

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров
России
академик РАН, д.м.н., заведующая
кафедрой факультетской
педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России



Л.С.Намазова-Баранова

дата

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
чл.-корр. РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МНЦ»



С.И.Кузнев

дата

УТВЕРЖДАЮ

Президент МОО «Российское
Респираторное Общество»,
д.м.н. профессор, заведующий
кафедрой пульмонологии
факультета дополнительного
профессионального образования
ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России,



А.С.Белевский

дата

УТВЕРЖДАЮ

Председатель ООО «Российское
трансплантологическое общество»,
академик РАН, д.м.н.,
Директор НМИЦ «ГИО им. ак.В.И.
Шумакова» Минздрава России



С.В.Готье

дата

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
Ассоциации детских врачей
Московской области,
главный врач ГБУЗ МО
«ДКМЦМО» д.м.н., профессор



Н.Д.Одинаева

дата

Клинические рекомендации.

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

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

Возрастная группа: Дети/ взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)9	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2.Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10).....	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	17
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	23
2.1 Жалобы и анамнез.....	26
2.2 Физикальное обследование	26
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	26
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	48
2.5 Иные диагностические исследования	60
Дифференциальный диагноз	60
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения62	
3.1 Консервативное лечение.....	63
3.1.1 Муколитическая терапия	63
3.1.2 Бронхолитическая терапия.....	64
3.1.3 Антибактериальная терапия (АБТ).....	66
3.1.3.1 Общие принципы антибактериальной терапии.....	66
3.1.3.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) и <i>Haemophilus influenzae</i>	71
3.1.3.3 Антибактериальная терапия при MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) - инфекции	74
3.1.3.4 Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте/бронхиальном секрете <i>P.aeruginosa</i>	77
3.1.3.5 Антибактериальная терапия при высеве из мокроты/бронхиального секрета <i>Burkholderia ceracia complex</i>	82
3.1.3.6 Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета <i>Achromobacter spp.</i>	85
3.1.3.7 Антибактериальная терапия микобактериоза	88
3.1.3.7.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного <i>M. abscessus</i>	89
3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>)	95
3.1.4 Терапия поражений легких, вызванных грибами рода <i>Aspergillus</i>	97
3.1.5 Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы	101
3.1.6 Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)	103
3.1.7 Терапия поражения печени	104
3.1.8 Терапия остеопороза у пациентов с МВ	105
3.1.9 Терапия хронического риносинусита и назального полипоза.....	107
3.1.10 Консервативная терапия легочного кровотечения и кровохарканья.....	107

3.1.11	Терапия дыхательной недостаточности	108
3.1.12	Консервативная терапия мекониевого илеуса.....	110
3.1.13	Консервативная терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции.....	110
3.1.14	Терапия псевдо - Барттер синдрома.....	111
3.1.15	Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор).....	111
3.1.16	Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям	113
3.2	Кинезитерапия.....	115
3.3	Диетотерапия и витаминотерапия	118
3.3.1	Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ.....	118
3.3.2	Дети первого года жизни	124
3.3.3	Питание дошкольников и школьников и взрослых	126
3.3.4	Микронутриенты и витамины.....	128
3.3.5	Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ	131
3.3.6	Программы ЭВМ для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов	132
3.4	Хирургическое лечение	133
3.5	Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом	138
3.6	Беременность при муковисцидозе.....	139
3.7	Паллиативная помощь	144
4.	Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	144
5.	Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	145
6.	Организация оказания медицинской помощи.....	149
7.	Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	165
	Критерии оценки качества медицинской помощи.....	165
	Список литературы	166
	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	190
	Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	197
	Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	201
	Приложение В. Информация для пациента	206
	Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	211
	Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах....	211
	Приложение Г2. Классификация аспергиллеза	212
	Приложение Г3. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза Чайлд-Пью (the Child–Pugh score)	213
	Приложение Г4. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ.....	215
	Приложение Г5. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ	216
	Приложение Г6. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ.....	217
	Приложение Г7. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом.....	218
	Приложение Г8. Расшифровка примечаний	223

Приложение Г9. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом.....	223
Приложение Г10 Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом.....	225

Список сокращений

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

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

Эхо-КГ – эхокардиография

Δ ISC – плотность тока короткого замыкания

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

Bcc - *Burkholderia cepacia complex*

CGM – continuous glucose monitoring (непрерывный мониторинг глюкозы)

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

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

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

MLPA – мультиплексная лигазная зондовая амплификация

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

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

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

PI – классический муковисцидоз с абсолютной панкреатической недостаточностью

PS – классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы

QFMP – количественная флуоресцентная мультиплексная ПЦР

Термины и определения

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

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

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

Стадии цирроза у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) устанавливаются по шкале METAVIR (Приложение Г1): F1 – фиброз только портальных трактов; F2 – портальный фиброз с одиночными септами; F3 – фиброз портальных трактов с множественными септами без цирроза; F4 – цирроз.

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database; <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>) описано около 2 000 мутаций гена - *CFTR*), ответственных за развитие симптомов МВ. По состоянию на 31 июля 2020 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cfr2.org>) представлено 360 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов [3,4]

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

Согласно данным национального регистра наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (53,14%), CFTRdele2,3 (6,18%), E92K (3,11%), 3849+10kbC>T (2,29%), 2143delT (2,05%), 2184insA (1,88%), 1677delTA (1,76%), N1303K (1,69%), W1282X (1,63%), L138ins (1,46%), G542X (1,43%) [5].

Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение

электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл.1) [1, 6].

Таблица 1. Патогенез МВ

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	Мекониевый илеус Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаза, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность, желчнокаменная болезнь (ЖКБ)
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость СДИО выпадения прямой кишки,
Околоносовые пазухи	Обструкция соустьев околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе <i>P. aeruginosa</i>), формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа.	Хронический риносинусит, полипы в околоносовых пазухах и полости носа.
Электролитный баланс	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз	Синдром псевдо-Барттера – синдром потери солей
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек. Азооспермия	Бесплодие

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

Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ продолжает расширяться и исследования микробиома легких у данной категории пациентов

демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами. Микробиологическая диагностика у пациентов МВ имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации работы с данной категорией пациентов.

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

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

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

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раза ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* [7,8]. В составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы. Кроме *P. aeruginosa*, часто выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia*, *A. baumannii* и др. [9].

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% - в возрасте 1-4 года, у 93,8% - в возрасте 5-7 лет и в возрасте 8-14 и 15-18 у 100% детей. Это свидетельствует о том, что

колонизация легких микроорганизмами больных муковисцидозом начинается, фактически, с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. В возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных муковисцидозом нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1-4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8-18 годам – у 100% больных. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1-4 года, в возрасте 5-7 лет – у 50% больных, в возрасте 8-14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных муковисцидозом [7]

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

Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* отмечена в возрастной группе 12-16 лет, где она составила 64,5%, *P. aeruginosa* в 24-28 лет с частотой 55,0%, в этой же возрастной группе максимальное инфицирование *Burkholderia cepacia complex*, которое составило– 22,6%, *S. maltophilia* в 16-20 лет – 5,6%. *Achromobacter spp.* достигает своего пика у пациентов старше 36 лет, где ее частота составила 14,3%. MRSA имеет два пика максимальной частоты, в 20-24 года и 32-36 лет, где его частота составила 11,4% и 10,5%, соответственно.

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

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида возбудителя, персистирующего у больного в легких. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы, так и изменчивостью, связанной с генетическими изменениями, происходящими в бактериях при

персистенции - приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Данная особенность имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов и еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности выделенных изолятов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции у больных МВ. [10,11]

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

Колонизация дыхательных путей у пациентов с МВ *Aspergillus spp.* - выявление грибов рода *Aspergillus* в $\geq 50\%$ образцов мокроты или в течение ≥ 6 месяцев в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ [12,13].

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus spp.* дыхательных путей на функцию дыхания пациентов с МВ [12,13,14]. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus spp.* не является показанием для назначения противогрибковых ЛС.

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

Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит, хотя сочетание с ХАЛ выявляют у 10% пациентов. Основные возбудители АБЛА – *A. fumigatus* и *A. niger* [15,16].

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 [17,18].

Многие пациенты с МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы кортикостероидов для системного применения. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus spp.* в окружающей среде, в том числе в жилых и

производственных помещениях. Основные возбудители ХАЛ – *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» 1:9000 новорожденных [1,5].

