МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

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

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **372**

Разработчик клинической рекомендации

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

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

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

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

$ОФВ_1$ – 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 – среднецепочечные триглицериды

ТЛ – трансплантация легких

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза

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

ΔISC – плотность тока короткого замыкания

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

CGM – continuous glucose monitoring (непрерывный мониторинг глюкозы)

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

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

МВТР (CFTR) локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР (CFTR) является собственно хлоридным каналом. Мутации гена *CFTR* (МВТР) 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 *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* 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	Холестаз, 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 соустий околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе *P. aeruginosa),* 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 встречается хроническая колонизация микроорганизмами порядка *Enterobacterales.*

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].

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 ⩾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. 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.

У пациентов с МВ инвазивный аспергиллез встречается редко, чаще как осложнение после трансплантации легких на фоне иммуносупрессивной терапии.

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 (Е84):

Е84.0 – Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

Е84.1 – Кистозный фиброз с кишечными проявлениями[1];

Е84.8 **–** Кистозный фиброз с другими проявлениями;

Е84.9 **–** Кистозный фиброз неуточнённый[2].

[1] *–Код Е84.1 Изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской Ассоциации Муковисцидоза. Код Е84.1 - кистозный фиброз с кишечными проявлениями не рекомендуется использовать [12,13].*

[2] *-В настоящее время - неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз.*

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 заболевания[1]), PI. E84.8.
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания[1]), PS. E84.0.
- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз. E84.9.
- Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR(MBTP)*
  - 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 муковисцидоз[1] Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – Е84.8) Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – Е84.0)	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-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипер-

					тензией) ЖКБ Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
	Генотип (мутации гена *CFTR* (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 *B. cepacia complex* Другие инфекции. Микробные ассоциации
	Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз[3] – E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR* (МВТР):[4] • изолированная обструктивная азооспермия; • хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы				

Примечания:

[1] Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова 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 прогредиентного 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, вялось, 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 (α1-antitrypsin или α1-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	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 гипоэлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия / отеки Мекониевый илеус
Дошкольный	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 Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной интестинальной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола

	Снижение фертильности у лиц женского пола

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

Высокоспецифичные для МВ	**Менее специфичные для МВ**
Со стороны системы пищеварения: • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей	***Со стороны системы пищеварения***: • 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
Со стороны дыхательных путей: • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой *Ps. aeruginosa* • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная *B. Cepacia* • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит	***Со стороны дыхательных путей:*** • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная *S. aureus, s. aeruginosa, A. xilosoxidans, H. Influenzae* • 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
Другое: • Синдром электролитных нарушений • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков	***Другое:*** • 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 К; 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 антибактеральных 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 ⩾ 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

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

Диагностика мекониевого илеуса

Антенатальная *– Данное заболевание относится 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].*

• ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ, ОФВ$_1$, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
• *уровень общего IgE> 500 ед/мл;* *• наличие специфических Aspergillus IgE или положительная кожная проба с антигеном Aspergillus;* *• наличие специфических Aspergillus 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 Aspergillus в сыворотке крови, выявление мицелия Aspergillus в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение Aspergillus spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [34].

Диагностические критерии постановки диагноза цирроза у пациентов с МВ:

- *Повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы и маркеров холестаза, как правило, в пределах 2-5 норм [35];*
- *Характерная УЗИ-картина (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжистость, 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].*

Диагностическин критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета (МЗСД): *гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак ⩾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 ⩾11,1 ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы (CGM) 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 ⩽ -2 SD.*

или

- *Клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию ⩽-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).

Комментарии: *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/м^2/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: копрология и фекальная эластаза, электролиты в биохимическом анализе крови, посев мокроты/ мазок с задней стенки глотки, рентгенография 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. Рекомендуемые 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±3.42 μA/см^2. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило 25.78±4.41 μA/см^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±10.99 μA/см^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].*

С***тратегия 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).

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 фенокопиями МВ [15].

Прочие лабораторные исследования

- 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.*

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 [1,2,415].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Исследование проводится не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще.*

Посев мокроты (не орофарингеального мазка!) на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) всем детям старше 10 лет и с любого возраста, у кого есть показания (отрицательная динамика

при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой терапии, изменения на КТ легких, выделение мокроты). Исследование проводится ежегодно, по показаниям чаще.

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. cepacia complex, а также S.aureus в виде фенотипа мелких колоний [56,57].

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].

С целью контроля эффективности химиотерапии пациентам с МВ с инфекцией НТМБ не реже, чем 1 раз в 3-6 месяцев проводится посев мокроты на выявление патогенных НТМБ или МБТ в диагностическом материале (мокрота) [60].

