должна быть осведомлена о возможном взаимном влиянии муковисцидоза и беременности, риске рождения ребенка с муковисцидозом. Принимая во внимание наличие тяжелого недуга у матери, следует уточнить, кто при необходимости, будет оказывать помощь в уходе за ребенком. Существенным моментом при тяжелом течении заболевания является планирование будущего для ребенка.

Во время беременности дыхательная система женщины претерпевает значительные анатомические и функциональные изменения:

Подъем диафрагмы до 4 см

Снижение ОЕЛ, ФОЕ, ОО

Увеличение минутной вентиляции

Рост потребления кислорода

Гиперсекреция и отек слизистой дыхательных путей (преимущественно в третьем триместре).

Снижение легочных объемов в сочетании с бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$) вызывает закрытие мелких дыхательных путей (< 2 мм) во время спокойного выдоха, до достижения легочной системой точки равновесия (т.е. достижения ФОЕ). Ранний экспираторный коллапс приводит к затруднению отхождения мокроты у пациентов с муковисцидозом. В случае выраженных обструктивных нарушений высока опасность развития мукостаза, обострения инфекционного процесса, а также изменения диффузионно-перфузионных отношений и развития артериальной гипоксемии.

Энергетические затраты организма матери и плода, возросшие во время беременности, требуют дополнительного усвоения 300 ккал/сутки. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальдигестии и мальабсорбции, требует особенного внимания к вопросам питания и заместительной терапии у пациенток с муковисцидозом во время беременности.

Во время беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и ударного объема. Механическое сдавление растущим плодом нижней полой вены вызывает дополнительное увеличение преднагрузки. У пациенток, страдающих тяжелой легочной патологией, это может привести к развитию легочной гипертензии, перегрузке правых отделов сердца, развитием сердечной недостаточности [247,248].

Факторы риска жизнеугрожающих осложнений

Наиболее значимым фактором, снижающим показатели выживаемости у родивших женщин, является инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*.

Другими факторами, определяющими неблагоприятный прогноз при беременности у пациентки с муковисцидозом, являются:

Снижение $ОФВ_1$ менее 50% от должного

Низкий нутритивный статус пациентки, прибавление беременной в весе менее 4,5 кг

Легочная гипертензия

Инфицирование дыхательных путей Burkholderia cepacia

Сахарный диабет [249].

- Для определения риска рождения ребенка с муковисцидозом, рекомендовано провести генетическое исследование будущего отца ребенка, так как в случае выявления у него мутации в гене МВТР, риск рождения больного ребенка составит 50% [247].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *следует также сообщить пациентке, что даже если результат анализа по выявлению наиболее частых мутаций отрицательный, остается риск носительства вторым родителем ребенка неизвестной мутации. В этом случае необходимо дальнейшее генетическое исследование гена МВТР. Если второй родитель не является носителем мутации муковисцидоза, то ребенок будет облигатным носителем одной из мутаций матери, фенотипически здоровым.*

- Пациенток, планирующих беременность, рекомендовано вести мультидисциплинарной командой специалистов в связи с тем, что беременность для пациенток с МВ является дополнительной нагрузкой при имеющемся хроническом заболевании, кроме того, необходимо тщательно подбирать лекарственные препараты для терапии МВ с учетом их эффективности для женщины и безопасности для плода [247].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *наряду с наблюдением и лечением у врача-пульмонолога самое пристальное внимание следует уделить оценке нутритивного статуса. Обязательна консультация врача-диетолога. При необходимости назначается лечебное питание.*

Оптимизации состояния здоровья (подавление хронической инфекции, улучшение функции внешнего дыхания, компенсация сахарного диабета, адекватное питание и нормализация процессов пищеварения) повышает шансы на скорое наступление беременности и является профилактикой обострения болезни, что позволяет снизить медикаментозную нагрузку в первом триместре, в период органогенеза.

Лечение муковисцидоза во время беременности

- Рекомендовано адекватное (в полном объеме) лечение муковисцидоза у пациенток с МВ и беременностью, что является основным методом профилактики осложненного течения беременности и лечения фетоплацентарной недостаточности [247].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *особенности физиологической адаптации к беременности, увеличивающие нагрузку на системы дыхания, кровообращения, требующие увеличения энергетических*

затрат организма матери, определяют необходимость значительного расширения программы лечения этой группы пациенток [247].

Необходимо максимально увеличить калораж суточного рациона беременных, используя высококалорийные пищевые добавки, продолжать заместительную ферментную терапию и при необходимости антацидную терапию. В связи с высокой степенью проникновения блокаторов H_2 -рецепторов через плацентарный барьер, рекомендовано заменить их ингибиторами протонной помпы.

- Рекомендовано при необходимости назначения лекарственной терапии беременным пациенткам с МВ осуществлять выбор ЛС в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода с целью предупреждения фетотоксических эффектов [247,250].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Классификация лекарственного ущерба для плода:

Категория А Риск мало вероятен

Категория В В испытаниях на животных препарат безвреден; клинические испытания не проводились

Категория С В испытаниях на животных доказан потенциальный риск для плода; клинические испытания не проводились

Категория D Доказан потенциальный риск для плода; клинический эффект препарата превышает потенциальный риск для плода;

Категория X Риск для плода доказан и превышает лечебное действие препарата.

Из перечисленных групп только препараты группы X полностью исключаются во время беременности.

Для лечения хронического инфицирования дыхательных путей золотистым стафилококком и неферментирующей Грам-отрицательной палочкой (преимущественно синегнойная инфекция) во время беременности, необходимо активно продолжать таблетированную, внутривенную и ингаляционную антибактериальную терапию.

*К антибиотикам категории В относятся все препараты из группы пенициллинов и цефалоспоринов, а также меропенем**, азитромицин**, эритромицин, азтреонам (противопоказания: гиперчувствительность)*

*К антибиотикам категории С относятся все препараты из группы фторхинолонов, сульфаниламидов, а также имипенем/циластин**, кларитромицин**, гентамицин**, ванкомицин**, линезолид** (противопоказания: гиперчувствительность).*

К антибиотикам категории D относятся все препараты из группы тетрациклинов, аминогликозидов, кроме гентамицина**, а также сульфаниламиды в поздние сроки беременности.

Ингаляционная форма терапии приобретает особенное значение во время беременности, так как позволяет доставлять препараты в бронхиальное дерево, в меньшей степени повышая пороговую концентрацию в крови.

Женщины, инфицированные неферментирующей Грам-отрицательной флорой, нуждаются в проведении нескольких курсов внутривенной антибактериальной терапии за время беременности с учетом возможного риска для плода. Чаще всего применяются цефтазидим**, цефепим**, меропенем** (противопоказания: гиперчувствительность) [247,250].

Кинезитерапия пациенток с муковисцидозом во время беременности

- При беременности пациенткам с МВ рекомендовано максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии для сохранения дренажных функций бронхиального дерева [247,250].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: ежедневные занятия кинезитерапией следует продолжать и во время беременности. Дыхательные упражнения не должны вызывать утомления или одышки, порядок их выполнения следует приспосабливать к индивидуальным особенностям пациентки. Необходимо обеспечить возможность выполнения дыхательных упражнений при различных положениях тела (сидя или лежа). Этим требованиям соответствуют такие техники кинезитерапии, как цикл активного дыхания и аутогенный дренаж. Терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих вибрации бронхиальной стенки и/или положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.); позволяет увеличить дренажный эффект выполняемых дыхательных упражнений.

Ежедневные физические упражнения также улучшают дренаж бронхиального дерева, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения ФОЕ и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. В качестве динамических упражнений можно рекомендовать плавание, гимнастику. В комплекс гимнастики необходимо включить упражнения по укреплению мышц тазового дна [251].

Роды

- Беременным с МВ рекомендовано плановое родоразрешение (программированные роды) вследствие наличия тяжелого экстрагенитального заболевания, обуславливающего риск развития осложнений и возникновения необходимости экстренного оказания акушерских пособий [247,250,252].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: роды следует вести через естественные родовые пути с мониторингом за состоянием роженицы, сердцебиением плода и характером родовой деятельности. При тяжелом течении болезни необходимо ограничить длительные и сильные потуги. С этой целью рекомендована эпизио- или перинеотомия.

Проведение кесарева сечения у пациенток с муковисцидозом связано с высоким риском инфекционных осложнений, нарушения бронхиального дренажа и усиления бронхиальной обструкции. Ограничение физической активности в раннем послеоперационном периоде и болевые ощущения, провоцируемые кашлем, затрудняют отхождение мокроты. Терапевтическими показаниями для проведения кесарева сечения являются наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательная недостаточность со снижением сатурации ниже 92%, показатели функции внешнего дыхания менее 50% от должных величин. Акушерские показания для абдоминального родоразрешения: декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, острая гипоксия плода, упорная слабость родовой деятельности.

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения - эпидуральная анестезия.

Послеродовый период

- После рождения ребенка рекомендовано не снижать интенсивность проводимой терапии, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил [247,250].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: нарушение режима сна, питания, постоянная занятость заставляют пациенток пренебрегать регулярной кинезитерапией, пропускать курсы антибактериального лечения, что приводит к снижению веса, ухудшению респираторной функции.

К лактации и грудному вскармливанию у родильниц с муковисцидозом следует подходить индивидуально. Большинству таких родильниц лактация не противопоказана. Однако при тяжелом течении заболевания и развитии акушерских осложнений, потребовавших досрочного родоразрешения, возникают показания к выключению лактации.

Обсуждая с пациенткой с муковисцидозом ее желание стать матерью, необходимо уточнить, в какой степени члены семьи готовы помочь в уходе за ребенком, так как заботы о новорожденном потребуют больших физических сил.

3.7 Паллиативная помощь

Паллиативная помощь пациентам с муковисцидозом оказывается на основании соответствующих нормативных документов (см. Приложение А3).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с муковисцидозом, планирующим деторождение, консультация врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена *CFTR*. В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-М) на МВ [2,74,90,246].

(УУР – С, УДД – 5).

Профилактика Псевдо-Барттер синдрома

- Рекомендованы следующие меры для профилактики Псевдо-Барттер синдрома:
 - Своевременная диагностика муковисцидоза;
 - Информирование родителей о симптомах ПБС;
 - Контроль уровня электролитов крови особенно у детей раннего возраста;
 - Профилактическое назначение натрия из расчета 1-2 ммоль/кг/сут в виде поваренной соли (1/5-1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl), солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Вакцинация

*Известно, что дети с муковисцидозом являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительства таких микроорганизмов, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*,*

мукоидных и немучоидных форм *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

- Рекомендовано проведение вакцинации согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии [253,254,255,256].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: противопоказания: индивидуальная непереносимость.

- Пациенты с хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин [255].

- Терапия кортикостероидами для системного применения приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон** ≥ 2 мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка весом >10 кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки по выздоровлении, живые вакцины вводят не ранее, чем через 1 месяц от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 недели) любые дозы; курсами длительностью до 2 недель низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона**) дозы; длительно поддерживающие дозы (например, 5-10 мг преднизолона** через день); в качестве заместительной терапии низкие (физиологические) дозы; местно: на кожу, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава [255].