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

Кистозный фиброз (E84):

E84.0 – Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями;

E84.1 – Кистозный фиброз с кишечными проявлениями¹;

E84.8 – Кистозный фиброз с другими проявлениями;

E84.9 – Кистозный фиброз неуточнённый².

¹ –Код E84.1 Изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской Ассоциации Муковисцидоза. Код E84.1 - кистозный фиброз с кишечными проявлениями не рекомендуется использовать [19,20].

² -В настоящее время –

1)неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы.

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

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

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ²		
Классический муковисцидоз¹ Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8) Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	Хронический обструктивный бронхит Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации Пневмофиброз	Вне обострения Обострение Тип обострения: Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип	I.ст. II.ст. III.ст.	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит Синдром псевдо-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) ЖКБ Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани

					Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
Генотип (мутации гена <i>CFTR</i> (МВТР))					Указать согласно базе данных CFTR2. org и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDBhttp://seqdb.med-gen.ru/)
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)					Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>B. ceracia complex</i> Другие инфекции. Микробные ассоциации
Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз ³ – E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном <i>CFTR</i> (МВТР): ⁴ <ul style="list-style-type: none"> – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы 					

Примечания:

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

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

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

⁴ Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

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

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

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

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

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

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

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

В мировой общепринятой практике считается, что в 90-95% случаев этиологией мекониевого илеуса является муковисцидоз [21]. Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. В европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз [1,22]. 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 [23].

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

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

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

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

«Соленый» привкус» кожных покровов.

Деформации грудной клетки.

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

Признаки хронического гайморита, полипозного синусита.

Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cysticfibrosis-associatedliverdisease (CFLD)) включают в себя такое многообразие нозологий как: билиарный цирроз печени с и без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь и изолированно лишь ультразвуковые изменения паренхимы печени [24,25].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [26]. 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) [5]. 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 [24,25].

Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации CFTR, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса CFTR, например, Z аллель гена SERPINA1 (α 1-antitrypsin или α 1-antiprotease) [2,5] и аллель A VNTR в гене eNOS4 [19], 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 [27].

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 [28,29].

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 [1,2,30].

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

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для муковисцидоза [2,30].

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p><u>Со стороны системы пищеварения:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей 	<p><u>Со стороны системы пищеварения:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • Синдром дистальной интестинальной обструкции • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • ЖКБ у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит
<p><u>Со стороны дыхательных путей:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>Ps. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceracia</i> • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит 	<p><u>Со стороны дыхательных путей:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Achromobacter spp.</i>, <i>H. Influenzae</i> • Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости • Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита • Хронический и/или продуктивный кашель • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
<p><u>Другое:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром электролитных нарушений • Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков 	<p><u>Другое:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет

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

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

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

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с развитием низкой костной массы [31,32], 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 [33,34,35].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50 - 75%) [36].

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% [37,32].

Во взрослой популяции пациентов с муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза - 8,4% [33].

Классификация аспергиллеза легких представлена в приложении Г1.

***Аллергический бронхолегочный аспергиллез** у пациентов с МВ протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛА являются неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхообструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от кортикостероидов для системного применения, формируется и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности [15].*

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 [15,17,18].

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

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

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

В настоящее время существует несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [1,2].

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом (таблица 5) [1,22].

Таблица 5. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года, пересмотр 2018 года [22,38] и национальным консенсусом (2016) [2].

Положительный результат потового теста и/или Две мутации МВТР (<i>CFTR</i>), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногемия Или Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

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

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

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

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

После рождения – диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической практикой пациентов с мекониевым илеусом, обязательная консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы – обязательная ДНК-диагностика [22].

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) [39].

<ul style="list-style-type: none">ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ, ОФВ₁, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
<ul style="list-style-type: none">уровень общего IgE > 500 ед/мл;наличие специфических <i>Aspergillus</i> IgE или положительная кожная проба с антигеном <i>Aspergillus</i>;наличие специфических <i>Aspergillus</i> IgG;изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии [12,40].

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

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

наличие КТ признаков хронического аспергиллеза легких,
наличие специфического IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови, выявление мицелия <i>Aspergillus</i> в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение <i>Aspergillus spp.</i> при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [41].

Диагностика цирроза печени у пациентов с МВ:

- Повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гаммаглутамилтрансферазы, в течение более, чем 6 месяцев при исключении других причин [42,43] (следует учесть, что данные показатели имеют невысокую специфичность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом));
- Пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [43];
- Удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [43,89]
- Характерная УЗИ-картина (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжесть, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [44,45,46];
- 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 [47];
- 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) [48,49].

Диагностические критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета (МЗСД):

гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л) или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе СГТТ (при уровне глюкозы плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы (CGM) при отсутствии симптомов [50].

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

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии:

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

или

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

1) 2 и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;

2) 3 и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет [51].

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, 52,53,19,30,2,22,54].

(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 [2,22].

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга - первые 2 месяца жизни [2,22].

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 [1,2,22,55,56].

(УУР – В, УДД - 2).

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) [1,2,6,38,]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

2) Потовая проба путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов коррелирует с определением уровня хлоридов, позволяет получить адекватный результат при количестве пота в образце – 3-10 мкл. Получил широкое распространение при внедрении массового скрининга новорожденных.

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель: выше 80 ммоль/л; пограничным значением – 50-80 ммоль/л; нормальным – до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению. Время сбора пота не должно превышать 30 минут, минимально допустимое количество пота – 75-100 мг (15 мкл в коллекторе “Macroduct”), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м²/мин [22]. 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 [22]

Рекомендации:

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

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

- наблюдение в центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе. Не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала*.

Примечание: *В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [1,2,6,38,57].

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 $8.98 \pm 3.42 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $25.78 \pm 4.41 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$. В ответ на введение гистамина ΔISC изменяется в положительную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $101.68 \pm 10.99 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ [58].

- 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) [2,22,59].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса [2], постоянно обновляемых баз данных: [60].

Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.

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

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

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

Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазную зондовую амплификацию либо QFMP – количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР [22,30,61].

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

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена CFTR позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенотипиями МВ [22].

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

- Рекомендовано проведение всем пациентам с МВ общего (клинического) анализа крови развернутого с целью ориентировочной оценки воспалительного процесса, контроля влияния на показатели крови проводимой терапии и в комплексной оценке нутритивного статуса [2,62,63,64].

(УУР – В, УДД – 3).

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

- Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с муковисцидозом при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек [65].

(УУР – С, УДД – 5)

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

Определение наличия панкреатической недостаточности

- Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности – копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [1,2,22].

(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 [1,2,6,22].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе, для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения*

эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры (через 7-10 дней от начала терапии).

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

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

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

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

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

Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особые условия культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов. Особенно для *V. serasia complex*, а также *S. aureus* в виде фенотипа мелких колоний [66,69].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Идентификацию *H.influenzae* следует проводить в соответствии с Рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>, Методическими рекомендациями для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*», 2000 года [67,68].

Длительность инкубации первичного посева необходима сроком не менее 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний [69].

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 [70].

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 [71].

Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [67].

Бактерии, вызывающие хроническую инфекцию при муковисцидозе могут расти в виде смеси колониальных морфотипов одного и того же микроорганизма. Чувствительность различных морфотипов в пределах одного образца может значительно варьировать. Необходимо определение антибиотикорезистентности каждого выделенного морфотипа [67].

Определение чувствительности типичных штаммов *S.aureus* к противомикробным препаратам может быть выполнено диско-диффузионным методом, методом градиентной диффузии, с использованием тест-систем, основанных на методе определения пограничных концентраций или методами серийных разведений (определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)) [67]. Определение чувствительности *S.aureus* ко всему перечню перечисленных для тестирования противомикробных препаратов следует проводить не чаще 2 раз в год. При всех последующих микробиологических исследованиях при выделении *S.aureus* следует проводить скрининг резистентности к β -лактамам у выделенного штамма с помощью цефокситина. [72].

Определение чувствительности штаммов *P.aeruginosa*. Для типичных штаммов *P.aeruginosa* тестирование может быть выполнено как диско-диффузионным методом, так и с использованием тест-систем, созданных на основе последовательных разведений как в варианте пограничных концентраций, так и серийных разведений с определением МПК, а также определение МПК методом градиента [73,74,75]. Определение чувствительности *P.aeruginosa* следует проводить отдельно для каждого морфотипа с указанием профиля чувствительности по каждому морфотипу. [76].