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.

- Идентификацию *B. Cepacia complex, Achromobacter spp., Ralstonia spp., Pandorea spp., Cupriavidus spp., Inquilinus spp.,* в особенности у пациентов с МВ в случае первичного выделения, рекомендуется выполнять с использованием коммерческих тест-систем для биохимического анализа и подтверждать с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетическими методами 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: 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).

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

дрожжевые 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 – по показаниям, кратность по потребности.

- 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 калькофлуором 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 галактоманнана в крови (метаболита *Aspergillus fumigates*) (определение метаболитов грибов) [1,2,10,15,32,61,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

- Эозинофилию периферической крови > 0,4x10^9/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 клинико-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 Е в крови, определение антител к грибам рода аспергиллы (Aspergillus spp.) в крови, комплекс исследований для выявления аллергена, определение метаболитов грибов).

- Рекомендовано пациентам с МВ с подозрением на АБЛА для исключения/подтверждения микогенной сенсибилизации 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.

- Рекомендуется 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).

Комментарии: *В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «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 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 аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы 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 [2,65,66].

(УУР – С, УДД – 5).

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

(УУР – С, УДД – 5).

- 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. 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 мониторирования 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 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(OH)D сыворотки крови - более 30 нг/мл (75 нмоль/л) и менее 100 нг/мл (250 нмоль/л).*

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

- Рекомендуется проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина B_{12} 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 B_{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 $ОФВ_1$ ($ОФВ_1$ >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 микроскопического исследования спермы 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).

- 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).

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 ретростернального 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 (спиральная компьютерная томография легких, компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием) 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 (рекомендуется с 5 лет, ранее - по показаниям).*

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

- 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 патогномоничными 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 мекониальном илеусе и синдроме дистальной интестинальной обструкции (СДИО) с целью диагностики непроходимости кишечника [82,83].

(УУР –С, УДД -5).

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 (ОФВ$_1$ <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 Т-критерий выше -1 SD,*
2. *каждые 2 года, если Т-критерий между -1 и -2,5 SD,*
3. *ежегодно, если Т-критерий ⩽ -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).

Комментарии: *Исследование МПК проксимального отдела бедра у детей и подростков не проводится в связи 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 Т-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 (допплерография 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).

- 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 и ТРУЗИ (трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза)) для выявления структурных и морфологических изменений [71,77,78,90].

(УУР – С, УДД – 4).

- Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, Эхо-КГ) с допплеровским 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).*

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, псвдомембранозные 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.*

- Фиброэзофагогастродуоденоскопию (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, мошонке (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковая допплерография 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 поражения, определения объема контрастного вещества для проведения повторного тугого контрастирования [97].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

- *У новорожденных детей применяются водорастворимые рентгенконтрастные вещества на основе йода. Контрастное вещество вводится эндопросветно, 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 исследовании 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.*

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 носаи/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 мекониального илеуса:

- *Муковисцидоз, кишечная форма*
- *Болезнь Гиршпрунга, 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), 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, 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.*

- 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

Цели лечения:

- *Обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;*
- *Предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе;*
- *Обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение оказателей 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;*
- *Дренирование бронхиального дерева 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 х 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-холинергническими 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-холинергническими 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 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. cepacia 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) микробного воспаления в бронхолегочной системе пациентам с муковисцидозом рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма (*Pseudomonas aeruginosa, MRSA, Burkholderia cepacia complex, Stenotrophomonas maltophilia, Staphylococcus aureus и Haemophilus infuenzae 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 Г6).*
- ***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». После появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено 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-лактамных 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 мониторирования 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, персистирование, суперинфекция, снижение выделения возбудителя <10^4 колониеобразующих единиц или отрицательный результат посева и т.д.).*

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

Дополнительные замечания*:*

1. При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β-лактамные антибиотики в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте пациента одновременно двух микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.

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

3. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

- может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях;

*- 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 максмально 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 низкопоточным 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 ОРИ) в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, хронически инфицированных P. aeruginosa, B. cepacia complex, MRSA, Achromobacter spp., нетуберкулезными микобактериями.

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. cepacia complex, MRSA, Achromobacter spp., нетуберкулезных микобактерий;

- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих АБП внутрь.