- Пациентам, которым планируется проведение трансплантации органов (печень, легкие), следует провести вакцинацию до проведения операции, в связи с дальнейшим применением цитостатической терапии по общепринятым при трансплантации органов рекомендациям [253,255,257].

- Рекомендована вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции с целью предотвращения инфекций, вызванных *S.pneumoniae*[253,255,257,258,259,260,261,262,263]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: для вакцинации детей до 2 лет используется Пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ – 13). Схема зависит от возраста начала иммунизации. Вакцинация проводится согласно инструкции к препарату.

У детей старше 2 лет, возможно применение Пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ – 23) однократно, с повторным введением через 3-5 лет.

Вакцинация взрослых проводится при отсутствии иммунизации против пневмококковой инфекции ПКВ – 13, затем через 12 месяцев вводится ППВ – 23 с ревакцинацией через 4-5 лет. При уже имеющейся прежней вакцинации против пневмококковой инфекции вводится ППВ – 23, однократно, с ревакцинацией через 4-5 лет [260].

- Рекомендована вакцинация против гриппа с целью предотвращения сезонного гриппа и, соответственно, обострения хронического воспалительного процесса в легких и ОНП у пациентов с МВ [257,262,264,265,266].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Вакцинация против гриппа всех возрастных групп проводится 3 и 4 валентными инактивированными вакцинами 1 раз в год, осенью, до начала эпидемии гриппа. Детям дошкольного возраста, которые первый раз начали вакцинироваться против гриппа, необходимо введение двух доз по 0,25 мл с интервалом 4 недели.

При этом в настоящее время недостаточно рандомизированных исследований, доказывающих эффективность вакцинации против гриппа, что связано с небольшим количеством проведенных исследований и низким их качеством. Есть необходимость в проведении исследований более высокого качества [266].

- Рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* с целью предотвращения инфекций, вызванных *H. influenzae* [257,263,267,268,269].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: проводится моновакцинами или в составе комбинированных вакцин. Принимая во внимание важное клиническое значение инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа *b*, вакцинация пациентов с МВ должна быть начата в максимально ранние сроки, предусмотренные национальным календарем прививок (с трехмесячного возраста), трехкратно с интервалом в 1,5 месяца; ревакцинация проводится через 12 месяцев после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев после второй дозы. После года вакцинируют однократно.

- Рекомендована вакцинация против ветряной оспы с целью предотвращения данного заболевания и его осложнений [253,270].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация детей осуществляется с 12-ти месяцев жизни согласно инструкции по применению препарата. Также показано проведение экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых в течение первых 72- 96 часов после контакта с заболевшим ветряной оспой.

Особое значение инфекция *Varicella zoster* имеет у пациентов после проведения трансплантации и получающих препараты группы кортикостероиды для системного применения, кроме того, описаны повреждения легких на фоне заболевания ветряной оспой в популяции взрослых людей.

- Рекомендована вакцинация против менингококковой инфекции с целью предотвращения менингитов и его осложнений [271].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: допускается проведение полисахаридными и конъюгированными вакцинами у всех возрастных групп, зарегистрированными на территории РФ. Следует иметь в виду, что применение полисахаридных вакцин у детей до 2 лет может быть неэффективным. При наличии прежней вакцинации детей полисахаридной вакциной следует провести ревакцинацию конъюгированной вакциной через 12 месяцев. Вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована вакцинация против гепатита А и гепатита В с целью предотвращения данных заболеваний, учитывая наличие поражений печени в рамках основной патологии [253].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована вакцинация против ротавирусной инфекции [272].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована пассивная иммунизация против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС) с целью предупреждения тяжелых форм острых бронхоолитов у детей с МВ [272,273].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: рекомендовано применение препарата Паливизумаб** — гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС – вируса, 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4–5 введений за эпидемический сезон). Однако для окончательного

решения об однозначной целесообразности данного вмешательства необходимо проведение дальнейших исследований [274].

Профилактика аспергиллеза

- Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицирования *Aspergillus* spp., в связи с тем, что данный патоген распространен повсеместно, постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений, а полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно. Цель вмешательства – предупреждение АБЛА и ХАЛ [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью. Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов с МВ в другое помещение. Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.

В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр. В связи с тем, что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта пациентов с МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

Пациентам с МВ следует избегать мест с большой концентрацией спор грибов в окружающей среде – парки, сады, леса, места скопления разлагающихся органических веществ (компостные массы, гниющая древесина, трава), зернохранилища, строительные площадки, помещения с текущим ремонтом, не следует работать в таких сферах, как садоводство, земледелие, строительство, пребывать в специализированных помещениях (конюшни, курятники и т. д.).

Пациенты с МВ не должны использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты, так как в процессе контакта возможна инспирация спор микромицетов, обсеменение кожи и одежды пациента.

При нарушении правил эксплуатации *Aspergillus* spp. могут поражать системы вентиляции, поэтому следует своевременно обслуживать и осуществлять замену фильтров кондиционеров.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При оказании медицинской помощи пациентам с муковисцидозом необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем (Приложение Г7).

Ведение пациентов с МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах (кабинетах или отделениях муковисцидоза). Следует использовать стационарозамещающие технологии.

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 в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям (Приложение Г10) в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное 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. cepacia* complex, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллеза), 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, инфекционное 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.

Правила профилактики перекрестной инфекции при муковисцидозе

[2,252]

1.

1.

Организация оказания помощи пациентам. Профилактика инфекции.

Общие меры профилактики

- Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) пациента с МВ.
- Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями.
- Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с пациентами с МВ:
 - использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа, пульсоксиметра и т.д.
 - использование одноразовых пеленок для осмотра.
 - использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения

мер контактной изоляции (*B. cepacia complex*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), и во время кинезитерапии.

– использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии.

- Контакты между пациентами с МВ должны быть сведены к минимуму.
- Гигиена рук медицинских работников:
 1. Мытье и дезинфекция рук проводится:
 - после снятия перчаток.
 - до и после контакта с пациентом.
 - после контакта со:
 - слизистыми пациента.
 - мокротой пациента.
 - предметами, загрязненными мокротой пациента.
 - дыхательным оборудованием, которым пользовался пациент.
- Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре.
- Медицинские работники, непосредственно контактирующие с пациентами, не должны использовать накладные ногти.
- Использование перчаток необходимо при: контакте с пациентами, требующими изоляции, контакте с мокротой или кровью пациента
- Использование одноразовых пеленок, халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой пациента (при дренаже, аспирации, осмотре пациента с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью.
- Гигиена рук пациентов:
 - обработка спиртовыми антисептиками (в нескольких клинических исследованиях показано, что обработка спиртовыми антисептиками удаляет бактерии с рук эффективнее, чем мытье рук с антисептическим мылом). Если есть видимое загрязнение, то используют мыло и антисептик.
 - после пульсоксиметрии.
 - после контакта с медицинским оборудованием.
 - после проведения кинезитерапии.

–после посещения санузла.

–после приема врачом.

- Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой пациента, должны утилизироваться согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» как отходы класса Б.

Дезинфекция в амбулаторных условиях

Оборудование:

- Спирометры – внутренние механизмы аппарата не стерилизуются, не дезинфицируются. Обработка турбины или датчика производится в соответствии с инструкцией изготовителя, обязательно использование одноразовых антибактериальных фильтров, предпочтительны одноразовые загубники или стерилизация многоразовых. У пациентов, подлежащих мерам контактной изоляции, спирометрия должна проводиться на отдельном аппарате. Категория А
- Пульсоксиметры – обработка рук спиртовым антисептиком после использования.
- Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами.
- Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования.
- Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента).
- Обработка фонендоскопа после каждого осмотра пациента.

Выявление источника, путей и факторов передачи.

Врачам-бактериологам и врачам-эпидемиологам:

- при первичном выявлении у пациента с МВ *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного клона *P. aeruginosa* и *MRSA*, а также при выявлении нового генотипа необходимо проводить эпидемиологическое расследование с целью выявления источника инфекции, факторов передачи, а также контактировавших пациентов с МВ.
- при выявлении источников и факторов инфекции требуется провести дополнительные действия, например, изоляцию госпитализированного пациента с МВ, т.е. источника инфекции,

внеплановую профилактическую дезинфекцию больницы, а также микробиологическое обследование контактировавших пациентов.

- для выявления источника инфекции и факторов передачи необходимо собрать эпидемиологический анамнез и провести внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов. При этом исходить из предположения, что штаммы *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*, выделенные от источника инфекции, с объектов внешней среды, являющихся факторами передачи, и от обследуемого пациента с МВ, должны быть идентичными по фенотипическим и генотипическим свойствам.

- бактерии *Bcc* и *Achromobacter spp.* типировать молекулярно-генетическими методами, так как типирование по фенотипическим свойствам имеет низкую дискриминационную способность. Для оперативного анализа и выявления источника использовать быстрые методы, основанные на ПЦР или другие методы типирования.

- генетическое типирование на данном этапе могут выполнять лаборатории стационаров, использующие в своей практике метод ПЦР.

- при невозможности внутривидового типирования в лаборатории стационара для генотипирования направлять изоляты бактерий в специализированные лаборатории, имеющие оборудование для молекулярного типирования.

- в специализированную лабораторию следует направлять:

- все изоляты (*Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентные *P. aeruginosa* и *MRSA*), впервые выделенные от каждого пациента;

- по крайней мере, по одному изоляту *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентного *P. aeruginosa* и *MRSA* в год от каждого пациента;

- любой изолят, подозрительный на возможную связь со вспышкой или трансмиссией между пациентами;

- грамотрицательные колистинрезистентные микроорганизмы, которые не были идентифицированы окончательно после рутинного анализа или при сомнительных результатах.

- доставка изолятов должна осуществляться максимально быстро с соблюдением мер биологической безопасности, применяемых при упаковке и транспортировке штаммов микроорганизмов согласно санитарным правилам СП 1.2.036095. Штаммы должны сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, о предполагаемых источниках и факторах риска колонизации данным микроорганизмом.

- на основании данных типирования рекомендуется осуществлять слежение за

динамикой распространения среди пациентов МВ клонов, имеющих эпидемическое значение, а также оценить циркуляцию международных эпидемических клонов.

Мониторинг антибиотикочувствительности.

Кроме подтверждение принадлежности штаммов к *Bcc* и *Achromobacter spp.* с помощью MALDI- TOF или молекулярно-генетическим методом и внутривидового типирования в референс-лаборатории должно проводиться также определение антибиотикочувствительности и мониторинг антибиотикорезистентности (таблица 5), молекулярно-генетический мониторинг за популяцией возбудителя - секвенирование возбудителей, исследование микроэволюционных процессов, слежение за изменчивостью возбудителей, а также необходимо создание и ведение баз данных возбудителей.

В таблице 27 приведены антимикробные препараты, резистентность к которым основных возбудителей хронической инфекции легких у пациентов с МВ является клинически и эпидемиологически значимой и подлежит мониторингу.

Таблица 27. Антимикробные препараты, резистентность к которым подлежит мониторингу.