Для ингаляционных форм тобрамицина наряду с определением степени чувствительности *P.aeruginosa* следует определять значение МПК. [77].

Комментарии: Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (*Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos*) в 2005 году пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* точки для чувствительных штаммов <64мг/л, для устойчивых штаммов >128мг/л,

по сравнению со значением ≤ 4 мг/л для чувствительных штаммов и > 4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [78].

Определение чувствительности к колистину проводится методом МПК. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне [67].

Следует учитывать, что критерии для определения категорий активности колистина по отношению к микробу основаны на сывороточной концентрации антибактериального препарата системного действия. В связи с широким применением ингаляционных форм препарата эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения. В то же время к настоящему времени не определены критерии значения МПК для колистина при ингаляционном его применении. Использование критериев, основанных на сывороточных концентрациях, таким образом, может привести к ошибкам интерпретации результатов исследования чувствительности микроорганизмов для ингаляционных форм антибиотиков [2,77].

Определение чувствительности *Burkholderia cepacia* complex. По идеологии EUCAST не представляется возможным рекомендовать определение чувствительности бактерий *B.cepacia* complex для выбора противомикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных представителями этой группы микроорганизмов. [67]. В случае необходимости определения чувствительности *B.cepacia* complex следует использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов). [67].

Определение чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia*. При определении чувствительности штаммов *S.maltophilia* следует руководствоваться актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам [79].

Определение чувствительности *Achromobacter* spp. В настоящее время не определены стандарты определения чувствительности штаммов *Achromobacter* spp. При необходимости определения чувствительности *A.xylosoxidans* следует руководствоваться ФК/ФД (невидоспецифическими) пограничными значениями для МПК в соответствии с рекомендациями EUCAST либо согласно актуальной версии рекомендаций. [67].

При выдаче заключения по микробиологическому исследованию целесообразно указывать группу выделенных микроорганизмов в соответствии ранжированием бактерий по их клиническому значению при муковизицидозе. В отчете о результате исследования материала

от больного пациента с МВ рекомендуется указывать наличие мукоидных и немуюкоидных фенотипов *P.aeruginosa* [80].

При интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов следует указывать стандарт и год издания, по которому проводилось исследование [67,81,82].

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

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

У - Чувствительный при увеличенной экспозиции: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции»*, если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

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

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

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам диско-

диффузионным методом, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом градиентной диффузии, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам с использованием автоматических анализаторов, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом пограничных концентраций.

Пациентам с МВ с подозрением на микобактериоз, вызванный НТМБ необходимо исследование образцов диагностического материала как минимум один раз в год в динамике [1,2,6,22].

Показанием к исследованию диагностического материала на НТМБ служат: отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. В качестве диагностического материала используют: мокроту (или индуцированную мокроту), в случаях отсутствия мокроты – смыв с ротоглотки (СРГ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

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

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

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

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

(Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

Тесты на лекарственную чувствительность НТМБ проводят исключительно методом, определяющим минимальную подавляющую концентрацию препарата (МПК) (A26.30.004 Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений).

С целью контроля эффективности химиотерапии не реже, чем раз в 1-3 месяца необходимо проводить посев мокроты на выявление НТМБ в диагностическом материале [83,84].

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

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

Методы диагностики микобактериоза.

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

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

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

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

Посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, Финн-П используются как резервные диагностические методы. Продолжительность исследования 84 дня. Достоверная клиническая интерпретация результатов микробиологического обследования на наличие микобактерий достигается при обязательном соблюдении следующего правила:

молекулярно-генетическое, микроскопическое и культуральное исследование должны производиться параллельно только из одной и той же пробы диагностического материала.

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

При первичном выделении *B. ceracia complex*, *Achromobacter spp.*, *Ralstonia spp.*, *Pandorea spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Inquilinus spp.*, идентификацию рекомендуется использовать масс-спектрометрию или молекулярно-генетические методы с целью диагностики наличия перечисленных микроорганизмов у пациента с МВ [71].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендуется микологическое исследование биоматериала пациентам с МВ с подозрением на грибковые поражения легких и для контроля проводимой терапии: мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж, биоптаты, операционный материал (прямая микроскопия биоматериала, метод люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии с окраской калькофлюором белым, посев биоматериала на агаризованную среду Сабуро в модификации Эммонса), для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенных микромицетов [17,39,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

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

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

- Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлуором белым. Посев на микологические среды следует проводить при температуре 300°C и 370°C, 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) [1,2,17,22,39,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

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

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

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

- Чувствительность определения специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови у пациентов с ХАЛ составляет около 90%. При этом у 50% пациентов с МВ выявляют повышение специфического *Aspergillus* IgG в сыворотке крови без 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 (галактоманна (компонента клеточной стенки *Aspergillus* spp. тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad) в БАЛ.

- Специфичность и чувствительность определения галактоманна 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).

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

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

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

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

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

- Рекомендовано пациентам с МВ с подозрением на АБЛА для исключения/подтверждения микогенной сенсibilизации проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [39].

(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 [17,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- При гистологическом исследовании биоптата (патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала) при ХАЛ из каверны или зоны воспаления определяют гифы Aspergillus, признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения – диагностика нодулярного аспергиллеза, а также исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф Aspergillus в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики [15].

- 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 [87,88].

(УУР – С, УДД – 4).

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

Биохимическое исследование крови

- Рекомендовано проведение всем пациентам с МВ биохимического анализа крови общетерапевтического (общий белок, альбумин, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, определение активности амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня С-реактивного белка), ежегодно, по показаниям - чаще. Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям (Табл. 10, раздел 6 «Организация оказания медицинской помощи») [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендовано исследование кислотно-основного состояния крови (исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровней натрия и калия при подозрении на синдром Псевдо-Барттер у пациентов с МВ и при контроле терапии синдрома Псевдо-Барттер [2,89,90].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) всем пациентам при первичной диагностике МВ, и при наличии цирроза печени 1 раз в 6-3 мес. с целью контроля белковосинтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [22].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *также исследование коагулограммы может потребоваться при диагностике и терапии мекониевого илеуса, перед хирургическими вмешательствами и перед постановкой*

*порт-системы (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***) согласно соответствующим рекомендациям.*

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

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

- Рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови всем пациентам с МВ 1 раз в 6 мес. с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД [50,91].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано в качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД проведение оральное 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 [50,92,93].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Отклонения, выявленные в ходе единичного оральное 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 [50,91].*

- Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не рекомендуется в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [50,92].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *у пациентов с муковисцидозом нормальный профиль гликированного гемоглобина не исключает наличие сахарного диабета. Исследование может быть назначено с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД, а также пациентам с нарушением толерантности к глюкозе [94]. При нарушении толерантности к глюкозе кроме того исследуется уровень С-пептида в крови [95]. 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 мониторинга состояния. Измерение гликированного гемоглобина рекомендуется ежеквартально с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД [50,92].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *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 Д, подбора дозы витамина Д и, соответственно, профилактики остеопороза [96].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Исследование 1,25 (ОН)-D не рекомендовано [96].

Рабочая группа Международного Фонда Остеопороза (International Osteoporosis Foundation) и Международной Федерации Клинической Химии и Лабораторной Медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендует для исследования костного обмена ограничиться двумя маркерами сыворотки крови: N-концевые пропептиды проколлагена I типа (PIN -маркер костеобразования) сыворотки крови и C-концевые телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (СТХ-маркер резорбции кости) [97]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней оценки (через 3 мес.) эффективности антирезорбтивной (СТХ сыворотки) или костноанаболической (PINP сыворотки) терапии.

- Рекомендуется проводить мониторинг Исследования уровня железа сыворотки крови (ежегодно, по показаниям - чаще) с целью выявления дефицита железа и/или хронического воспаления [62].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендуется проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина В₁₂ в сыворотке крови всем пациентам с МВ, по показаниям с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии (Табл. 9, Приложение 7) [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

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

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

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

Низкие уровни жирорастворимых витаминов регистрируются практически у всех пациентов, несмотря на адекватную заместительную терапию.

Показано, что умеренно повышенные уровни ретинола (до 110 мг/дл) в сыворотке крови положительно коррелируют с ОФВ₁ (ОФВ₁ >80% у 90% из таких пациентов), независимо от возраста, панкреатической функции и нутритивного статуса, без каких-либо признаков токсичности.