*6. Организация внутривенной терапии в условиях дневного стационара или стационара на дому способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в больнице отягощается 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].*

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

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+Клавулановая	60-90 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3

кислота** (противопоказан детям до 2 лет)	(расчет по амоксициллину)			
	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
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	1,8-2,4г	Внутрь	3-4
	Детям старше 3х лет 40мг/кг	2,4-2,7 г	В/в	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
Сульфаметоксазол+Триметоприм** (противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь	2-3
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**	40-60 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3
Амоксициллин+Клавулановая кислота** (противопоказан детям до 2 лет)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
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
Цефиксим (Противопоказан у детей до 3 лет и при массе тела до 25 кг)	8мг/кг	400 мг	Внутрь	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
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	Внутрь	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 Сульфаметоксазолом+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, полотенец 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. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Название препарата	Доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность 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
Сульфаметоксазол +Триметоприм ** (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	2-3
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**	45 мг/кг/сут	2-4 гр	В/в	3-4
#Ванкомицин** (формы для инъекционного применения)[1]	4 мг/кг/сут (максимум 200 мг) 4 раза в день. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл.	800 мг	Ингаляционно	3-4
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 2-128 лет 36 мг/кг, 12-18 лет 36 мг/кг. – разовая доза (Разовая доза не должна превышать 400 мг)	600 мг	В/в	2-3
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].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами 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. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *P. aeruginosa*.

Антибиотик	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.)	1,5-2,25 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	в/в	2
#Левофлоксацин ** (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	6000/1500 мг	в/в	3
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 лекарственого 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 индивидуальую непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непантентованному 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 применять ципрофлоксацин*** [1,4,31,111,114,116,140,141]. *У детей младше 5 лет назначать по решению врачебного консилиума.*

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 колистиметата 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) per os из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [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 отсутствии должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно инициирующее 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 некомплаентых 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 тобрамцином** 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 терпи 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

Препараты для внутривенного введения: 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: 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 не прерывная 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 терапиия 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**, #Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем**, Имипенем**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм** и #Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем**, #Тобрамицин**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм**, #Пиперацилин+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 Колистиметату 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 сепация-синдрома) допустимо сочетание двух β-лактамных антибиотиков (внутривенно+внутривенно и внутривенно+ингаляционно) и применения сверхвысоких доз антибиотиков (по решению консилиума или врачебной комиссии). Имеется положительный опыт применения трех β-лактамных 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 посеве мокроты [2,65,115,116,137].

(**УУР – С, УДД – 5**).

Комментарий: *об эрадикации Burkholderia cepacia 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 cepacia complex, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер [2].

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

Антибиотик	**Суточная доза для детей**	**Суточная доза для взрослых**	**Способ введения**	**Кратность введения/сут**
Цефтазидим/авибактам	Не разрешен	6г (по цефтазидиму)	В/в	3
#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 г (12г при сепация-синдроме)	В/в	3
Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	120 мг/кг	6,0г (9,0 г при сепация-синдроме)	В/в	3
#Дорипенем	Не разрешен	1,5-3,0 (4,5г при сепация-синдроме)	В/в	3
#Пиперациллин+Тазобактам (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	3
#Сульфаметоксазол+Триметоприм** (суспензия для перорального применения - противопоказана детям до 6 нед, инъекционная форма - противопоказание до 3 лет –)	20 мг/кг (по триметоприму)	2880мг	В/в и внутрь	3
#Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет)	После 8 лет: 2-3мг/кг	200мг	Внутрь	1-2
Ципрофлоксацин** (противопоказан детям до 5 лет с МВ и высевом *P.aeruginosa,* по остальным показаниям - до 18 лет,)	<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) [8,9]	1,5-2,25 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	В/в	2
#Левофлоксацин **	16–20 мг/кг	500-1000 мг/сут	Внутрь	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	Внутрь	1- 2
#Хлорамфеникол** (таблетки противопоказаны детям до 3 лет или с массой тела <20кг)	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутрь, 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** (Левофлоксацин**) (табл.16).
- **Альтернативная терапия:** #Меропенем** + #Миноциклин\#Левофлоксацин** + #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 #Амоксициллин+Клавулановая кислота** (или #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 (нформация 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. Антибиотики, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Achromobacter* spp. [1,2,65,115,116,137,150,151,152,153].