Микро-организм	<i>S.aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Bcc</i>	<i>Achromobacter spp.</i>	<i>S.maltophilia</i>
АМП	β-лактамы Фторхинолоны Рифампицин Макролиды Линезолид** Ванкомицин**	Цефалоспорины (расширенного спектра ¹) Карбапенемы Фторхинолоны Аминогликозиды Колистин	Цефалоспорины (расширенного спектра ¹) Карбапенемы Фениколы Ко-тримоксазол	Цефалоспорины (расширенного спектра ¹) Карбапенемы Фениколы Ко-тримоксазол Колистин	Цефалоспорины (расширенного спектра ¹) Фторхинолоны Карбапенемы Фениколы Ко-тримоксазол

1- цефотаксим**, цефтриаксон**, цефоперазон, цефоперазон+[Сульбактам]**, цефтазидим**, цефдиторен, цефиксим, цефтибутен, цефепим**, цефпиром и др.

Молекулярно-генетический мониторинг позволит выявить возникновение новых эпидемических клонов; возникновение новых клонов с высокой вирулентностью в результате горизонтального переноса генов или межвидовой рекомбинации; новых антибиотикорезистентных клонов, изменения антигенных свойств. Это поможет сделать эпидемическое прогнозирование и обосновать своевременное вмешательство в ход эпидемического процесса.

На основе полученных данных проводится эпидемиологическая диагностика с определением типа эпидемического процесса по ведущему пути передачи и эпидемическое

прогнозирование. Данные эпидемиологического мониторинга могут быть использованы в качестве основы при разработке научно обоснованных эффективных мер по борьбе с распространением *Bcc*, *Achromobacter spp.*, мультирезистентных *P. aeruginosa* и *MRSA*, микобактерий и грибов среди пациентов с МВ и в популяции в целом. При этом, в случае с МВ, как и при других хронических инфекциях, результаты проводимых мероприятий будут заметны через многие годы.

Организация амбулаторной и стационарной помощи

- Прием пациентов с МВ не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие пациенты с МВ. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней", Приказом МЗиСР РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» ([http:// legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/](http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/)) и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society.
- Пациенты должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта. Пациенты не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Во время пребывания в стационаре пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом. Пациент с микробиологическим высевом из мокроты бактерий *Burkholderia ceracia 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 МО).
- Пациенты с муковисцидозом не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Пациенты с муковисцидозом должны обеспечиваться одноразовыми лицевыми 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. После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек.
- Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами.
- Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен

быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов.

2.

3.

•

Правила ожидания приема врача в поликлинике

- Все пациенты с муковисцидозом, ожидая начала приема, обязаны находиться в лицевой маске.
- Гигиена рук (обработка дезинфицирующим раствором из бесконтактных диспенсеров в зоне ожидания, использование антибактериальных гелей или спиртовых салфеток для индивидуального использования).
- Сплевание мокроты должно осуществляться пациентом в бумажный платок или салфетку, можно баночку (одноразовый стакан) с крышкой. Категорически запрещается эвакуация мокроты в раковину, душевую кабину или унитаз.
- Пациенты в зоне ожидания должны находиться друг от друга на расстоянии не менее 2 метров.
- Не рекомендуется использовать предметы, которые нельзя обработать после посещения Центра муковисцидоза (мягкие игрушки и пр.).
- Не рекомендуется принимать пищу, находясь в общей зоне ожидания приема.
- В центре муковисцидоза правила поведения пациентов должны быть размещены на доске объявлений, на сайте организации (www.mukoviscidoz.org) и доступны для ознакомления.

Правила нахождения пациентов с МВ в стационаре.

- Перед госпитализацией пациенты с муковисцидозом сдают микробиологический анализ мокроты (не позднее чем за 1 месяц). Пациенты размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.
- 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.

- Пациенты с муковисцидозом, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом или с другими пациентами, не страдающими муковисцидозом и с низким риском инфицирования.
- Боксы для пациентов со стафилококковой и синегнойной инфекцией желательно размещать при планировании отделения в противоположных концах коридора или на разных этажах.
- Все пациенты с муковисцидозом после трансплантации должны находиться в одноместной палате.
- 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.).
- Посещение диагностических процедур пациентов муковисцидозом должно планироваться согласно микрофлоре дыхательного тракта.
- Дезинфекция помещений, оборудования и т.д. проводится согласно Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58) Пациенты, инфицированные *Bcc*, *MRSA*, НТМБ или устойчивыми к ванкомицину** энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом.
- Пациенты с МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате.
- Пациентов обучают кашлять в бумажный платок, в салфетку или одноразовый стакан с крышкой, которые затем утилизируют.
- Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые

контейнеры, открывающиеся без касания рук.

- В стационарных условиях пациенты с МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома.
- Обрабатывать руки перед выходом из палаты.
- Избегать контактов с другими пациентами с МВ.
- В общих помещениях держаться от других пациентов на расстоянии не менее 2 метров.
- Использовать лицевую маску.
- Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть осведомлены о правилах изоляции пациентов с МВ.
- Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку/пациенту при госпитализации и размещены на сайте медицинской организации.

Инженерный путь решения инфекционного контроля при планировке отделения, вентиляции.

Планирование отделения проводится согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58 "Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" с изменениями и дополнениями от: 4 марта, 10 июня 2016 г.

План бокса для пациентов со стафилококковой и синегнойной инфекцией: вход из коридора отделения, при возможности - тамбур на входе с раковиной; санитарный узел с раковиной и желателно душем; палата.

План бокса для пациентов с *B. cereus* complex и *Achromobacter spp*: для медицинского персонала рекомендуется планировать вход из коридора отделения в шлюз на входе из отделения, тамбур при наличии нескольких палат с раковиной; санитарный узел в каждой палате с раковиной; палата(ы), для пациентов и родственников вход с улицы.

Правила и методы обработки и смены ингаляторов, небулайзеров и дыхательных тренажеров (при индивидуальном использовании и в стационаре)

! Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск инфицирования.

Небулайзер и использованные принадлежности должны быть тщательно очищены после каждого применения. Дезинфекция должна проводиться не реже одного раза в день.

Подготовка к очистке

- Отсоедините трубку от небулайзера;
- Разберите небулайзер на составные части;
- При использовании мундштука с клапаном осторожно вытащить синий клапан выдоха из гнезда в наконечнике. Клапан должен оставаться присоединенным к мундштуку;

Уход за соединительной трубкой

- Подключить соединительную трубку к компрессору;
- Включить компрессор;
- Оставить компрессор в работающем состоянии до тех пор, пока конденсат, образовавшийся в трубке, не будет удален воздухом, проходящим через трубку;

- при загрязнении и изменении цвета пластмассы трубку-воздуховод следует заменить.

Очистка

- Поместить все детали небулайзера в теплую водопроводную воду с небольшим количеством жидкости для мытья посуды не менее чем на 5 мин;
- Тщательно промыть все детали в проточной воде;
- Для удаления лишней воды встряхнуть детали;

Дезинфекция

После очистки проводится дезинфекция составных частей небулайзера и использованных принадлежностей (кроме соединительных трубок). Эффективная дезинфекция возможна только если небулайзер был тщательно очищен.

При использовании маски с резиновыми лентами: резиновые ленты могут подвергаться только очистке (стирке), так как при действии высоких температур, используемых при дезинфекции, они могут быть повреждены.

Дезинфекция кипячением

- Поместить все детали в кипящую воду не менее чем на 5 минут. Используется чистая кастрюля и свежая вода с пониженным содержанием кальция.

Пластик может расплавиться, если он вступит в контакт с горячим дном кастрюли.

Поэтому следует убедиться, что в кастрюле достаточно воды.

Дезинфекция с помощью стандартного термического дезинфектора для детских бутылочек (не для микроволновой печи)

Для эффективной дезинфекции используется дезинфектор с рабочим циклом не менее 6 минут. Во время дезинфекции, чтобы определить продолжительность процедуры дезинфекции и количество воды, необходимое для этого, необходимо следовать инструкции по эксплуатации дезинфектора, который используется.

Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск инфицирования. Дезинфекция не завершена, если была прекращена до автоматического выключения дезинфектора, или минимальное время дезинфекции, указанное в инструкции по эксплуатации дезинфектора не истекло. Дезинфектор должен содержаться в чистоте, и его работоспособность следует регулярно контролировать.

Дезинфекция с помощью микроволнового дезинфектора

Микроволновые дезинфекторы обеспечивают эффективную дезинфекцию компонентов изделия в стандартной коммерческой микроволновой печи.

Составные части небулайзеров, содержащие металлические компоненты не являются устойчивыми к воздействию микроволн, и, следовательно, они не должны дезинфицироваться в микроволновой печи.

Поместить компоненты изделия в дезинфектор, оставив достаточное пространство между ними, чтобы пар мог надежно проникнуть ко всем поверхностям.

Условия дезинфекции в микроволновой печи:

Мощность в ваттах	Время дезинфекции	Время охлаждения
850–950	4 мин.	2 мин.
600–850	6 мин.	2 мин.

Информация о количестве воды, необходимой для процесса дезинфекции, включена в инструкции по эксплуатации дезинфектора и микроволновой печи.

Компоненты изделия не должны подвергаться воздействию микроволнового излучения, если они не находятся в микроволновом дезинфекторе. Если компоненты изделия подвергаются нагреву в микроволновой печи без защиты дезинфектора, отдельные детали могут быть повреждены.

Нельзя для дезинфекции использовать функцию гриля, так как это тоже может привести к повреждению обрабатываемых частей небулайзера.

Дезинфекция не считается завершённой должным образом, если не соблюдено указанное минимальное время дезинфекции, а также требуемая выходная мощность микроволновой печи.

Дезинфектор также должен быть чистым. Регулярно проверяйте работоспособность микроволнового дезинфектора. Для дезинфекции используется только вода, никогда не используются химические вещества.

Химическая очистка с дезинфекцией

Очистка и дезинфекция могут быть проведены в рамках одного цикла при помощи химических веществ. С этой целью используется средство дезинфицирующее «Бомикс плюс» («Bomix plus»). Для обеспечения безопасности при обращении с химическими веществами следуйте инструкции по эксплуатации дезинфицирующего средства, в частности прилагаемой инструкции по технике безопасности.

Приготовьте 2% раствор средства дезинфицирующего «Бомикс плюс» («Bomix plus») путем смешивания 10 мл концентрата с 500 мл водопроводной воды.

- Поместить все детали в приготовленный раствор и оставьте их там на 5 мин.

Если значительно превысить период применения, то пластмассовые детали могут иметь запах дезинфицирующего средства.

- Тщательно вымыть все детали в проточной (свежевскипяченной или дистиллированной) воде (остатки дезинфицирующего средства могут вызывать аллергические реакции или раздражение слизистой оболочки).

-Утилизировать использованный раствор (разбавленный раствор можно вылить в канализацию).

Визуальный контроль

Требуется осмотреть все компоненты изделия после каждой чистки и дезинфекции. Замените неисправные, деформированные или сильно обесцвеченные части.

Влажная среда может способствовать росту бактерий. Поэтому следует удалить все части устройства из кастрюли или дезинфектора после окончания дезинфекции. Необходимо высушить все детали. Риск инфицирования снижается, когда детали полностью высушены.

Сушка и хранение

- Поместить все детали на сухую, чистую и впитывающую поверхность для просушки.
- Завернуть небулайзер в чистую салфетку без ворса (например, в чистое кухонное полотенце) и держите его в сухом, защищенном от пыли месте.