У нелеченных пациентов с МВ геморрагический синдром может манифестировать витамин-К недостаточностью. У новорожденных и грудных детей она может проявиться необъяснимой геморрагической пурпурой, интестинальными кровотечениями, длительной кровоточивостью в местах инъекций. Старшие дети, находящиеся на интенсивной антибактериальной терапии или с сопутствующим поражением печени, также склонны к нарушению процессов коагуляции, даже на фоне приема витамина К.

- **Рекомендовано всем пациентам мужского пола** в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом проведение спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена *CFTR*, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции [98,100,101].

(УУР – С, УДД – 4).

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

- Рекомендовано всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом проведение гормонального исследования – определение уровня общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина (исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови) в сыворотке крови с целью диагностики гипогонадизма [102,103,104].

(УУР – В, УДД – 3).

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

Методы подбора патогенетической терапии (ивакафтор+лумакафтор)

- При назначении препарата ивакафтор+лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам не доступны для проведения данного исследования, то рекомендуется пациенту дополнительно провести анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации. Рекомендуется также исключить носительство варианта *L467F* гена *CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе

комплексного аллеля с мутацией F508del, доказанно приводящего к резистентности к терапии [105,106,107,108,109,110].

(УУР – С УДД – 4).

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

- При редких мутациях гена *CFTR* с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии [111,112,113,114].
- При отсутствии эффекта от (согласно инструкции) через 6 месяцев с начала терапии
- Всем пациентам - носителям комплексного аллеля для выяснения чувствительности к ивакафтору и лумакафтору [115,116,117]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста должны использоваться протоколы, разработанные под руководством Д. Бекмана [111, 112, 113, 114] и описанные в отечественной работе [118].

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 [1,2,22].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с муковисцидозом, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения за пациентом чаще используется рентгенография, в ряде центров - компьютерная томография [22].

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [1,2,22].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

- 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») [17,39,85,86].

- 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 [119,120].

(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 [121,122].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: КТ ОНП производится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в коронарной и сагиттальной проекциях. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), т.к. это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки). Взрослым КТ ОНП проводится 1 раз в 1-2 года или чаще по показаниям. В значительной мере патогномичными для ХРС при МВ КТ-признаками являются: деминерализация и медиализация крючковидного отростка в сочетании с заполнением верхнечелюстной пазухи плотным содержимым; гипоплазия (вплоть до агенезии) лобных и клиновидных пазух; медиализация («медиальное выбухание») латеральной стенки полости носа; более быстрый рост задних клеток решетчатого лабиринта по сравнению с передними. Должны оцениваться: наличие полипов носа (степень ПН I-III, согласно классификации Johansen LV, 1993), послеоперационные изменения. Рентгенография ОНП не является информативным методом диагностики ХРС при МВ. МРТ околоносовых пазух также не может быть альтернативой КТ, т.к. не позволяет оценить состояние костных структур.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г. № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: компьютерная томография придаточных

пазух носа, гортани, спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа, магнитно-резонансная томография околоносовых пазух.

Абдоминальная рентгенография

• Рекомендовано проведение абдоминальной рентгенографии (Обзорная рентгенография органов брюшной полости) при мекониевом илеусе и синдроме дистальной интестинальной обструкции (СДИО) с целью диагностики непроходимости кишечника [123,124].

(УУР –С, УДД -5).

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

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

Методы диагностики остеопороза

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

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

Повторные исследования рекомендовано проводить детям и взрослым до 50 лет:

- 1) приблизительно через 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD и пациент клинически стабилен,
- 2) каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD,
- 3) каждый год, если Z-критерий -2 SD и ниже или есть низкоэнергетические переломы в анамнезе или имеются значимые факторы риска остеопороза.

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

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

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

- Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза рекомендовано проводить рентгеноденситометрию (DXA) 1 раз в 6-12 мес у детей старше 8 лет и 1 раз в 12 мес у взрослых [36,125,126].

(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 [36].

- 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 [51]

(УУР – С, УДД – 5).

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

У детей с задержкой линейного роста и развития результаты МПК должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста, или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и возраста Z-критерии [51,127].

- У взрослых пациентов с МВ рекомендуется проводить остеоденситометрическое исследование (рентгеноденситометрию) поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции и с 20 лет - проксимального отдела бедренной кости (анализируется область шейки бедра (Neck) и общий показатель бедра (TotalHip), для заключения выбирается наименьшее значение Z- или T-критерия) с целью своевременной диагностики нарушения костной минерализации [36,127].

(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) [1,2,22].

(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 [2,128,129].

(УУР – С, УДД – 5).

Ультразвуковые методы исследования

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны) всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом, особое внимание уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени (доплерография сосудов портальной системы, дуплексное сканирование сосудов печени) с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания и их динамики [1,2,22].

(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, 22, 130].

(УУР – А, УДД –1).

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

- Рекомендовано всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с муковисцидозом выполнение урологического/андрологического обследования с проведением ультразвукового исследования половых органов (УЗИ органов мошонки, Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное, Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное) для выявления структурных и морфологических изменений [98,104,119,131].

(УУР – С, УДД – 4).

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

- Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, Эхо-КГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [2].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Электрокардиография

- Рекомендовано проведение электрокардиографии пациентам с муковисцидозом при Псевдо-Барттер синдроме с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонного насоса, препаратами против НТМБ, при длительном применении азитромицина** по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β2-адреномиметиков (2 недели) с целью оценки интервала QT [89, 132]

(УУР – С, УДД – 4).

Эндоскопические методы исследования

- Рекомендовано проведение трахеобронхоскопии пациентам с муковисцидозом в случаях необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости

бронхоальвеолярного лаважа, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности проведения консервативной терапии [1,2,17,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

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

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

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

- Рекомендуется проведение эндоскопии полости носа (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) пациентам с МВ по показаниям: при необходимости оценки выраженности хронического риносинусита, степени назального полипоза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки результатов эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств [133,134,135,136].

(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 [2,137,138].

(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 [139].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам с подозрением на мекониевый илеус рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки скорости кровотока и индекс резистентности на сосудах брыжейки в различных уровнях, определения наличие и характер свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковая доплерография сосудов брыжейки, ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости, ультразвуковое исследование органов мошонки, ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)) [139].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на мекониевый илеус для установления диагноза, оценки уровня поражения, определения объема контрастного вещества для проведения повторного тугого контрастирования [139].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Диагностические методы, применяемые при обследовании: ирригография (ретроградная), интервальная рентгенография для оценки пассажа по желудочно-кишечному тракту (А06.17.002 Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке, А06.18.002 Рентгеноконтроль прохождения контраста по толстой кишке).

- *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 исследования необходимо зафиксировать объем использованного контрастного вещества в медицинской документации для проведения повторного тугого контрастирования в качестве консервативного лечения мекониевого илеуса.

• Рекомендовано проведение диагностической лапароскопии пациентам с подозрением на мекониевый илеус для установления причины кишечной непроходимости [123,139].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: в настоящий момент в связи с активным развитием лапароскопической техники и анестезиологического пособия новорожденным и недоношенным детям, данный метод является наиболее информативным и наименее травматичным для верификации причин кишечной непроходимости. Если есть возможность, хирургическое лечение можно выполнить лапароскопически или расширить объем лечения до минилапаротомии в зоне интереса, либо, исключив анатомический дефект, поставить показания к консервативному лечению.

Инструментальная диагностика синдрома дистальной интестинальной обструкции

Синдром дистальной интестинальной обструкции – это частный случай низкой обтурационной кишечной непроходимости, возникающий при нарушении кишечного транзита у пациентов с муковисцидозом, старше неонатального возраста. Данное заболевание редко встречается в возрасте до 2 лет, в силу особенности диеты и сохранения перстальтической активности кишки. Для развития описываемого синдрома необходимо сочетание нескольких факторов – нарушенная секреция пищеварительных ферментов, пищевой рацион, состоящий из

продуктов, приводящих к загустению кишечного химуса (рис, яблоко, груша, банан, хлебобулочные изделия: пшеничный хлеб, макароны, печенье; картофель, чай, желе, мясо, курица или рыба), а также декомпенсация кишки на фоне хронического растяжения кишечной стенки. Заболевание проявляется по типу калового завала, но характерной особенностью является то, что обструкция происходит выше толстой кишки и стандартные консервативные методы разрешения калового завала будут не эффективны.