Антибиотик	**Суточная доза для детей**	**Суточная Доза для взрослых**	**Способ введения**	**Кратность введения**
#Амоксициллин+Клавулановая кислота** (противопоказан детям до 2 лет)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
#Цефтазидим ** (форма для инъекционного приммененя)	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 внутрь	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	Внутрь	1- 2
#Хлорамфеникол**	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутрь, в/в	3-4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинап	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
#Тобрамицин** (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 непантентованному 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 анитибактериальные 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** 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 (#кларитромицин** 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** является одним из препаратов выбора в качестве сопутствующей внутривенной терапии; препарат имеет высокую активность in vitro, в то время как профиль побочных эффектов благоприятнее, чем у цефокситина и тигециклина** (табл.17).*

*Активность in vitro #кларитромицина** несколько выше, чем у #азитромицина**, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена erm [160] противоречивы [161,162,163]. #Кларитромицин (табл.17) является более мощным ингибитором ферментной системы Р450, 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 #доксициклин**(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. Антибиотики, 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.

Антибиотик	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 раз в день Или 15 мг/кг Применять раз в день в течение 3 недель	В/в	1-2
#Амикацин**	250-500 мг	250-500 мг	Ингаляционно	1-2
#Азитромицин**	Детям: 10-12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	50 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	200 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	960 мг	Внутрь	2
	10-20 мг/кг	1,44 г	В/в	2
#Этамбутол**	Младенцам и детям: 15 мг/кг подросткам: 15 мг/кг	15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем**	15-20 мг/кг (максимальная доза – 1000 мг)	1 г	В/в	2
#Линезолид**	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 мг	Внутрь	1-2-3
	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 мг	В/в	1-2-3
#Моксифлоксацин**	7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	Внутрь	1
	7,5-10 мг/	400 мг	В/в	1

	(максимальная доза – 400 мг в день)			
#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 CYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор CYP3A4	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 доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза -100 мг, затем – 50 мг	Ударная доза -100 мг, затем – 50 мг	В/в	1-2

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 антибиотиков 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	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

	Периферическая невропатия	Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
#Имипенем**	Гепатит	Печеночные пробы
#Имипенем** (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 контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения Почечная недостаточность (рифампицин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Проверка симптоматики 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

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

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

[3]У лиц с почечной достаточностью

3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных *MAC (Mycobacterium avium complex)*

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

- В случае с чувствительной к #кларитромицину** формой поражения нетуберкулезными микобактериями легких (НТМБ) группы MAC 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 MAC;

*При лечении НТМБЛ группы MAC 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 #рифабутина**) и #этамбутола** 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 Р450) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и #вориконазолом** или #позаконазолом**, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов #рифабутина**, 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 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела<50 кг**	**Суточные дозы для взрослых**	**Путь введения**	**Кратность приема в день**
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	400 мг	Внутрь	2
#Итраконазол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	до 12 лет 5 мг/кг, старше 12 лет 200 мг	200 – 400 мг	Внутрь	2
#Позаконазол**	-	800 мг	внутрь	1
#Каспофунгин** (противопоказан детям до 3 мес жизни)	70 мг в 1-й день, затем по 50 мг	70 мг в 1-й день, затем по 50 мг	в/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный].	3 мг/кг/сут	3 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 14 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 непантентованному 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 развиться 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)[32,179].

(**УУР – С, УДД – 5**).

Комментарий: *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 в течение 14 дней в зависимости от степени бронхообструктивного синдрома.*

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**.*

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 #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 pH-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 понадобиться 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) всем 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 6 месяцев) (см. раздел2. Диагностика).*

Оценка безопасности лечения: *необходим периодический (1 раз в год) контроль уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы 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 11 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(OH)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)*

Возраст	*Начальная доза*	*Увеличенная доза*	*Максимальная доза*
С рождения до 12 месяцев	*400–500*	*800–1,000*	*2,000*
12 месяцев до 10 года	*800–1,000*	*1,600–3,000*	*4,000*
С 10 до 18 лет	*800–2,000*	*1,600–6,000*	*10,000*
более 18 лет	*800–2,000*	*1,600–6,000*	*10,000*

- 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).

Комментарии: *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: аминокапроновая кислота** и транексамовая кислота**. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови: свежезамороженная плазма, факторы свертывания (криопреципитат, 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 (подвздошную кишку), вызывая дилатацию проксимальных (тощей кишки), 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 волемический статус [82,216,217].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Консервативные мероприятия:

- *Пероральное введение водорастворимого контрастного вещества с рентгенконтролем пассажа по ЖКТ*
- *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 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: *кокортикостероиды 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 нежелательноу пациентов с муковисцидозом, при котором поражения печени являются одним из проявлений данного заболевания.*

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 аминогликозд-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;*
- *перкуссионный 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 mun 018 (флаттер) и др.);*
- *дренаж с помощью специальных приборов по показаниям: Система очистки дыхательных путей «The Vest Airway Clearance System, модель 105» с принадлежностями, аппарат для экстрапульмональной высокочастотной осцилляции, аппарат для интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, Инсуффлятор-аспиратор механический Comfort Cough Plus (Комфортный кашель плюс), SICC2001 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 перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- Рекомендуются пациентам с муковисцидозом регулярные занятия лечебной физкультурой 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 предупреждать обострения хронического бронхолёгочного процесса;*
- *формировать правильное дыхание;*
- *тренировать дыхательную мускулатуру;*
- *улучшать вентиляцию лёгких;*
- *повышать эмоциональный тонус пациента.*

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

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

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

3.3 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 ($м^2$).