Не следует оставлять небулайзер для хранения в ванной комнате.

Стерилизация в условиях стационара

При нахождении пациента в стационаре небулайзер и принадлежности могут подвергаться автоклавированию каждые 3-4 дня. Метод стерилизации может быть применен

для изделий, которые прошли очистку и дезинфекцию.

Подготовка и процедура автоклавирования

Упакуйте все отдельные детали в систему со стерильным барьером согласно DIN EN 11607 (например, в бумажно-пленочную упаковку).

Максимальная температура и время стерилизации: 121 °С, по меньшей мере, в течение 20 мин. или 132 °С / 134 °С, по меньшей мере в течение 3 мин.

Хранение

Стерильный небулайзер может храниться в бумажном пакете до 3 суток, в биксе – до 7 суток.

Не следует подвергать стерилизации взрослую и детскую мягкие маски без стабилизатора маски, так как это может привести к потере формы под воздействием высоких температур.

Содержание и очистка компрессора

- Очистку разрешается проводить только в том случае, если устройство выключено и сетевая вилка вынута из розетки.
- Существует опасность повреждения устройства из-за проникновения жидкостей.
- Запрещается распылять жидкость на компрессор или сетевой кабель.
- Для очистки наружной поверхности компрессора следует использовать чистую влажную (смоченную дезинфекционным средством) салфетку.

Замена фильтра

При стандартных условиях эксплуатации фильтр компрессора требуется заменять через каждые 200 часов работы, но не реже одного раза в год.

Следует регулярно проверять фильтр (после каждой 10-й процедуры). Если он загрязнен (имеет серый или коричневый оттенок) или засорен, его необходимо заменить. Если фильтр стал влажным, его также требуется заменить новым.

Очищать фильтр и использовать его повторно запрещается!

Хранить компрессор и принадлежности следует в сухом месте, защищенном от продолжительного действия прямых солнечных лучей. Не рекомендуется хранить компрессор на балконе, в автомобиле, в запыленных и влажных помещениях.

Сроки использования небулайзера и компрессора.

- Быстро изнашиваемые комплектующие, такие как небулайзер, мундштук или маска, трубка-воздуховод и фильтр к компрессору подлежат регулярной замене, не реже одного раза в

год, а в случае сильного загрязнения, деформации или поломки - немедленно.

- При колонизации антибиотикорезистентной микробной флорой смену небулайзера рекомендуется производить после каждого курса ингаляционной антибактериальной терапии или 1 раз в 2-3 мес. В остальных случаях не реже 2 раз в год.
- Компрессор должен быть ежегодно протестирован специалистами технической поддержки.
- Ожидаемый средний срок службы компрессора ингаляционной системы определяется согласно эксплуатационной документации.

Дыхательные тренажеры используются и обрабатываются аналогично. Дыхательные тренажеры без возможности их дезинфекции не должны использоваться более 1 месяца.

Организация обучения и досуга пациентов с муковисцидозом

ДДУ, школы, и другие образовательные учреждения

- В одной школе могут учиться несколько пациентов МВ, но они не должны обучаться в одном классе. Категория А
- Пациенты МВ не должны находиться в одном помещении (столовая, физкультурный зал) одновременно. Категория В
- Если они находятся в одном помещении, должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. Категория В
- Учителя и медицинские работники должны быть информированы о правилах поведения детей в школе.

Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ

Организация школ для пациентов, совместного отдыха и мероприятий, проведение праздников для пациентов с МВ недопустимы! Школы проводятся для родителей, родственников и их попечителей. Для пациентов возможны школы в системе он-лайн, в виде вебинаров. Пациенты с МВ должны избегать прямого контакта. Необходимо разрабатывать образовательные программы по МВ, не требующие прямого контакта между пациентами: видеозаписи, видеоконференции, образовательные порталы в Интернете [110; 23].

Строительство, ремонт, садоводческие работы

Пациенты с МВ должны избегать мест, где проводятся строительство, ремонт и

садоводческие работы, чтобы избежать контакта со спорами *Aspergillus spp.* Пациентам с МВ не следует работать на приусадебных участках с использованием компоста и пр.

Организация санаторно-курортного лечения

Организация спортивных лагерей, летних школ, совместного отдыха для пациентов с МВ недопустима!

При организации санаторно-курортного лечения требования предъявляются аналогично, как при госпитализации (см. Организация амбулаторной и стационарной помощи). При организации санаторно-курортного лечения в один заезд должны быть направлены пациенты с однотипной микрофлорой. Следует размещать пациентов на отдельных этажах или в разных корпусах, не допускать их контакта при выполнении диагностических и лечебных процедур, в столовой и игровых комнатах.

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 28

Критерии оценки качества медико-санитарной помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (коды по МКБ - 10: E84)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале не реже 1 раза в 12 месяцев (у первичных пациентов при установлении диагноза и у пациентов с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы (с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала))	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога или врача-педиатра, прошедшего обучение на тематическом цикле по муковисцидозу), для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии и при наличии белково-энергетической недостаточности	Да/Нет

3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита и если не был выполнен в предшествующий год	Да/Нет
4	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фарингеальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспирате) не реже 1 раза в 3 месяца	Да/Нет
5	Выполнено определение функции внешнего дыхания пациенту старше 5 лет (если не было выполнено в предшествующие 3 месяца)	Да/Нет
6	Проведена антибактериальная терапия не менее, чем двумя препаратами внутривенно (при тяжелом обострении со стороны дыхательного тракта)	Да/Нет
7	Проводится ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина в виде минимикросфер с кислотоустойчивой оболочкой (при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале менее 200 мкг в г кала при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Таблица 29.

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидоз) (коды по МКБ - 10: E84)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес) (у первичных пациентов при установлении диагноза и у пациентов с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы (с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала))	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога или врача-педиатра, прошедшего обучение на тематическом цикле по муковисцидозу), для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии и при наличии белково-энергетической недостаточности	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита и если не был выполнен в предшествующий год	Да/Нет
4	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фарингеальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспирате) (если не было выполнено в предшествующие 3 месяца, либо при наличии дополнительных показаний)	Да/Нет
5	Выполнено определение функции внешнего дыхания пациенту старше 5 лет	Да/Нет
6	Проведена антибактериальная терапия не менее, чем двумя препаратами внутривенно (при тяжелом обострении со стороны дыхательного тракта)	Да/Нет
7	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина в виде минимикросфер с кислотоустойчивой оболочкой при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале (менее 200 мкг в г кала) при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет

Список литературы

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
2. 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
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 68 с. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf 4
4. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
5. Liu J.C. et al. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* 12 (2013) 187–193
6. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 2012; 7:e36077.
7. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. *Current Fungal Infection Reports* •2014
8. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.
9. Pinet M, Carrere J., Cimon B., et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Medical Mycology* June 2009, 47 (Special Issue), 387–397
10. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68
11. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270–277
12. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetzis 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.
13. 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.
14. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 37: 760—764
15. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H,

PlantB, SchwarzenbergSJ, SmythAR, TaccettiG, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *JCystFibros.* 2018 Mar;17(2):153-17

16. Кондратьева Е.И., Шерман В. Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Черняк А. В., Капранов Н. И., Никонова В.С., Шабалова Л.А. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61:6; 77-81 DOI 10.21508/1027-4065-2016-6-77-81

17. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic Fibrosis– related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:443-448

18. Ciucă IM, Pop L, Tămaş L, et al. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. *RomJMorpholEmbryol.* 2014;55:91-95

19. Klotter V, Gunchick C, Siemers E, et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PloSone.* 2017;12:e0178784

20. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *JPediatrEndocrinolMetab.* 2017;34-51.doi: 10.1002/ppul.21127

21. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001;Aug 56(8):649–55

22. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93. № 4. С. 38-43

23. 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.

24. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 54-61.

25. Симанова Т. В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: автореф.... канд. мед.наук. М., 2009-28с.

26. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: автореф. дис... канд. мед.наук. М., 2012

27. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: автореф. дис. ...канд. мед.наук. М., 2005

28. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: автореф. дис....канд. мед.наук. Тула, 2009

29. ArisR.M., MerkelP.A., BachrachL.K., etal. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2005; 90(3): 1888-1896

30. Ашерова И.К., 2006, Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом Педиатрия. 2008.-N 5.-С.36-41
31. 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.
32. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003; 37 Suppl 3:S225–64
33. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Chest 1999 116: 639–646
34. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. 2000 Sep;16(3):464-71
35. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. Et al. ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report (year 2017) version 1.2019. Available at www.ecfs.eu/ecfs-patient-registry
36. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Ramsey BW, et al. Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. Contemp Clin Trials. 2013;34:232-238.
37. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. Eur J Radiol. 2007;61:11-17
38. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. Clin Radiol. 2002;57:365-370, Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. Arch Rev Clin Med 2018; Vol 5 (No 4) Published by: Mashhad University of Medical Sciences (<http://rcm.mums.ac.ir>) 149 Kianifar HR et al. Dis Child. 1995;72:281-284
39. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. J Cyst Fibros. 2008;7:215-221
40. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005;42 Suppl(1):S100-7. Epub 2004 Dec 24
41. Brunt, M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. / M.E. Brunt // Hepatology. – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 241-246
42. Moran A, Brunzell C, Cohen RC. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768
43. Gordon C M, Leonard M B, Zemel B S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health; 2014; vol. 17, № 2, 219-224
44. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001402
45. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Куцев С.И. Влияние неонатального скрининга на течение

муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона. Медицинский Совет. 2017;(18):124-128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>

46. Шерман В.Д., Капранов 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.

47. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Feb;49(2):106-17

48. Hug M.J., Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis *J Cyst Fibros* 2004 ; 3 (Suppl. 2) : 157-158.

49. 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

50. Sosnay P.R., White T.B, Farrell P.M., Ren C.L., Derichs N., Howenstine M.S., Nick J.A., De Boeck K. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr* 2017;181S:S52-7). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068>

51. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>, <http://seqdb.med-gen.ru>, <https://cftr2.org>

52. S. Richards, N. Aziz, S. Bale, D. Bick, S. Das, J. Gastier-Foster, W. W. Grody, M. Hegde, E. Lyon, E. Spector, K. Voelkerding, H.L. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Genetics in medicine. Volume 17. | Number 5. 2015. P.405-424. doi:10.1038/gim.2015.30., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>

53. 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

54. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

55. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Williams J, Ramsey BW. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis *J Cyst Fibros*. 2007 Apr;6(2):117-23

56. D'Souza HA, Baron EJ. BBL CHROMagar Staph aureus is superior to mannitol salt for detection of *Staphylococcus aureus* in complex mixed infections. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 806-808

57. Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K, et al. Improved cultural detection of *Burkholderia cepacia* from sputum in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2001;54:803-5

58. UK Standards for Microbiology Investigations Identification of *Pseudomonas* species and other Non Glucose Fermenters *Bacteriology – Identification*. ID 17. Issue no: 3. Issue date: 13.04.15. Page: 2-41

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf

59. Manual of clinical microbiology — 11th edition / editors in chief, James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller; volume editors, Karen C. Carroll [and 4 others]. – 2015 p.774

60. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение А3) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза, Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с
61. Patterson TF Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29
62. A.J. Ullmann et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
63. Chabann MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013; 27: 387-95
64. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008; 73: 1365-9
65. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. The 8 th edition https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (8.7 Pseudo-Bartter's syndrome <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/8.pdf>)
66. Stuart B. Mushlin, MD, Harry L. Greene, II MD Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach, 3 edition Elsevier Health Sciences, 2009;768p. https://books.google.ru/books?id=kDBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
67. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, HolmesWalker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2014;19:185–92. <https://doi.org/10.1111/resp.12227>
68. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>
69. Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:799–811. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.119064679>, 80
70. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. Et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):0000–0000 jcem.endojournals.org
71. Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В, Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Штаут М.И., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Адян Т.А., Каширская Н.Ю., Поляков А.В., Черных В.Б. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т.19. №2. С.41-49. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39

72. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Штаут М.И., Адян Т.А., Поляков А.В., Черных В.Б. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом // Генетика. 2019 б. Т.55. №12. С1481–6. doi: 10.1134/S0016675819120105. (SCOPUS, WoS)
73. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия. 2017. Т.18. №4. С.69–76. doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76
74. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2018. Male infertility - Limited update 2018. 46 pp. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>
75. Leifke E., Friemert M., Heilmann M., Puvogel N., Smaczny C., vonzur Muhlen A., Brabant G. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol 2003; 148:551–557. doi: 10.1530/eje.0.1480551
76. Blackman S. M., Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. Pediatric Clinics of North America 2016; 63(4): 699–708. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.009
77. Yoon J.C., Casella J.L., Litvin M., Dobs A.S. Male reproductive health in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019 Oct; 18 Suppl 2: S105-S110. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.007
78. Magdalena Kołodziej, Michael J. de Veer, Marian Cholewa, Gary F. Egan, and Bruce R. Thompson Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. Respir Res. 2017; 18: 96 Published online 2017 May 17. doi: 10.1186/s12931-017-0578-x
79. Leutz-Shmidt P, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Biederer J, Kauczor HU, Puderbach MU, Mall MA, Wielputz MO, Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. Radiologe. 2019 Dec.59 (Suppl 1): 10-20
80. Carter J M, Johnson BT, Patel A, Palacios E, Rodriguez KH. Lund-Mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? The Ochsner Journal. 2014; 14: 184-7
81. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. J Bras Pneumol 2015; 41(1): 65-76
82. Детская хирургия. Национальное руководство. под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. - ГЭОТАР - Медиа. - 2009. - стр. 328-331
83. De Backer AI, De Schepper AM, Deprettere A, Van Reempts P, Vaneerdeweg W. Radiographic manifestations of intestinal obstruction in the newborn. JBR-BTR. 1999 Aug;82(4):159-66
84. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros 2011;10(2):S16–23
85. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. CysticFibrosisTrust: Bromley; 2007.
86. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации, 2-е издание, дополненное. Москва, 2015 г
87. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W1, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkinson T; British

Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults *Thorax*. 2015 Jun;70 Suppl 1:i1-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865

88. Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and , on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 1; 199(3): e5–e23

89. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, Roeb E, Sadler MD, Friedrich-Rust M, Karlas T, Kitson MT, deBruyn JCC. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 May;2(2):71-80

90. Jungwirth A., Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048

91. Franco LP, Moreira Camargos PA, Maria Gonçalves Becker HM, Eustáquio Santos RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis Guimarães Braz *J Otorhinolaryngol*.2009; 75(6):806-13

92. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белавина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции и собственный опыт 2018;26(4):17-25

93. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):371-383

94. Mohamad R. Chaaban, M.D., Alexandra Kejner, M.D., Steven M. Rowe, M.D., and Bradford A. Woodworth, M.D. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review.*Am J Rhinol Allergy*. 2013 Sep-Oct; 27(5): 387–39538-42

95. Hug MJ, Derichs N, Bronsveld I, Clancy JP. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. *Methods Mol Biol*. 2011;741:87-107. DOI: 10.1007/978-1-61779-117-8_7

96. Dominique D, Zommer-van Ommen, Eyleen de Poel, Evelin Krusselbrink, Hugo Oppelar, Annelote M Vonk, Hettie M Janssens, Cornelis K vander Ent, Marne C Hagemeijer, Jeffrey M Beekman Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Chanel Activity. 2018 May;17(3):316-324

97. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediat. Surg*. 2012; 47: 72—81

98. Luciana M.N. Martins a, Paulo A.M. Camargos, Helena M.G. Becker, Celso G. Becker, Roberto E.S. Guimaraes. Hearing loss in cystic fibrosis//*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2010 – 74: 469–473; 3.

99. Care of children with cystic fibrosis. ENT complications. Royal Brompton and Harefield, 2017. <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/>;

100. Kathryn L Kreicher , Michael J Bauschard , Clarice S Clemmens, Concetta Maria Riva, Ted A Meyer 5 Audiometric Assessment of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis *J Cyst Fibros* 2018 May;17(3):383-390
101. Хирургические болезни недоношенных детей. Национальное руководство: под ред. Козлова Ю. АК., Новожилова В.А., Разумовский А.Ю.: ГЭОТАР- Медиа.- 2019.- стр. 329-393
102. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 6;9:CD001127
103. 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.
104. Wark P, McDonald VM Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Sep 27;9:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
105. Nevitt Sj, Thornton J, Murray Cs, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 9;2:CD008649
106. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол** (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*, том 29, №4, 2019, стр.436-442
107. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmüller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Jun;31(6):431-5
108. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1992 May;13(1):34-7
109. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;12:CD012102
110. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003428
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA0, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Nov;54 Suppl 3:S27-S45

116. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. in: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2009, Consensus document on antibiotic treatment for cystic fibrosis. Published: May 2009
117. Solis, A., Brown, D., Hughes, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Ped Pulmonology*. 2003; 36: 189–95
118. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, Chin MJ, Marshall BC Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jun;50(6):552-9. doi: 10.1002/ppul.23132. Epub 2015 Jan 5
119. Mark T Jennings, Michael P Boyle, David Weaver, Karen A Callahan, and Elliott C Dasenbrook Eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 223. doi: 10.1186/1745-6215-15-223
120. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 25;18(1):20. doi: 10.1186/s12890-018-0588-6
121. Maiz, L., Canton, R., Mir, N. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Ped Pulmonology*. 1998; 26: 287–9
122. Weathers, L., Riggs, D., Santeiro, M. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [letter]. *Ped Infect Dis J*. 1990; 9
123. Jennings MJ, Boyle MP, Bucur C, Konstan MW, Dasenbrook EC. Pharmacokinetics and safety of inhaled vancomycin in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:320
124. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 1985; 1: 238–43
125. De Groot R, Hack BD, Weber A, et al. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1990; 47: 73–8
126. De Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet*. 1987; 13: 228–53
127. Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, et al. Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest*. 1987; 92: 844–8
128. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, et al. Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med*. 1987; 82: 142–5
129. Государственный Реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
130. Mitchell JP. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):1054-5
131. 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.

132. L. Loader, O. Sewell, S. Gammie Survey of home infusion care in England. *Am. J. Health Syst. Pharm*; 2000;57(8):763-766
133. Poole S. M. Intravenous push medications in the home / S. M. Poole, A. Nowobilstfi-Vasilios, F. Free // *J. Intraven. Nurs.* – 1999. – Vol. 22, № 4. – P. 209-215
134. Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. «Пульмонология» 2001г., № 3, стр. 27-31
135. Блистинова З.А. Клиническое значение стационарозамещающих технологий при лечении реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом. Автореферат дисс. ...канд.мед.наук 2002 – 26с.
136. Boyle MP.Persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication protocol (PMEP). *Clinicaltrials.Gov*. NLM identifier: NCT01594827. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2012[accessed 2014 Jan 20]. Available from: <http://clinicaltrials.Gov/ct2/show/nct01594827>
137. James F. Chmiel, Timothy R. Aksamit, Sanjay H. Chotirmall, Elliott C. Dasenbrook, J. Stuart Elborn, John J. LiPuma, Sarath C. Ranganathan, Valerie J. Waters, and Felix A. Ratjen Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Sep; 11(7): 1120–1129,
138. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012 Dec;11(6):461-79
139. 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.*
140. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54
141. 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
142. 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)
143. Regan KH, Bhatt J.Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 18;4:CD009876
144. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 13;6:CD013079
145. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep;7(5):409-11
146. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1206–12

147. 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
148. Grimwood K, Kidd TJ, Tweed M. Successful treatment of cepacia syndrome. *J Cyst Fibros*. 2009;8 (4): 291-293. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.002
149. Красовский С.А., Бутюгина И.Н., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Грачева О.Ю. Совместное внутривенное применение двух бета-лактамовых антибиотиков в составе комплексной антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов: 89.
150. Abbott IJ, Peleg AY. Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioid Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):99-110
151. Colin E. Swenson and Ruxana T. Sadikot Achromobacter Respiratory Infections *Annals ATS* Volume 12 Number 2| February 2015 P252-258
152. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, Chiron R, Marchandin H. Impact of High Diversity of Achromobacter Populations within Cystic Fibrosis Sputum Samples on Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2016 Dec 28;55(1):206-215
153. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, Høiby N, Jensen-Fangel S, Olesen HV, Skov M, Lemming LE, Pressler T, Johansen HK, Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of Achromobacter in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Dec;12(6):638-43
154. B. D. Edwards, J. Greysen-Wong, R. Somayaji, B. Waddell, F. J. Whelan, D. G. Storey, H. R. Rabin, M. G. Surette, and M. D. Parkins, Betty A. Forbes Prevalence and Outcomes of Achromobacter Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study *J Clin Microbiol*. 2017 Jul; 55(7): 2074–2085
155. CLSI. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Aerobic Actinomycetes: Approved Standards, Second Edition. M24-2, Vol. 26, No.23, 2007. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA
156. Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, Michael R Loebinger, Heather Milburn, Mark Nightingale, Peter Ormerod, Delane Shingadia, David Smith, Nuala Whitehead, Robert Wilson, R Andres Floto British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) *Thorax* Nov 2017, 72 (Suppl 2) ii1-ii64; DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
157. R.A. Floto, K.N. Olivier, L. Saiman, C.L. Daley, J-L. Herrmann, J.A. Nick, P. G. Noone, D.Bilton, P.Corris, R.L. Gibson, S.E. Hempstead, K.Koetz, K.A. Sabadosa, I.Sermet-Gaudelus, A.R.Smyth, J. van Ingen, R. J. Wallace, K. L. Winthrop, B. C. Marshall, C.S. Haworth. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis December 2015 *Thorax* 71(Suppl 1):i1-i22 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360
158. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32с. Редактор перевода Н.Ю.Каширская. ISBN 978-5-9906416-6-2

159. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с.
160. Bange FC, Böttger EC. Improved decontamination method for recovering mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 и 21:546–8
161. Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:917–25
162. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1559–63
163. Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3828–36
164. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 и 175:367–416
165. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004;38:1538–44
166. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 и 174:928–34
167. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008 и 63:627–34
168. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;594–8., 21
169. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:983–9
170. Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus—negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–2
171. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria.I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–34
172. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014 ;11:36–44
173. Schwiesow JN, Iseman MD, Peloquin CA. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections. *Pharmacotherapy* 2008;28:1076–80

174. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007;23:545–52
175. Field SK, Cowie RL. *Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. Chest* 2003;124:1482–6
176. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Сусллова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатъева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Клишко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии* – 2018, Т 10, № 2
177. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr.* 2010;2010:376287. doi: 10.1155/2010/376287
178. Hayes D, Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1145–8
179. Elphick HE, Southern KW Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 8; 11: CD002204
180. https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/otvet-farmakologov.pdf
181. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/fibrosing-colonopathy>: Thomas F.Burks, Глава10.08.3.2.3 Pancreatic enzyme preparations
182. Somaraju, U.R. and Solis-Moya, A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD008227
183. 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
184. 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
185. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S70-S78
186. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview / *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15(1):S3
187. Calvo-Lerma J, Martinez-Jimenez CP, Lázaro Ramos J-P, et al. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an mHealth tool (MyCyFAPP). *BMJ Open* 2017;7:e014931. doi:10.1136/bmjopen-2016-014931
188. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros.* 2017 Jul;16(4):510-518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
189. J. Calvo-Lerma, V. Fornés-Ferrer, A. Heredia, A. Andrés J. In Vitro Digestion of Lipids in Real Foods: Influence of Lipid Organization Within the Food Matrix and Interactions with Nonlipid Components / *J Food Sci.* 2018 Oct;83(10):2629-2637

190. Кондратьева Е. И., Орлов А. В., Максимычева Т. Ю., Никитина М. И., Пашкевич А. А. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // Педиатрия. 2018. № 97 (6). С. 116–124
191. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П. Анализ разных подходов к назначению ферментов при хронической панкреатической недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2017». 2017. № 1. С. 84
192. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ // Тезисы. 24-й конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2017. С. 84
193. Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ / Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область). С. 40–42
194. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первый опыт расчета дозы панкреатина на фактическое содержание жира в пище с использованием программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии». // Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область). С. 42–44
195. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34:292-295. doi: 10.2337/dc10-1604
196. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):174-8. doi: 10.1016/j.jcf.2008.12.001
197. van der Feen, C., van der Doef, H.P., van der Ent, C.K., and Houwen, R.H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016; 15: 834–838 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>
198. Cheng K, Ashby D, Smyth RL, Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)
199. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9:CD000222
200. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>
201. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>

202. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 14;(3):CD002010
203. Ward LM., Konjil VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int.*, 2016 Jul;27(7):2147-2179. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9
204. R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia G Scadding Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006394
205. W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists *Rhinol Suppl*. 2012 Mar (23): 17298
206. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 22;(6):CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4
207. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2019 Jan;155(1):202-214. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.025. Epub 2018 Aug 2
208. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Jul;17(4):220-5. doi: 10.1097/MCP.0b013e328345e1f8
209. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):624-641. doi: 10.1148/rg.2018170122
210. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A., Rosenblatt, R.L., Quittell, L., Marshall, B.C. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 298–306
211. Flume, P.A., Yankaskas, J.R., Ebeling, M., Hulsey, T., and Clark, L.L. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128: 729–738 <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
212. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):540-77
213. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Consensus conference. *Chest*. 1999 Aug;116(2):521-34. DOI: 10.1378/chest.116.2.521
214. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, Faro A, Albright J, Benden C, Blair S, Dellon EP, Gochenour D, Michelson P, Moshiree B, Neuringer I, Riedy C, Schindler T, Singer LG, Young D, Vignola L, Zukosky J, Simon RH. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020 Feb 27. pii: S1569-1993(20)30064-3. doi:0.1016/j.jcf.2020.02.015. [Epub ahead of print]
215. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediat. Surg*. 2012; 47: 72—81
216. Shinohara T., Tsuda M., Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediat. Int.* 2007; 49: 641—4
217. Parikh NS, Ahlawat R. Meconium Ileus. [Updated 2020 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/>

218. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2
219. Abigail L. Schauble, PharmD, Elizabeth K. Bisaccia, PharmD, Grace Lee, MD, and Samya Z. Nasr, MD N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 Sep-Oct; 24(5): 390–397
220. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 3;8:CD012798
221. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 4;7:CD001915
222. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, Black P, Brown P, Cairns A, Davis SD, Graff GR, Kerby GS, Orenstein D, Buckingham R, Ramsey BW; OPTIMIZE Study Group Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov 1;198(9):1177-1187
223. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, Somayaji R, Heltshe SL. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):430-437
224. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD002203
225. Alexander L Pukhalsky, Galina V Shmarina, Nikolai I Kapranov, Svetlana N Kokarovtseva, Daria Pukhalskaya, and Natalia J Kashirskaja Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm.* 2004 Apr; 13(2): 111–117
226. 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.
227. 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.
228. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 9;9:CD001505
229. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet.* 2006; 368: 1745-7.].
230. 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.].
231. Roslavtseva E, Simonova O, Lokhmatov M, Gordeeva I Lactase activity in small intestinal biopsies in children with CF (continued) *J Cystic Fibrosis* 2018 Vol 17 Suppl 3 (June 2018) P. 108
232. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>)

233. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. – С. 70-71
234. 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.
235. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Шубина Ю.Ф., Будзинский Р.М. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*, 2020, № 2, с 56-60
236. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Портнов Н. М., Ильенкова Н. А., Пырьева Е. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» // *Вопросы детской диетологии*. 2016. Т. 14, № 6. С. 5–12
237. Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2018. Т. 13, № 5. С. 24–32
238. Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н., Одинаева Н. Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации *Сибирское медицинское обозрение*. 2019. № 4. С. 67–73
239. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, Gartner S, Garzón G, Girón R, de Gracia J, Lago J, Lama R, Martínez MT, Moreno A, Oliveira C, Pérez Frías J, Solé A, Salcedo A. [Cystic fibrosis: consensus on the treatment of pneumothorax and massive hemoptysis and on the indications for lung transplantation]. [Article in Spanish] *Arch Bronconeumol*. 2000 Jul-Aug;36(7):411-6. DOI: 10.1016/s0300-2896(15)30141-1
240. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients/ D.L. Hamilos // In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chané, eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – С. 48–66 doi: 10.1183/2312508X.10009616
241. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 566-72
242. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007; 117: 475-9
243. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(10):814-22
244. Boczar M, Sawicka E, Zybert K., Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med*. 2015 Jan-Mar;19(1):32-40
245. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. / R. Yusen, L. Edwards, A. Dipchand [et al.]. - Текст :

электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Vol. 35. – № 11. – P. 1170-1184.

246. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Штаут М.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Черных В.Б. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // Альманах клинической медицины. 2019а. Т.47. №1. С.26-37. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-001

247. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32. Epub 2007 Nov 19

248. Pastro LDM, Lemos M, Fernandes FLA et al. Longitudinal study of lung function in pregnant women: Influence of parity and smoking. Clinics (Sao Paulo). 2017 Oct; 72(10):595-599

249. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. Chest. 2000 Jul;118(1):85-9

250. Cheng EY, Goss CH, McKone EF. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. J Cyst Fibros. 2006 May; 5(2):85-91

251. Odegaard I, Strayedersen B, Hallberg K, et al. Prevalence and outcome of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81(8):693–7

252. 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>

253. Malfroot A., Adam G., Ciofu O., Döring G. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients //Journal of Cystic Fibrosis. – 2005; 4(2):77-87

254. Методические указания 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», части 9.6.5. Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких. – Москва, 2002, – 44 с.

255. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание) Выпуск XVII. Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова В.В.. М.: ООО Видокс, 2016: 745-768

256. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2015. 2(25): 1-19

257. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под редакцией М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, 2-е изд. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.

258. Ежлова Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации / Е.Б. Ежлова и др. // Вакцинация. – 2011; 2:36-47

259. Pneumococcal// GreenBook. – 2013; 25 (5): 295 – 314

260. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R., Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR* – 2015; 64 (34): 944 – 947
261. Burgess L., Southern K. W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 5;(8):CD008865
262. Костинов М.П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей / Под редакцией М.П. Костинова. – М.: Арт студия «Созвездие», 2013. – 112 с,
263. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2004;6 (19):24–27
264. Ong E. L. Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis // *BMJ: British Medical Journal.* – 1991;303 (7):6557-6802
265. Gross P. A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years // *Vaccine.* – 1996; 14(13):1280-1284
266. Poonam Dharmaraj, Rosalind L Smyth Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 6;2014(3):CD001753
267. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации 3.3.1.0001 – 10//, М.: - 2010, с. 10
268. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper, weekly epidemiological record // *WHO* – 2013, 39 (88): 413 – 428
269. Cerquetti M., Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae* // *Human vaccines & immunotherapeutics.* – 2016. – С. 1-5
270. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги Международного совещания Экспертного Совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E) // *Вопросы современной педиатрии*, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12, // *Вопросы современной педиатрии*, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12
271. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей (изд. 2-е, дополненное). Методические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, Н.И. Брико, М.П. Костинов, И.С. Королёва, Г.В. Белошицкий // М.: –Педиатр. – 2019. – 36 с.
272. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции / клинические рекомендации // А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, В.В. Кудрявцев, А.В. Горелов, А.Т. Подколзин, М.П. Костинов. – М.: 2017. – 24 с.
273. Баранов А. А. и др. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // М. – 2016. – 16 С.
274. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2017 Jun;37(6):755-769

275. Bedossa, P., Poynard, T., and The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24: 289–293
276. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2008;2: 40–9
277. C. Lemaître, S. Dominique, E. Billoud, M. Eliezer, H. Montialoux, M. Quillard, G. Riachi, E. Koning, H. Morisse-Pradier, G. Savoye, C. Savoye-Collet, and O. Gorja Relevance of 3D Cholangiography and Transient Elastography to Assess Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease? *Can Respir J.* 2016; 2016: 4592702
278. Christine K. Lee, Paul D. Mitchell, Roshan Raza, Sarah Harney, Shanna M. Wiggins, and Maureen M. Jonas Validation of Transient Elastography Cut-points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children’s Hospital Experience *J Pediatr.* 2018 Jul; 198: 84–89.e2
279. Habib A., Bond W. M., Neuman D. M. Long-term management of cirrhosis: appropriate supportive care is both critical and difficult // *Postgrad. Med.* — 2001. — Vol. 109, № 3. — P. 101—113
280. Клинические рекомендации. Остеопороз. под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с
281. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

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. - чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Авдеев С. Н. — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России

Полевиченко Е.В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России

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» Минобрнауки 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 «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, член рабочих групп экспертов по неонатальному скринингу и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Шерман В.Д. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки 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» Минобрнауки России

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

Гембицкая Т.Е. - д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России.

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

Черменский А.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России

Степаненко Т. А. - к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением №2, Санкт-Петербургское ГБУЗ ‘’ Городская многопрофильная больница № 2’’

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

Горина 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.

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

Ильenkova 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

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

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

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

Шагинян И. А. – профессор, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Аветисян Л. Р. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Шумкова Г.Л. - научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

Крылова Н.А. - научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА 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

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

Климко Н.Н. – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Борзова Ю. В. – к.м.н., заведующая микологической клиникой, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

Васильева Н. В. – д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Зав. кафедрой медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Богомолова Т. С. – к.б.н., заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Сперанская А. А. - д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

Баранова И.А. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Фурман Е.Г. - член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е. А. Вагнера

Шадрина В.В. - доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е. А. Вагнера (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Щапов Н. Ф., заведующий отделением хирургии новорожденных Неонатологического стационара ГБУЗ МО "Московский областной центра охраны материнства и детства", врач-детский хирург, кандидат медицинских наук.