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

- Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии брюшной полости в прямой проекции вертикальном положении пациентам с МВ и клиникой низкой обтурационной кишечной непроходимости с целью оценки состояния органов брюшной полости [140,141,142].
(УУР – С, УДД – 5).

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

- Пациентам с подозрением на синдром дистальной интестинальной обструкции рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки характера содержимого кишечника, преимущественно в правых отделах брюшной полости. Определение наличия свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости, ультразвуковое исследование органов мошонки, ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)) [140,141].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на синдром дистальной интестинальной обструкции для установления диагноза, оценки уровня поражения [140, 142].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Диагностические методы, применяемые при обследовании: ирригография (ретроградная), интервальная рентгенография для оценки пассажа по желудочно-кишечному тракту

(A06.17.002 Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке, A06.18.002 Рентгеноконтроль прохождения контраста по толстой кишке).

- У детей с муковисцидозом и синдромом дистальной интестинальной обструкции целесообразно применение водорастворимых рентгенконтрастных средств, содержащих йод. Контрастное средство вводится эндпросветно, что минимизирует системное воздействие, но нужно учитывать воздействие на кишечную стенку. Также водорастворимое контрастное средство может всасываться в кишечнике, выводится в этом случае оно почками, и мы можем визуализировать на отсроченных снимках контрастное средство в собирательной системе почек. Чтобы минимизировать риск поражения слизистой, рекомендуется разведение с раствором натрия хлорида** 0,9% в соотношении 1:1.
- Введение бария сульфата** допустимо у данной группы пациентов, но не желательно поскольку продвижение бария по ЖКТ может быть нарушено, в следствие декомпесированного состояния и гиперперистальтической активности, которой у новорожденных детей нет. Это может привести к формированию обтурационной кишечной непроходимости бариевыми камнями на фоне всасывания жидкой части контрастного средства.

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

- Рекомендовано рассмотреть проведение диагностической лапароскопии пациентам с подозрением на синдром дистальной интестинальной обструкции без анамнеза оперативных вмешательств на брюшной полости (при отсутствии спаек) для верификации причины кишечной

непроходимости и для обеспечения визуализации места обструкции при применении минилапоротомного доступа при интестинотомии [142, 143,144].

(УУР – С, УДД – 4).

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 [2,22,145,146,147]

(УУР – С, УДД – 5).

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

2.5 Иные диагностические исследования

Дифференциальный диагноз

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация врача-фтизиатра, проба Манту, при необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходима консультация врача-иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т-клеток, В-клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – респираторные симптомы, сходные с муковисцидозом, при отсутствии частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом, «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Характерные клинические проявления: хронический бронхит, бронхоэктазы (у части пациентов), хронический синусит, хронический отит (триада

Картагенера у половины пациентов первичной цилиарной дискинезией сопровождаются сходными клиническими проявлениями и обратным расположением внутренних органов), патологические изменения по данным световой микроскопии (отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия) и/или электронной микроскопии (патология строения ресничек) биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, генетическое исследование (с помощью панелей, включающих гены DNAH5, DNAH11, DNAI1, DNAI2, NME8 (TXNDC3), DNAL1, CCDC151, CCDC114, ARMC4, CCDC114, ARMC4, CCDC103, DYX1C1, SPAG1, LRRC6, DNAAF2, DNAAF1 (LRRC50), C21orf59, DNAAF3, ZMYND10, DNAAF5 (HEATR2), HYDIN [84], RSPH1, RSPH9, RSPH4A, RSPH3, DRC1 (CCDC164), GAS8 (DRC4), CCDC65(DRC2), CCDC39, CCDC40, OFD1 (редкий фенотип), CCNO, RPGR и MCIDAS (два последних – пигментные ретинопатии, 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 мекониевого илеуса:

- *Болезнь Гирипрунга, нейроинтестинальная дисплазия*
- *Внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного*
- *Внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит*
- *Поражения нервного аппарата толстой кишки [148].*

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 [2,22].*

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

- Рекомендована пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет консультация врача-уролога/врача - уролога-андролога детского для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения [98,104].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Консультирование в процессе динамического наблюдения осуществляется по мере необходимости.

- Рекомендовано пациентам мужского пола с муковисцидозом при гипоплазии тестикул, гипогонадизме – наблюдение и обследование у врача-эндокринолога или врача-уролога/уролога-андролога детского для выявления признаков эндокринных, андрологических нарушений и решения вопроса о необходимости гормональной коррекции [98,99,104].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Цели лечения:

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

Обязательные составляющие лечения:

- Диетотерапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Муколитическая терапия;
- Дренажное бронхоальвеолярное lavage 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 [1,2,6].

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 [1,2,6,22].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: выбор лекарственных средств определяется индивидуально.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

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

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

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

В клинической практике для муколитической терапии используются:

- *дорназа альфа** - разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и является базисной муколитической терапией, обеспечивает эффект в течение суток. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы- 5 мг в сутки (по 2,5 мг x 2 р/дн через небулайзер); хронический полипозный синусит - 5 мг в сутки (2,5 мг – через небулайзер, 2,5 мг - с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1.25мг=1.25мл в каждый носовой ход) [1,2,22,149].*

- *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 [1,2,22,150,38], также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста [151].*

- *Маннитол** в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [2,22,152].*

*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 [153].*

*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 ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика >15%) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед*

применением ингаляцией антибактериальных препаратов, гипертонического раствора натрия хлорида, перед кинезитерапией [1,2,6,22].

(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» [1,2,22,154,155,156,157].

(УУР – В, УДД – 2).

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

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

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

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

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

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

3.1.3 Антибактериальная терапия (АБТ)

3.1.3.1 Общие принципы антибактериальной терапии

- Рекомендована антибактериальная терапия (плановые курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^5 колониеобразующих единиц при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причиннозначимых микроорганизмов [2,6,22,158,159,160,161].

(УУР – В, УДД – 2).

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

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

(УУР – С, УДД –5).

Комментарий: Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2,6,22,159,160,161].

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 [89,162,163,164,165,166,167,168,169,170].

- **Противопоказания:** определяются индивидуально и зависят от индивидуальной непереносимости (в том числе аллергии), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста пациента.
- **Выбор лекарственных средств** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному АБП; фазой заболевания (обострения – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); эффективностью терапии предшествующего обострения легочной инфекции (данные о природной резистентности основных патогенов, характерных для пациентов с МВ представлен в Приложении Гб).
- **Выбор пути введения** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; фазой заболевания (обострение – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная – стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре с курсом лечения 14-21 день. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». Лечение может проводиться в стационаре и в амбулаторных условиях. Внутримышечный путь введения при муковисцидозе применяться не должен в связи с необходимостью длительных частых курсов терапии, так как при МВ имеются особенности в фармакокинетике АМГ, β -лактамовых антибиотиков, выражающиеся в увеличении объема распределения на килограмм массы тела и снижении периода полувыведения. Увеличение системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса определяют необходимость применения высоких доз антибиотиков с более частым их введением [2,22,163,171,172,173,174].

○ **Безопасность:** в связи с применением у пациентов с муковисцидозом высоких доз, длительных курсов и комбинаций антибактериальных препаратов, одновременной терапии лекарственными препаратами разных групп, а также в связи с возможным нарушением функции печени, следует осуществлять соответствующие контролирующие мероприятия (клинические, лабораторные, инструментальные) для мониторинга возможных нежелательных эффектов лекарственных препаратов, их предупреждения и, при необходимости, терапии [2,176].

• 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 [2,22,89].

(УУР – С, УДД – 5).

Оценка эффективности АБТ: клинически (лихорадка, респираторные симптомы), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка, по показаниям - прокальцитонина (исследование уровня прокальцитонина в крови)) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $<10^4$ колониеобразующих единиц или отрицательный результат посева и т.д.).

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

Дополнительные замечания:

1. При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β -лактамы 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 максимально ранние сроки, как правило, с 3-х летнего возраста [177]. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;

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

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

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

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэи-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 мэи-

небулайзера должны подлежать термической дезинфекции. Для пациента с МВ важно производить замену компонентов мэш-небулайзера каждые 3 месяца [178].

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

5. Применение АБП внутривенно показано:

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

6. Организация внутривенной терапии в амбулаторных условиях способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в больницеотягощается 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 [2,179,180,181,182].