При ИМТ >50 перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателя $ОФВ_1$.

Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями $ОФВ_1$, 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.

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

Жиры

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров пациентами с МВ. Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO_2, 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, 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,*

гидролизируются 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 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.*

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

- *1-2 года - 200 ккал,*
- *3-5 лет - 400 ккал,*
- *6-11 лет - 600 ккал,*
- *старше 12 лет - 800 ккал в сутки [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*

- 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 х 100% меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее 18,5кг/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**).

Комментарий:

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

Дети ≤ 2-х лет	Дети 2-18 лет	Состояние питания
Вес и длина ³ 50 перцентиль	ИМТ ³ 50 перцентиль	Нормальное состояние питания: Профилактическое консультирование по вопросам питания
Вес и длина <50 ≥ 10 перцентиль	ИМТ < 50 ≥ 10 перцентиль Потеря или отсутствие прибавки веса в предыдущие 2-4 мес	Нарушение нутритивного статуса: коррекция диеты и добавление продуктов энтерального питания
Вес и длина < 10 перцентиль	ИМТ< 10 перцентиль Потеря ³ 2 перцентилей веса и задержка роста с момента последнего посещения	Нарушение нутритивного статуса тяжелой степени: Зондовое питание

- Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ - обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение оказателей физического развития в границе 25-75 перцентиль после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель - 50 перцентиль) [53].

(УУР – С, УДД – 5).

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 СЦТ 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.*

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 мекониального илеуса 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 ¼ 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)
Фруктовое пюре	7
Творог	4 - 5
Желток	5 - 6
Овощное пюре	5 - 6
Растительное масло	4 - 5
Каша	4 (на сцеженном грудном молоке, молочной смеси или гидролизате)
Сливочное масло	4-5
Мясное пюре	4,5 – 5,5
Неадаптированные кисломолочные напитки (кефир, йогурт)	8 – 9
Сухари, хлеб	7 – 8
Рыба	8 - 9

3.3.3 Питание дошкольников и школьников

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

- *Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3+3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь);*
- *Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;*

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

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, кожицу 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 ºС	0,8 г/день	0,5 г/день	Минимум + 0,8 г/день/10 кг
25 ºС	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день/10 кг
30 ºС	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 втечение 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 ациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение 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).

- 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 А 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 Е. Водорастворимые витамины назначаются пациентам с МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у пациентов повышена, и витамина В12 случаях резекции подвздошной кишки.

В таблице 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 (OH) D минимум– более 30 нг/мл*	*Дети 1 года жизни 1-3 года 3-10 лет > 10 лет*	*1000 МЕ/сут 1500 МЕ/сут 1500-2000 МЕ/сут, от 2000 (лето, осень) до 4000 (зима, весна) МЕ/сут Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно*	*1 капля = 500 МЕ (12,5 мкг)*

		корректироваться	
Альфа-Токоферола ацетат (Витамин Е) (противопоказан детям до 3 лет) *Уровень соотношения α-токоферол:холестерин > 5,4* *Мониторинг по показаниям, после изменения дозы*	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: 1капля = 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)*
Менадиона натрия бисульфит (Витамин К) (таблетки противопоказаны до 3 лет, раствор для внутримышечного введения – без возрастных ограничений) *Протормбиновое время, уровень витамина К в крови*	0 – 1 год: 0,3 – 1 мг/сут Старше 1 года: 1 – 10 мг/сут При патологии печени: 10 – 15 мг/сут		*1 таблетка 15 мг*
Ретинол** (Вит. A_1) *Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ* *Мониторинг по показаниям, после изменения дозы* *Тест при планировании беременности*	Начинать с низких доз. Подбирать по уровню в сыворотке крови (ежегодный контроль)		*1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1,5 мг)* *1 драже = 3300 МЕ (1 мг)* *1 капсула = 12000 МЕ (3,6 мг)*
	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		*1 капля = 1 мг*

Примечание: * - терапевтические дозы витамина D указаны в таблице 20 (терапия остеопороза)

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 еюнальные MIC, MIC-KEY 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 регинов 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. 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).