Петрова Н.В. - д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Пашков И. В. – к.м.н., зав 3 хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова»

Цирульникова О. М. – д.м.н., профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова

Поляков Д. П. – к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА, России, доцент кафедры оториноларингологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Свистушкин В.М. – профессор, д.м.н., директор клиники Клиники Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России, врач высшей категории

Синьков Э.В. – к.м.н., доцент кафедры Болезней уха, горла и носа, врач высшей категории. Кафедра Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Черных В.Б. – д.м.н., г.н.с., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

Репина С.А. – врач-генетик, консультативное отделение ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

Благовидов Д.А. – к.м.н., врач педиатр, аллерголог/иммунолог, младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова; ассистент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Костинов М.П. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Кондратенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Лямин А.В. - к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Поликарпова С.В. – к.м.н., заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «ГКБ№15 им.О.М.Филатова ДЗМ»

Поляков А.В. - чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, главный научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, советник.

Адян Т.А. - к.м.н., старший научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, врач-лабораторный генетики лаб. молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ МГНЦ, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, доцент кафедры общей и медицинской генетики МБФ РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Гольдштейн Д.В. - д.б.н., профессор, заведующий Лабораторией генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Бухарова Т.Б. - к.б.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; директор Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Ефремова А.С. - к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

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-оториноларингологи
- Врачи – сурдологи - оториноларингологи
- Врачи по лечебной физкультуре (или врачи по медицинской реабилитации, или врачи–физиотерапевты, или специалисты с высшим (немедицинским) образованием (инструкторы–методисты по лечебной физкультуре, или специалисты со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры по массажу, медицинские сестры по физиотерапии)).
- Врачи функциональной диагностики
- Врачи – акушеры-гинекологи
- Врачи – урологи
- Врачи урологи-андрологи детские
- Врачи – кардиологи
- Врачи кардиологи детские
- 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

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

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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)

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.

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.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

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»

- 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

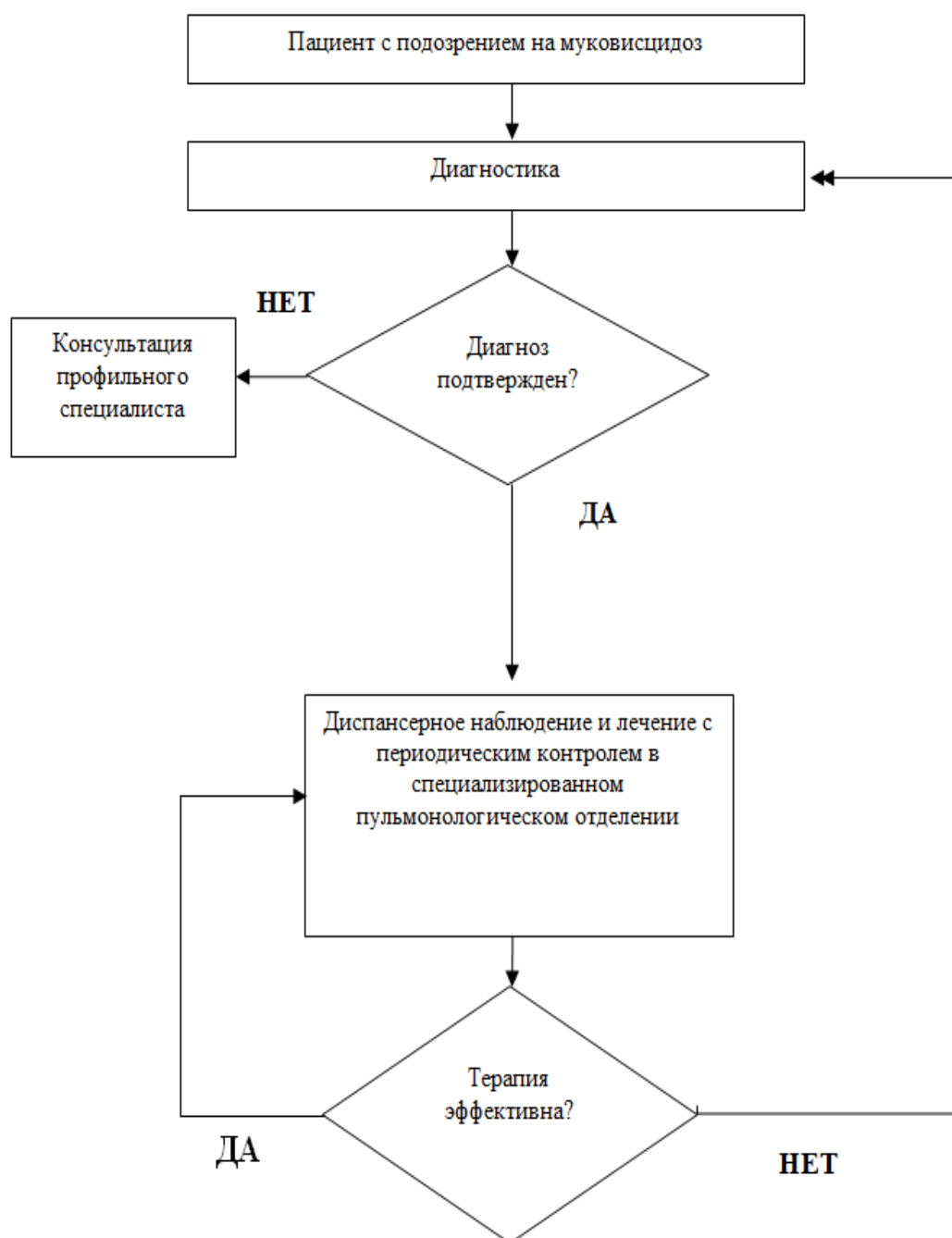
Примеры диагнозов:

–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 – E84.8) [генотип: 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, Achromobacter ruhlandii (первичный высев). Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Антральный гастрит. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброэластометрии печени). Нарушение толерантности к глюкозе.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

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, врача по лечебной физкультуре) 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.

Общественные места

При посещении мест массового скопления людей пациентам с муковисцидозом необходимо соблюдать стандартные меры профилактики инфекций, прежде всего включающие в себя:

- Гигиену рук.

Обрабатывать руки антибактериальным гелем или спиртовыми салфетками перед принятием пищи, после посещения туалета, после контакта с животными или игры на детской площадке

(работе на огороде и т.д)

- Ношение лицевой маски.

Особенно в таких высокорисковых по вирусной нагрузке местах, как метро, аэропорт, вокзал, на детских праздниках, культурно-массовых мероприятиях в закрытых помещениях. При организации мероприятий на воздухе ношение лицевой маски не обязательно.

- После возвращения из мест массового скопления людей вымыть руки, умыться, промыть назальным душем нос, сменить одежду.

Пациенты МВ в одной семье

- Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование).
- Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга.
- Пациенты с МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здороваться за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друга на расстоянии 2 м.

Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования.

5.10. Профилактика водного пути инфицирования

- Вода из-под крана. Может содержать атипичные микобактерии, синегнойную палочку, грибы. Вода, очищенная с помощью фильтров, не пропускающих частицы $> 0,2$ мкм, безопасна, но тем не менее использовать ее как питьевую можно только после кипячения. Для разведения ингаляционных растворов использовать стерильную воду. Стерильная вода может со временем контаминироваться, как быстро это происходит, неизвестно.
- Аспираторы, небулайзеры (возможна передача инфекции от оборудования пациенту). Для аэрозольной терапии используются только стерильные растворы, применять их следует с соблюдением асептики. После каждого использования необходимо проводить дезобработку и стерилизацию оборудования.
- Душевые кабины в бассейне, аквапарки, бассейны малого объема (в том числе детские бассейны при отелях), бани/сауны могут стать источником инфекции.
- Водоемы со стоячей или загрязненной водой, родники (небольшие озера и водохранилища, особенно с большим количеством диких птиц и др.) могут стать источником инфекции.

Профилактика водного пути инфицирования

- Полоскать рот и употреблять в пищу только кипяченую или бутилированную воду.
- Использовать для ингаляционной терапии только стерильные растворы.
- Смывать воду в унитазе только при закрытой крышке.
- Обрабатывать небулайзер после каждого использования.
- Менять фильтры и небулайзер 1 раз в 6 месяцев и при проведении эрадикационной терапии инфекций.
- Дезинфицировать назальный душ после каждого использования.
- У детей раннего возраста для анализа микробной флоры проводить глубокий мазок из зева или получать мокроту, используя индивидуальный аспиратор.
- Не мыться в душевой кабине до и после посещения бассейна.
- Избегать купания в мелких бассейнах, аквапарках, загрязненных водоемах.
- Не употреблять воду из источников и родников.

5.11. Пищевой путь инфицирования. Профилактика пищевого пути инфицирования

Пищевой путь инфицирования

1. Недостаточно промытые овощи/фрукты/ягоды
2. Некачественная термическая обработка продуктов
3. Использование в пищу несвежих овощей/фруктов/ягод
4. Грибы *Aspergillus* spp. могут содержаться в кукурузе, орехах, семенах и зерне

Профилактика пищевого пути инфицирования

- Использовать для обработки овощей, ягод и фруктов специальные дезинфицирующие средства.
- Адекватная термическая обработка мясных и морепродуктов.
- Не использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты.

5.12. Воздушно – капельный и контактный пути заражения. Профилактика

Воздушно –капельный и контактный пути заражения.

1. Воздушно-капельный путь передачи инфекции — это заражение через воздух, в который попадают и распространяются на расстояние около 2 м при разговоре, кашле и чихании пациентов мельчайшие брызги и капли слюны и носовой слизи, содержащие возбудителей болезней — капельная инфекция (основные возбудители хронического микробно – воспалительного процесса дыхательного тракта (*Bcc*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), а также грипп, ангина, дифтерия, коклюш, корь, скарлатина, туберкулез). При высыхании этих брызг и капель возбудители болезни долго сохраняются в пыли— пылевая инфекция. Заражение происходит при вдыхании возбудителей болезней.

2. Контактные путь через поверхности, также может быть причиной инфицирования.

3. *Aspergillus spp.* обитают в почве и на растительных остатках. В связи с этим они постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений. Поскольку *Aspergillus spp.* распространены повсеместно, полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно, тем не менее следует стремиться максимально снизить риск инфицирования.

4. Респираторные вирусы являются важными патогенами для пациентов с МВ. Вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус и риновирусы, имеют относительно короткие периоды инкубации (менее 1 недели), а передача происходит в основном посредством прямого контакта с инфицированными людьми или косвенного контакта, касаясь инфицированных предметов. Капельная передача инфекционных респираторных секретов происходит с вирусом гриппа и аденовирусами. Дети с МВ не более восприимчивы к инфекциям вирусных респираторных путей, чем их здоровые сверстники. Однако респираторные вирусные заболевания могут у них протекать тяжелее и способствовать развитию бактериальной инфекции.