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

1. Опыт ранее проводимой внутривенной антибактериальной терапии в условиях стационара
2. Пациент, нуждающийся в проведении планового курса антибактериальной терапии, или имеющий обострение хронического бронхолегочного процесса, не требующий круглосуточного наблюдения медицинским специалистом, в том числе пациенты с тяжелым течением заболевания в стабильном состоянии, получающие на дому кислородотерапию (обеспечены концентратором кислорода, аппаратурой для неинвазивной вентиляции легких)

3. Положительное отношение пациента и членов семьи к проведению внутривенной антибактериальной терапии, отсутствие неврологических и психогенных нарушений, которые могут препятствовать безопасному проведению лечения в домашних условиях

Условия, необходимые для начала терапии в домашних условиях:

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

3.1.3.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae*

- Рекомендовано при выборе антибактериальных препаратов для терапии пациентов с муковисцидозом с высевом *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* применять ЛС в соответствии с чувствительностью с целью эрадикации причиннозначимого возбудителя (препараты, дозировки и кратность введения, представлены в таблицах 10,11) [2].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Антибактериальный препарат	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8 г	В/в	3-4

противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)				
Оксациллин**	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
Цефуросим** (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутри	2
	150-200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Азитромицин** (таблетки 125 мг – противопоказаны до 3 лет, суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 6 мес.)	>6 мес.-10 мг/кг	500 мг	Внутри	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин** (таблетки – противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	1 г	Внутри	2
Джозамицин** (противопоказание - при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	1-3г	Внутри	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	Внутри	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	Внутри	1- 2

Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 6 недель, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутри В/в	2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	500мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляции	2

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

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин**	60-90 мг/кг	1,5-2 г	Внутри	2-3
Амоксициллин+[Клавулан овая кислота]** (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутри	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
Цефуроксим** (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутри	2
	150- 200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефиксим (суспензия для приема внутри – противопоказана детям до 6 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям с массой тела до 25 кг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и капсулы противопоказаны детям до 12 лет)	8мг/кг	400 мг	Внутри	1-2
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефотаксим**	100-150 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4

Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	Дети с массой тела <40кг 100–150 мг/кг; Детям с массой тела >40 кг – 4-6г–	4-6 г	В/в	2-3
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	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) [2,22].

(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 [162,163,168,169,170,183,184] (табл. 12).

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

- 1) эндоназально мупироцин 2% 2 раза в день + обработка кожи водным раствором хлоргексидина** 0,5% в течение 5 дней;
- 3) полоскание полости рта 0,5% водным раствором хлоргексидина** в течение 2-х недель;
- 4) генеральная уборка жилого помещения;
- 5) ежедневная смена нательного белья в течение 5 дней;
- 6) стирка постельных принадлежностей, белья, полотенца в режиме высокой температуры еженедельно в течение всего периода лечения;
- 7) после инициации лечения необходима смена зубных щеток, расчесок, шариковых дезодорантов, губной помады;
- 8) все члены семьи, а также домашние животные должны быть обследованы и, в случае идентификации MRSA, санированы.

• При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса), рекомендуется проведение внутривенной или пероральной терапии в течение 2-х недель линезолидом** или тейкопланином, прочими антибиотиками, активными в отношении MRSA (табл.12) [2,163,183,184,185].

(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) [183,184].

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

Антибактериальный препарат	Суточная 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
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 недель, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг/сут по триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь В/в	2
Фузидовая кислота	40-60 мг/кг	2250мг	Внутрь	3

(противопоказана детям до 3 лет)	#<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			
Клиндамицин** (противопоказан детям до 3 лет)	20-40 мг/кг/сут 40мг/кг/сут	1,8-2,4г 1,8-2,7г	Внутрь В/в	3-4 3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни - 2-4 мг/кг/сут. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Тигециклин** (противопоказан детям до 8 лет)	В возрасте 8-11 лет - 2,4 мг/кг/сут максимальная доза - 100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг.	Начальная доза - 200 мг, далее 100 мг	В/в в течение 30-60 мин.	2
Линезолид** (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет)	до 12 лет – 20-40 мг/кг/сут (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг	1200 мг	Внутрь, В/в	3 – до 12 лет, 2 - старше 12
Ванкомицин**	40 мг/кг/сут	2 гр	В/в	2-4
#Ванкомицин** (формы для инъекционного применения) ¹	250 мг 2 раза в день. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл.	500 мг	Ингаляционно	2
Гейкоплатин	>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
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 - [89,162,163,168,169,170,183,184].

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*) (табл.13) [2,6,22,158,159,160,186,187].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4 поколения (табл.13). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию

В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии, допускается непрерывное применение препарата [188].

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

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

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амикацин**	20-30мг/кг	700 – 1500 г	в/в	1
Гентамицин**	10 мг/кг	10 мг/кг	в/в	1
	#<1 мес. 30 мг/кг;	1,5 г	Внутрь	2

Ципрофлоксацин** (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет)	>1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.)			
	10 мг/кг	800 мг	в/в	2
#Левифлоксацин** (противопоказан до 18 лет)	16-20 мг/кг	500-1000 мг/сут	Внутрь	1-2
	16-20 мг/кг	1000 мг	в/в	2
Цефтазидим**	150 – 250 мг/кг	6-9 г	в/в	2-3
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	в/в	2-3
Цефепим+[сульбактам] (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	с 2 месяцев - 50-80 мг/кг	4 г	в/в	2-3
Цефтазидим + [авибактам]**	до 18 лет не применяется	750/1500 мг	в/в	3
Цефтолозан + [Газобактам]**	#90-120 мг/кг	9 г	в/в	3 (в случае, если МПК для <i>P.aeruginosa</i> равна или более 2 мг/л - 30-40 мг/кг (по цефтолозану) 4 введения в сутки (каждые 6 часов))
Пиперациллин+[Газобактам] (противопоказан детям до 2 лет)	270-360 мг/кг	13,5 г	в/в	3-4
Цефоперазон+[Сульбактам]**	150-200 мг/кг	8 г	в/в	2
Азтреонам (противопоказан до возраста 9 мес.)	150-250 мг/кг	8 г	в/в	4
Имипенем+ Циластатин** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	50 – 100 мг/кг по имипенему	2-4 г	в/в	3-4
Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	60-120 мг/кг	3-6 г	в/в	3
Дорипенем	до 18 лет не применяется	3000 мг	в/в	3
Фосфомицин** (противопоказан детям до 12 лет)	0,2 – 0,4 г/кг	10 – 12 г	в/в	3-4

Примечания:

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

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

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

- Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, для увеличения продолжительности жизни пациентов [2,89,163,184,185].

(УУР – С, УДД – 5).

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

*При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 недель и более, использовать внутривенный способ введения и /или сокращать интервалы между курсами и/или между курсами в/в терапии применять ципрофлоксацин** в таблетках. Ципрофлоксацин** применяется также при каждой острой респираторной инфекции и обострении бронхолегочного процесса легкой степени)[1,6,38,158,161,163,189,190]. У детей младше 5 лет назначать ципрофлоксацин** по решению врачебного консилиума ввиду отсутствия альтернативного АБП.*

Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при МВ

Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве

- При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в лёгких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4-х раз в год рекомендуется проведение одного из 2-х режимов антибактериальной терапии с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для всех возрастов пациентов [10, 11, 31]:

- ингаляции тобрамицина** в виде раствора 300 мг х 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [1,2,6,22,158,159,160] (УУР – А, УДД – 2), возможна комбинация с ципрофлоксацином** (табл.13) в течение 3-х недель [1,2,22,89,158,159,160,163,185].

(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) [163] 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 [2,22,163,185].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина** доказана у детей с 6 месячного возраста [191].

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

У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низкими функциональными показателями), в отсутствие должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно иницирующее длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3-6 месяцев (по решению лечащего врача) [163]. Возможно добавление к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3-4 недель [2].

- При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя [89,163,185,190].

(УУР –С, УДД-5).

Комментарии: предпочтение отдаётся комбинации цефтазидима** с аминогликозидами (тобрамицин** или амикацин**). В случае сочетания *P. aeruginosa* со *S. aureus* рекомендуется комбинация меропенема** с тобрамицином** или амикацином** (табл. 13) [89].

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) [289].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов таблетированной или внутривенной антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания [2,89].

Таблица 14. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [2,22,190].