Комментарии: *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 относится 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 риносинусохирургия (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. По классификации P. J. Wormald (Австралия, 2012), расширенная FESS включает в себя полипотомию в сочетании с полисинусотомией (максимально широким вскрытием всех пораженных полипозом пазух, расширением соустий 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 2013 г.*

Хирургическое лечение мекониевого илеуса

- Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии показаний к консервативному лечению или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью оптимальной терапии мекониевого илеуса и предотвращения осложнений [82,217,244].

(**УУР – С, УДД – 4**).

Комментарии:

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)*

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*
- *Некорригируемые 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 псевдокистозного 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.

- 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. $ОФВ_1$ ⩽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

е. Лёгочных кровотечений и кровохарканий, резистентных к эмболизации бронхиальных артерий.

Целью обращению 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, отсрый инфаркт миокарда и т.д.)

4. Некоррегируемые нарушения гемостаза

5. Хроническая персистирующая неконтролируемая микробная инфекция, туберкулёз

6. Выраженная деформация грудной клетки и позвоночника

7. ИМТ ≥35 кг/м^2

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/м^2)*
3. *Прогрессирующее или тяжелое истощение (ИМТ менее 15 кг/м^2)*
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 проводится по трем направлениям:

- *Генетическое консультирование с целью уточнения риска рождения ребенка с муковисцидозом.*
- *Оценка клинического и функционального состояния пациентки:*

- весо-ростовые 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:

- *Подьем 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:

- *1 менее 50% от должнного*
- *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 MBTP, 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 MBTP. 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).

Комментарии: *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 игибиторами протонной помпы.

- Рекомендовано при необходимсти 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 Х *Риск для плода доказан и превышает лечебное действие препарата.*

Из перечисленных групп только препараты группы Х 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 (програмированные 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 мониторным контролем 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 фето-плацентарная 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 киензитерапией, 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

Палллиативная помощь пациентам с муковисцидозом оказывается на основании соответствующих нормативных документов (см. Приложение А3).

СнижениеСнижение

4. Реабилитация

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

5. Профилактика

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, 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 немукоидных форм P. aeruginosa и Burkholderia cepacia. 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 профилактических прививок 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: накожно, 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 бронхиолитов у детей с МВ [272,0].

(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* ***[Ошибка! Источник ссылки не найден.]****.*

Профилактика аспергиллеза

- Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицировани 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 микромицтов, обсеменение кожи и одежды пациента.

При нарушении правил эксплуатации Aspergillus spp. могут поражать системы вентиляции, поэтому следует своевременно обслуживать и осуществлять замену фильтров кондиционеров.

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 испольовать 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 как в условиях круглосуточного, так и дневного стационара (госпиализация по показаниям 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-пульмонологом 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

Правила оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях [2,252]

1. Пациенты с муковисцидозом должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта по дням приема. Пациент с микробиологическим высевом из мокроты бактерий *Burkholderia cepacia complex,* метициллин-резистентных

Staphylococcus aureus, *Achromobacter spp.,* нетуберкулезных микобактерий должен приниматься на амбулаторном приеме в отдельном боксе с отдельным входом, не заходя в центр муковисцидоза (или в МО).

2. Пациенты с муковисцидозом не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Пациенты с муковисцидозом должны обеспечиваться одноразовыми 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.

3. После приема каждого пациента с муковисцидозом проводится обработка поверхностей мебели, приборов, фонендоскопа и дверных ручек.

4. Врачи, принимающие пациентов с муковисцидозом, должны быть обеспечены одноразовыми масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов. При приеме пациентов с *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.,* нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, врачи должны быть обеспечены дополнительно одноразовыми халатами и шапочками.

Правила оказания медицинской помощи в стационарных условиях

1. Перед госпитализацией пациенты с муковисцидозом сдают микробиологический анализ (не позднее чем за 1 месяц). Пациенты размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.

2. Госпитализация пациентов с *Burkholderia cepacia complex* осуществляется в лечебные учреждения, имеющие специализированные боксы для данной инфекции. Пациенты, инфицированные *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.,* нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Госпитализация пациентов с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных пациентов; пациенты проходят в палаты (боксы) через отдельный вход.

3. Пациенты с муковисцидозом, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом или с другими пациентами, не страдающими муковисцидозом и с низким риском инфицирования.

4. Все пациенты с муковисцидозом после трансплантации должны находиться в одноместной палате.