Профилактика .

- Не подходить к другим пациентам с МВ ближе, чем на 2 м.
- Использовать лицевые маски.
- Использовать лицевую маску во время повышенной заболеваемости и посещения общественных учреждений, а также при посещении лечебных учреждений.
- Обрабатывать поверхности после пациентов.
- Обработка рук.
- Пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных

плесенью.

- Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п.
- В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов МВ в другое помещение.
- Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.
- В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр.
- В связи с тем, что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта пациентов с МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах

Источник: [275 (в модификации 276, 277,278)].

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени фиброза печени

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Значения эластичности печени при различных стадиях фиброза (транзиентная фиброэластометрия) (Эластометрия печени)

Стадия фиброза	Значения эластичности (кПа)
F0 (отсутствие фиброза)	< 5,8
F1 (легкий фиброз)	5,8-7,2
F2 (умеренный фиброз)	7,2-9,5
F3 (выраженный фиброз)	9,5-12,5
F4 (цирроз)	≥ 12,5

Приложение Г2. Классификация аспергиллеза

Выделяют пять стадий *Аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА)**:

- острая стадия,
- ремиссия,
- обострение,
- ГКС-зависимая
- фиброз.

*у пациентов с муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии выделить не удастся [8,32].

- *Хронический аспергиллез легких (ХАЛ)*

Хронический аспергиллез легких – сборное понятие, которое включает**:

- нодулярный аспергиллез,
- одиночная аспергиллома,
- хронический кавернозный аспергиллез,
- хронический фиброзирующий аспергиллез,
- подострый инвазивный аспергиллез/

** у пациентов с муковисцидозом ХАЛ протекает преимущественно как нодулярный аспергиллез, одиночная аспергиллома или хронический кавернозный аспергиллез [10,11].

- Аспергиллезный трахеобронхит

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза

Чайлд-Пью (the Child–Pugh score)

Источник: [40], валидация шкалы в РФ не проводилась.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени компенсации цирроза печени

Оценочный инструмент: шкала

Содержание:

Баллы	1	2	3
Признаки			
Энцефалопатия	Нет	минимальные проявления	кома
Асцит	Отсутствует	контролируется	рефрактерный
Билирубин (ммоль/л)	<34	34-35	>51
Альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
Протромбиновое время ¹ (сек.)	<4	4-6	>6

¹ – Значения протромбинового времени 4-6 сек. соответствует приблизительно 50% и 40% от нормы соответственно

Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам.

Ключ:

Сумма баллов 5—6 соответствует классу А, при сумме 7-9 — класс В, а при общей сумме в 10 -15 баллов выставляется класс С.

Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов класса А составляет 15—20 лет, послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве - 10 %.

Класс В является показанием для рассмотрения вопроса о пересадке печени; при этом послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве достигает 30 %.

У больных класса С ожидаемая продолжительность жизни достигает 1-3 года, а послеоперационная летальность при полостном вмешательстве - 82 %.

На основании критериев Чайлда - Пью предложено оценивать необходимость в трансплантации печени: высокая необходимость у пациентов, относящихся к классу С, умеренная - у пациентов класса В и низкая - у пациентов класса А [279]

Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени

[<https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>].

Класс по Чайлд-Пью	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
А	5–6	100	85

B	7-9	81	57
C	10-15	45	35

Приложение Г4. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (Рентгеноденситометрия) (DXA) является «золотым стандартом» количественного определения костной массы (минеральной плотности кости или МПК).

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T-и Z-критериев.

T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [86,280].

У детей, подростков, взрослых (мужчин младше 50 лет и женщин в пременопаузе) для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста). T-критерий никогда не используется (А).

В случае, когда содержание костных минералов или МПК по Z-критерию соответствует уровню $\leq -2 SD$, следует применять термин «низкое содержание минерала в кости или низкая МПК для данного хронологического возраста» [43,86,280].

Приложение Г5. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ



Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции, который зависит от трех составляющих: результатов генетического обследования, результатов спермиологического исследования и статуса фертильности супруги.

Приложение Г6. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ

[Ошибка! Источник ссылки не найден.]

S. aureus обладает природной устойчивостью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/колистину, налидиксовой кислоте и цефтазидиму**.

Все НГОБ обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину**, цефалоспорином первого и второго поколения, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину**, даптомицину** и линезолиду**.

P.aeruginosa природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановая кислота, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, эртапенему**, хлорамфениколу**, канамицину**, неомицину, триметоприму, тетрациклину, тигециклину**.

Achromobacter xylosoxydans природно устойчив к ампициллину**, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, эртапенему**.

V.serasia complex природно устойчива к ампициллину**, амоксициллин/клавулановой кислоте**, ампициллин/сульбактаму**, тикарциллину, пиперациллину, тикарциллин/клавулановой кислоте, пиперациллин/газобактаму, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, азтреонаму, эртапенему**, ципрофлоксацину**, хлорамфениколу**, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину**, полимиксину В/ колистину.

Stenotrophomonas maltophilia природно устойчива к ампициллину**, амоксициллин/клавулановой кислоте**, ампициллин/сульбактаму**, тикарциллину, пиперациллину, пиперациллин/газобактаму, цефазолину**, цефалексину**, цефалотин, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, азтреонаму, эртапенему**, имипенему, меропенему**, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину**, тетрациклину. Но может быть чувствительна к триметоприм/сульфаметоксазолу**.

Haemophilus influenzae природно устойчива к гликопептидам, линкозамидам, даптомицину**, линезолиду**, фузидовой кислоте, стрептограминам.

Приложение Г7. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Жалобы, анамнез	+	+				
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+	+				
Клинический осмотр	+	+				
Спирометрия ¹ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	+	+				
Спирометрия с пробой с бронхолитиком ¹ (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	+					+
Бодиплетизмография ¹	+			+		+
Пульсоксиметрия	+	+				
Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый)	+	+				
Биохимический анализ крови ¹ (анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня глюкозы в крови)	+		+			
Ориентировочное исследование гемостаза (коагулограмма)	+	+ (по показаниям)	+			+
Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), суточное мониторирование гликемии ¹ (проведение	+			+		+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
глюкозотолерантного теста, исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторингования)						
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг услуг см. комментариев в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика»)	+	+				+
Копрология (копрологическое исследование)	+			+		+
Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале ²	+			+ (при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы)		+
Электрокардиография (ЭКГ)	+					+
Эхокардиография (ЭХО-КГ)	+			+		
УЗИ органов брюшной полости, доплерография (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны)	+			+		
Эластометрия печени	+					+
Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких)	+			+		+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) (компьютерная томография легких)					+	+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Магнитно-резонансная томография органов грудной полости						+
КТ пазух носа (с 5 лет) (компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани) ¹	+			+		+
Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух ¹						+
Остеоденситометрия ¹ (рентгеноденситометрия)			±	±	±	+
Абдоминальная рентгенография						+
Оценка дефицита витамин А (определение концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови ⁴)						+
Оценка дефицита витамин D – (исследование уровня 25-ОН витамина D в крови)				+		
Оценка дефицита витамин E: (определение уровней α-токоферола ³ и холестерина в сыворотке крови, а также их соотношения)						+
Оценка дефицита витамина К: (определение протромбинового времени в крови или в плазме)						+ (обязательно-перед оперативным вмешательством, при кровотечениях)
Оценка дефицита витамина К (определение уровня витамина К в сыворотке крови ³)						+
Витамин В12 (определение уровня витамина В12(цианокобаламин) в крови)						+ (всем пациентам с МВ с синдромом короткой кишки)
Консультация оториноларинголога			+ ⁴			

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Эндоскопия носоглотки (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки)						+
Тональная пороговая аудиометрия (регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест) ¹						+
Консультация врача-диетолога		+				
Консультация психолога						+
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов		+				
Консультация врача-гастроэнтеролога			+			
Фиброэзофагогастродуоденоскопия (эзофагогастродуоденоскопия)						+
Консультация врача-эндокринолога						+
Консультация врача-трансплантолога						+
Консультация врача-кардиолога (кардиолога детского)						+
Консультация врача-уролога (уролога-андролога детского)						+
Консультация врача-акушера-гинеколога						+
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению		+				
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на				+		

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
год						
Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в национальный регистр				+		

Примечания:

¹ В отдельных возрастных группах с учетом возраста [2]

² Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ 10 – E.84.0).

³ Отсутствует в утвержденной Номенклатуре медицинских услуг (Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н).

⁴ При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

Приложение Г8. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» », Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

- применение 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 пациента в возрасте старше 15 лет;

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

**** - продукт питания, включен в Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.

Приложение Г9. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом

Группа	Характеристика смеси	Применение, предназначение
Для детей 1 года жизни	Молочные смеси для искусственного/дополнительного вскармливания недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни. Содержание белка 1,9 – 2,2 г/100 мл, 20% СЦТ в составе жирового компонента смеси. Энергетическая ценность смеси 77 – 100 ккал/100 мл смеси	Молочные смеси для детей 1-го года жизни, с недостаточностью питания (гипотрофией)
Для детей 1 года жизни	Смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка (казеина, сывороточного белка), с включением 50-60% СЦТ в составе жирового компонента, безлактозные	Смеси для детей с МВ для энтерального питания после операции после мекониевого илеуса, а также при аллергии к белкам коровьего молока
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные молочные смеси, с высоким содержанием белка, для детей старше 1 года. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, сипинг, ночная гипералиментация

	<p>нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь****</p> <p>НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма****</p>	
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка, для детей старше 1 года; с содержанием СЦТ 50-60% жирового компонента. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, после операций на органах ЖКТ, с аллергией к белкам коровьего молока; сипинг, ночная гипералиментация
Для детей старше 3 лет и взрослых	<p>Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 – 2 ккал/мл) калорийные смеси, с высоким содержанием белка, для детей старше 3 лет и взрослых. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными МЗ РФ) вкусовыми добавками</p> <p>Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Энергия (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)*</p> <p>Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь****</p> <p>НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма****</p>	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация

Для детей старше 1 года и взрослых с МВ-ассоциированным диабетом	Изо- и гиперкалорийные молочные смеси с низким гликемическим индексом, для питания пациентов с сахарным диабетом Нутриэн Диабет (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****	Для дополнительного и энтерального питания, ночной гипералиментации пациентов с МВ и ассоциированным сахарным диабетом
Среднецепочечные триглицериды	Эмульсия 50% или 100% масло среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) Ликвиджен+ жидкая жировая эмульсия****	Дополнительное питание – источник легкоусвояемых калорий - для детей старше 1 года

****Включены в Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г10 ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (СТАЦИОНАРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ) ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

[Капранов Н. И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации // Педиатрия. – 2014. – № 4. – С. 6-11.].

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками дыхательной недостаточности.
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся.
3. Пневмоторакс.
4. Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка.
5. Признаки кишечной непроходимости
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов.
7. Необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому.
8. Необходимость планового оперативного вмешательства.
9. Установка венозных портов, гастростомы.
10. Необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомиа, радикальная гайморотомиа, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.).
11. Острый панкреатит и обострение хронического.
12. Трансплантация легких, печени.
13. Терминальная фаза муковисцидоза.
14. Другие, не связанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.