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

Примечание:

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

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

Офлоксацин – противопоказан детям (до 18 лет);

Противопоказания для остальных ЛС – см. табл.13.

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

Общие правила антимикробной терапии:

- Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia cepacia complex* немедленная антибактериальная терапия вследствие ее высокой вирулентности [1,2,89,163,184,185,192,193].

(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 [163,184,194].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Наибольшую активность in vitro сохраняют Цефтазидим**, Цефтазидим + авибактам**, Пиперациллин+Тазобактам, Меропенем**, Имипенем**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм** и #Тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны Меропенем**, #Тобрамицин**, #Сульфаметоксазол+Триметоприм**, #Пиперациллин+Тазобактам, #Доксициклин** и #Цефтазидим** (табл.15). Для оптимизации исходов «cepacia syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения #Сульфаметоксазол+Триметоприма**. Эффективно применение трёхкомпонентной схемы внутривенного введения Меропенема**, Тобрамицина** с Цефтазидимом** в течение 2 -х недель и более (табл.15) **[1,2,163,184,196].*

○ 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 ceracia complex* рекомендуется прием таблетированных форм #Сульфаметоксазола+Триметоприма** (табл.15) [1,2,163,184].

○ Большинство микроорганизмов *Burkholderia ceracia complex* демонстрируют резистентность к антисевдомонадным 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) [1,2,163,184,196].

- В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия сепатия-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 [1,2,163,194,196].

- Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение #Тобрамицина** (в виде раствора или в виде капсул с порошком для ингаляций), а также #Меропенема** и #Цефтазидима**, предназначенных для внутривенного использования (табл.15). Возможно ингаляционное применение #тиамфеникола глицината ацетилцистината (табл.15), выбор ингаляционного антибиотика в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результат чувствительности в посевах мокроты [2,89,162,163,184].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Таблица 15. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при эрадикации и терапии инфекции, вызванной *Burkholderia ceracia complex* [2,89,162,163,184]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения/сут
----------------------------	-------------------------	----------------------------	-----------------	------------------------

Цефтазидим+[Авибактам]** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	в возрасте 3-6 мес. 40 мг/кг/10мг/кг; В возрасте 6мес-18лет 50мг/кг/12,5мг/кг (максимально 2000/500мг)	7,5 г (15г при сепация-синдроме)	В/в	3
#Цефтазидим** (форма для инъекционного применения)	2г	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	2-4
# Ко-тримоксазол [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 <i>P.aeruginosa</i> , по остальным показаниям - до 18 лет,)	<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) [8,9]	1,5 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	В/в	2
#Левифлоксацин**	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**	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутрь, В/в	3-4

(таблетки противопоказаны детям до 3 лет или с массой тела <20кг)				
#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) [1,2,89,162,163,199,200,202].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

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

- **1 линия** - Пиперациллин+Тазобактам/#Меропенем**/
#Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.16);
- **2 линия** –#Цефтазидим**, #Миноциклин, #Колистиметат натрия**, #Хлорамфеникол**;
комбинированная терапия #Меропенем** и #Ципрофлоксацин** (Левифлоксацин**) (табл.16).
- **Альтернативная терапия:** #Меропенем** + #Миноциклин\#Левифлоксацин** +
#Хлорамфеникол**+ #Колистиметат натрия**(раствор для ингаляций) (табл.16)
[1,2,89,162,163,184,199,203].

(УУР – С, УДД – 5).

- После основного курса антибактериальной терапии рекомендовано назначать #Колистиметат натрия**(раствор для ингаляций) (противопоказан детям до 6 мес.) на 3 месяца. Можно использовать #Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.16) в течение 1 месяца [1,2,89,162,163,184,199,200,201,202,203].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

2-я линия: #Меропенема**

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

3-я линия: Для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter spp.*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов [1,2,89,162,163,184,199,200,201,202].

(УУР – С, УДД – 5).

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

[1,2,89,162,163,184,199,200,201,202].

Антибактериальные препараты	Суточная доза для детей	Суточная Доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Цефтазидим** (форма для инъекционного применения)	В возрасте до 2 мес: 25 – 50 мг/кг/сут, старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2

#Цефтазидим **	300 мг/кг	9 – 12 г	В/в	3
#Меропенем** (форма для инъекционного применения)	250 мг - 500 мг	-	Ингаляции	2
#Меропенем**	120 мг/кг	6 г	В/в	3
Пиперациллин+Тазобактам	400 - 500 мг/кг	13,5	В/в	3
# Ко-тримоксазол [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	Внутри	1- 2
#Хлорамфеникол**	50-100 мг/кг	2 – 4 г	Внутри, в/в	3-4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	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	Внутри	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 непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14.01.2019 №4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

3.1.3.7 Антибактериальная терапия микобактериоза

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

- Рекомендуется диагностически значимыми критериями микобактериоза у пациентов с МВ считать: положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или МБТ на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [204,205,206,207,208], (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 [206,207].

(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) [204,205,206,207,208], (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* [206,207]:*

- Рекомендовано пациентам с МВ и НТМБ проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями *M. abscessus complex* – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения с целью эрадикации данного возбудителя [206,207].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Указанные в таблицах и схемах антибактериальные препараты в РФ не имеют показания НТМБ, но это показание указано во всех в зарубежных клинических рекомендациях по МВ [206,207].*

*- интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно #азитромицина**) в сочетании с #амикацином** внутривенно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов: внутривенно #тигециклин**, #имипенем+циластатин** или #цефокситин (табл.17), что определяется (но не диктуется) результатами тестов на чувствительность к антибиотикам; Длительность фазы интенсивного лечения зависит от степени тяжести заболевания, результатов назначенного лечения и переносимости пациентом лекарственной схемы;*

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

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

*Схема внутривенного введения #амикацина** с #цефокситином и/или #имипенемом и/или #тигециклином является наиболее распространенной. К препаратам с установленной *in vitro**

активностью относятся макролиды (#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* [209] (что фенотипически выражается в индуцибельной резистентности к макролиду), либо мутация 23S rRNA (что приводит к высокой конститутивной резистентности к макролиду) может препятствовать переход с внутривенной на пероральную терапию (учитывая относительно низкую эффективность перорального приема антибиотиков), и в таком случае может быть показана продолжительная/сверхпродолжительная внутривенная терапия двумя и более эффективными антибиотиками.

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

Активность *in vitro* #кларитромицина** несколько выше, чем у #азитромицина**, однако данные по влиянию каждого из этих препаратов на экспрессию гена *erm* [209] противоречивы [210,211,212]. #Кларитромицин** (табл.17) является более сильным ингибитором ферментной системы P450, чем #азитромицин**, поэтому побочные взаимодействия препаратов с ним более распространены.

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

Фторхинолоны и #миноциклин и #доксациклин** (табл.17). редко демонстрируют активность *in vitro*, хотя они и включены в стандартную схему лечения [205,206,207].

- 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 [205,206,207].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 17. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета микобактерий *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) [2,205,206,207], Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза.

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин**	Детям: 15-30 мг/кг Подросткам: 10-15 мг/кг Максимальная доза: 1500 мг	15 мг/кг	В/в	1
#Амикацин**	250-500 мг	250-500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин**	Детям: 10-12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	150 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	200 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	В/в	3-4
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг (максимальная доза – 500 мг) Не рекомендуется	500 мг	Внутрь	2
		500 мг	В/в	2
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**	10-20 мг/кг (по триметоприму)	1920 мг	Внутрь	2
			В/в	2
#Этамбутол**	Младенцам и детям: 15 мг/кг подросткам: 15 мг/кг	15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем+[циластатин]**	Расчет дозы по имипенему: При массе тела до 40 кг – 60-120 мг/кг (максимальная доза – 2000 мг),	Расчет дозы по имипенему: Пациенты с массой тела >50кг: 2-2,25г (1гх2р/дн или 750 мг х 3р/дн) Пациенты с массой тела <50кг – 30 мг/кг (15 мг/кг х 2р/дн)	В/в	2-3
#Линезолид**	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 -1200 мг	Внутрь	1-2
		600 – 1200 мг	В/в	1-2
#Моксифлоксацин**	7,5-10 мг/кг (максимальная	400 мг	Внутрь	1

	доза – 400 мг в день) 7,5-10 мг/ (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	В/в	1
#Миноциклин	2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг)	100 мг	Внутрь	1-2
#Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	<12 лет с массой тела <50кг: 4мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	200 мг	Внутрь	2
# 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 СYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор СYP3A4	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	100 мг	В/в	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 [2,205,206,207].