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

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

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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

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

Таблица 28. Критерии качества оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

№	**Критерий**
1.	Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес) у первичных пациентов железы (с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала)
2.	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (фарингеальном мазке или индуцированной мокроте или трахеальном аспир показаний)
3.	Проведена антибактериальная терапия не менее, чем двумя препаратами внутривенно, при тяжелом обострении со стороны дыхательного тракта
4.	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина в виде минимикросфер с кислотоустойчивой оболочкой при снижении уровня
5.	Выполнена консультация врача-гастроэнтеролога (или врача-диетолога или педиатра, прошедшего обучение на тематическом цикле по МВ, ферментозаместительной терапии
6.	Выполнена консультация врача-оториноларинголога при обострении хронического синусита и если не было консультации в предшествующий год
7.	Выполнено определение функции внешнего дыхания пациенту старше 5 лет

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. 2017 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», 2019, 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. LiuJ.C. etal. 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 fumigates in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. PLoSOne 2012; 7:e36077.
7. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. CurrentFungalInfectionReports •2014
8. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.:Фармтек, 2017. — 272 с.
9. PinetM, CarrereJ., CimonB., etal. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. MedicalMycologyJune 2009, 47 (SpecialIssue), 387-397
10. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., etal. 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, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhrmann 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 thenon-operative management of meconium ileus. J. Pediat. Surg. 2002; 37: 760—764
15. CastellaniC, DuffAJA, BellSC, HeijermanHGM, MunckA, RatjenF, Sermet-GaudelusI, SouthernKW, BarbenJ, FlumePA, Hodková P, KashirskayaN, KirszenbaumMN, MadgeS, OxleyH, 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 перинаталогии 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, Tămaș 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. StevensD.A., MossR.B., KurupV.P., etal. 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. ContempClin 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. ClinRadiol. 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 CystFibros. 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. DiabetesCare. 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.org10.1016/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'SouzaHA, BaronEJ. 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. JClinPathol 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_17i
59. Manual of clinical microbiology — 11th edition / editors in chief, JamesH. Jorgensen, MichaelA. Pfaller; volume editors, KarenC. 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 РОФ. – 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. Epub2016 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%2020 (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=kdBRlPlU3aUC&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 sand 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 Disordersin Cystic Fibrosis. Pediatric Clinics of North America 2016; 63(4): 699–708. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.009
77. Yoon J.C., CasellaJ.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. JBrasPneumol 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-GaudelusI, BianchiML, GarabedianM, ArisRM, MortonA, HardinDS, 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 ЛА., 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 тенденциии 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. Domenique 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 Fibros2018 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. Nowobilsfti-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
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-лактамных 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. Greysson-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 РОФ. – 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 massillense 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 andrifabutin 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., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатьева, Степаненко Т.С.,Орлов А.В., Красовский С.А., Климко 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, LázaroRamos 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: 834–838https://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
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., Konji1 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. CurrOpinPulm 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: 729–738https://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 meconiumrelated 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 in flammation 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, 20202, № 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 прак-тической 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. Chanez, eds. The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph). – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – C. 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. 2019a. 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. Lemaitre, S. Dominique, E. Billoud, M. Eliezer, H. Montialoux, M. Quillard, G. Riachi, E. Koning, H. Morisse-Pradier, G. Savoye, C. Savoye-Collet, and O. Goria 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 ExperienceJ Pediatr. 2018 Jul; 198: 84–89.e2
279. Habib A., Bond W. M., Heuman 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. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Клинические рекомендации, 2018): http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf

Приложение А1. Состав рабочей группы

Состав рабочей группы:

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

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/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

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

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

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

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

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

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 детсва", 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 лаборатории 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.

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 валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации 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. Связанные документы

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.

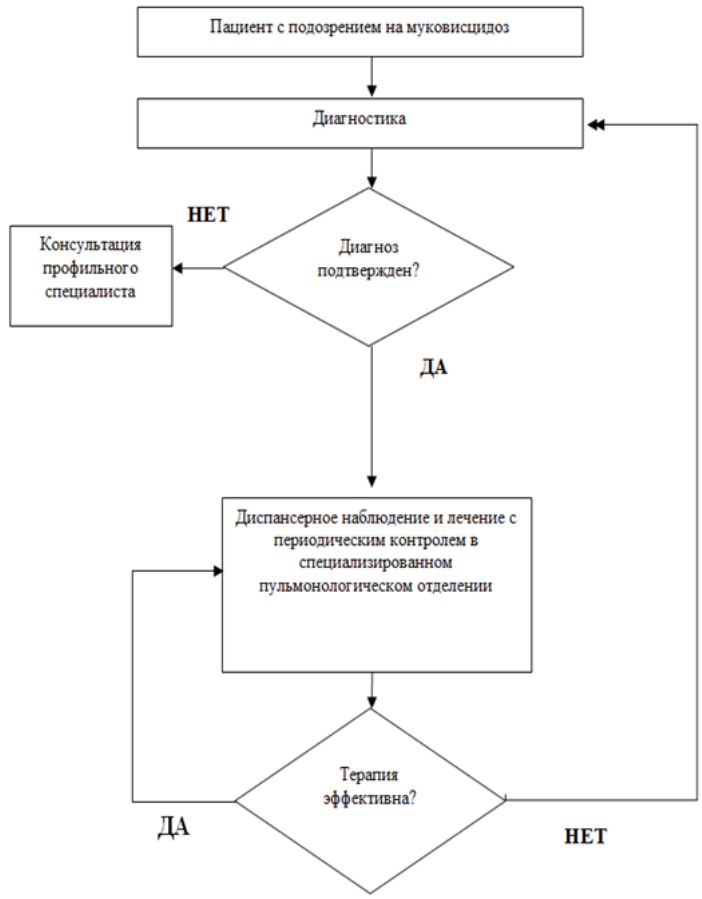
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим 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" 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:

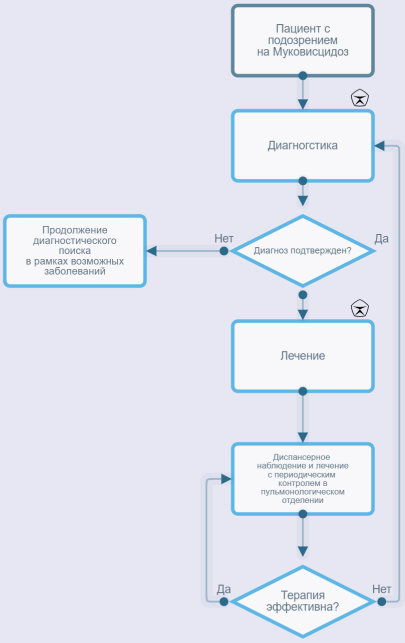
– Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип F508del/F508del], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая инфекция Ps.aeruginosa. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Отставание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



Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей


Пациент с подозрением на Муковисцидоз
Диагностика
Диагноз подтвержден?
Нет
Да
Продолжение диагностического поиска в рамках возможных заболеваний
Лечение
Диспансерное наблюдение и лечение с периодическим контролем в пульмонологическом отделении
Терапия эффективна?
Да
Нет

Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

Диагностика и лечение пациентов с муковисцидозом проводится мультидисциплинарной командой, включающей врача–пульмонолога (педиатра), врача–диетолога, врача по лечебной физкультуре (или врача по медицинской реабилитации, или врача–физиотерапевта, или специалиста с высшим (немедицинским) образованием (инструктора–методиста по лечебной физкультуре, 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.

Приложение Г.

Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Hisological 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 удается [8,32].

- *Хронический аспергиллез легких (ХАЛ)*

Хронический аспергиллез легких – сборное понятие, которое включает**:

- нодулярный аспергиллез,
- одиночнай 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 Признаки	1	2	3
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, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

Приложение Г4. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ

Двуэнергетическая 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 ⩽ -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

[281]

S. aureus обладает природной устойчивостью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/ колистину, налидиксовой кислоте и цефтазидиму**.

Все НГОБ обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину**, цефалоспоринам первого и второго поколения, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину**, даптомицину** и линезолиду**.

P.aeruginosa природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановая кислоте, 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**.

B.cepacia complex природно устойчива к ампициллину**, амоксициллин/клавулановой кислоте**, ампициллин/сульбактаму**, тикарциллину, пиперациллину, тикарциллин/ клавулановой кислоте, пиперациллин/тазобактаму, 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/тазобактаму, 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 глюкозотолерантного теста, исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования)	+			+		+
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг услуг см. комментарий 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, допплерография (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобиллиарной зоны)	+			+		
Эластометрия печени	+					+
Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких)	+			+		+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) (спиральная компьютерная томография легких)				+	+	+
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]						+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес.)	Каждые 6 месяцев	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
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 Д в крови)				+		
Оценка дефицита витамин Е: (определение уровней α-токоферола[3] и холестерина в сыворотке крови, а также их соотношения)						+
Оценка дефицита витамина К: (определение протромбинового (тромбопластинового) 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]			
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 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 – Е.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»

- 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.