Таблица 18. Важные побочные/токсические действия антибактериальных препаратов и рекомендуемые методы контроля за бактериями MAC и MABSC при MB [1,2,176,205,206,207]

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
#Амикацин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови ¹ Проверка концентрации креатинина в крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Азитромицин**	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики, аудиограммы ЭКГ
#Кларитромицин**	Гепатит Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими пробирными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
#Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол+ триметоприм)**	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики
#Этамбутол**	Неврит зрительного нерва Периферическая невропатия	Проверка симптоматики (потеря цветового зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения ² Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
#Имипенем+циласттин**	Гепатит	Печеночные пробы

#Имипенем+циластатин** (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
#Линезолид**	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов
#Моксифлоксацин**	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ
#Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
#Рифампицин** и #рифабутин**	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание 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 Анализ крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
#Рифабутин**	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики Проверка симптоматики

#Стрептомицин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Тигециклин**	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит Гипопротеинемия Билирубинемия	Проверка симптоматики Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови ³ Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови

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

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

³У лиц с почечной недостаточностью

3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных МАС

(*Mycobacterium avium complex*)

Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ, инфицированных МАС (*Mycobacterium avium complex*): [205,206,207]

- В случае с чувствительной к #кларитромицину** формой поражения нетуберкулезными микобактериями легких (НТМБ) группы МАС рекомендовано применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно #азитромицина**), #рифампицина** и #этамбутола** (табл. 17) [205,213];

(УУР –С; УДД –5).

Комментарии:

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

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

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

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

Пациенты с высокой бактериальной нагрузкой (согласно положительному результату в тесте микроскопии мазка мокроты, наличию каверны и/или существенных воспалительных процессов в легких, или систематических симптомов на рентгене) могут почувствовать улучшение после первоначального (1-3 месяца) курса инъекций #амикацина** или #стрептомицина** (табл. 17) в дополнение к стандартному курсу лечения из трех препаратов для пациентов с заболеваниями легких, вызванными МАС. Имеющиеся данные не показывают различий между токсичностью при приеме 15 мг/кг #амикацина** (табл. 17) 1 раз в день или 25 мг/кг три раза в неделю [214].

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 [162].

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБЛ группы МАС с целью профилактики развития резистентности [206,207].

(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** [213] 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 [213,215,216]. #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 [217,218,219].

- 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. [220,221].

(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 [205].

(УУР –С УДД –5).

Комментарии: В таких случаях рекомендовано проводить терапию обеих инфекций. Поскольку *рифампицин*** (группа противотуберкулезные препараты) ускоряет почечный метаболизм триазоловых противогрибковых препаратов, лечение аспергиллеза при заболеваниях легких, вызванных МАС, представляется более сложным. Первый способ – применять *рифабутин*** вместо *рифампицина*** (лечение *рифабутином*** сопровождается индукцией печеночных ферментов, относящихся к подсемейству цитохрома P450) в сочетании с обычными дополняющими препаратами для эрадикации МАС и *вориконазолом*** или *позаконазолом***, который может быть меньше подвержен действию дополняющих препаратов *рифабутина***, чем *вориконазол***, с корректировкой дозировки в соответствии с уровнями концентраций (табл. 17) [205,222,223]. При недоступности терапевтического лекарственного мониторинга вместо *рифампицина*** может применяться *амикацин** через небулайзер [162,205,224].

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% [225].

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 [40,41].

ХАЛ развивается у 2-5% пациентов с МВ. Инвазивный аспергиллез легких у пациентов с МВ возникает редко (0,5-1%) [225].

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) [17,39,85,86].

- Рекомендовано применение антимикотических препаратов как этиотропной терапии при АБЛА и ХАЛ (табл.19) [17,39,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 19. Антимикотики, применяемые при АБЛА и ХАЛ [17,39,85,86]

Антимикотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	400 мг	Внутрь	2
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг в первые сутки, затем 16 мг/кг	12 мг/кг в первые сутки, затем 8 мг/кг	В/в	2
#Итраконазол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	до 12 лет 5 мг/кг, старше 12 лет 200 мг	400 мг	Внутрь	2
#Позаконазол таблетки	-	300 мг 2 р в 1 день, затем 300 мг/сут	внутри	1 (в первый день – 2р/дн)
#Позаконазол** суспензия для приема внутрь (противопоказан детям до 13 лет)	-	600 мг	внутри	2-4
#Каспофунгин** (противопоказан детям до 3 мес жизни)	70 мг/м ² в 1-й день, затем по 50 мг/м ² (суточная доза не выше 70 мг)	70 мг в 1-й день, затем по 50 мг	в/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный].	3-5 мг/кг/сут	3-5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В [Липидный комплекс]	5 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В**	0,6–1,0 мг/кг/сут	0,6–1,0 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный] (форма для инъекционного применения) (противопоказан детям до 1 мес жизни)	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через небулайзер ¹ :	два раза в неделю
#Амфотерицин В [Липидный комплекс] (форма для инъекционного применения)	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через небулайзер ¹ :	два раза в неделю

Примечания:

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

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

² - Ингаляции **Амфотерицина В** [липосомального] или **Амфотерицина В** [Липидного комплекса] могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [162,226,227].

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

При использовании **вориконазола**** и других средств группы триазолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении **вориконазола**** следует отменить **рифампицин**** или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (ингибиторы протонной помпы, **карбамазепин****, **фенитоин****), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация **вориконазола**** в плазме и тканях обычно не достигается.

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

Терапия АБЛА

- При АБЛА рекомендовано применение кортикостероидов для системного применения и противогрибковых лекарственных средств группы триазолов (**вориконазол**** и **итраконазол**) (табл.19)[39,85,228].
(УУР – С, УДД – 5).

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

Использование кортикостероидов для системного применения рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в

легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы триазолов [39,85,228].

Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон** по 0,5–1,0 мг/кг/сут или другой кортикостероид системного действия в эквивалентной дозе (например, метилпреднизолон**) в течение 14 дней в зависимости от степени бронхообструктивного синдрома. Последующее снижение дозы (от 5 до 10 мг каждые две недели) в течение 1-3-5 месяцев. Продолжительность лечения зависит от активности и тяжести заболевания. Низкая поддерживающая доза (от 5,0 до 7,5 мг / сут) может потребоваться в течение длительного времени для контроля заболевания и предотвращения рецидивов у некоторых пациентов. [229,230].

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

Во время ремиссии пациенты в специфической терапии не нуждаются.

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

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

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

Терапия ХАЛ

- Рекомендовано в качестве лечения ХАЛ у пациентов с МВ использовать длительный курс противогрибковых лекарственных средств, лечение «фонового» заболевания и уменьшение ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургического удаления очагов поражения. [15,17,18]. (УУР – С, УДД – 5).

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

в/в при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов.

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

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

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

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

3.1.5 Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

• Заместительную терапию панкреатическими ферментами (Панкреатин**), (в виде минимикросфер, с рН-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты [231,232,233,234,235] 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) [2,19,233,234,235,236].

(УУР – В, УДД – 3).

Комментарий: При проведении заместительной терапии необходимо контролировать:

- показатели копрограммы, в первую очередь количество нейтрального жира;
- частоту и характер стула;
- ежемесячную прибавку массы тела и динамику роста пациента.

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

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

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Выбор пути введения: внутрь до и во время каждого приема пищи. Панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие минимикросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи, или принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой и может проглотить капсулу.

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

Оценка безопасности лечения - по клиническим признакам.

Дополнительные замечания:

Подбор доз панкреатических ферментов проводится эмпирически.

- Доза панкреатина индивидуальна для каждого пациента.*
- У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира.*
- Подбор дозы можно начать в зависимости от массы тела, что составляет в начале лечения 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше четырех лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. В дальнейшем доза может постепенно повышаться до нормализации симптомов стеатореи. Дозу следует определять также в зависимости от выраженности кишечного синдрома, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса.*
- Новорожденным на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500-3333 ЕД липазы (1/4-1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле). Эти дозы соответствуют примерно 600-800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров или по ½-1 мерной ложке кишечнорастворимых гранул из флаконов [11, 12, 37]. В настоящее время рекомендуется подсчет панкреатических ферментов по потребляемому жиру с расчетом коэффициента на 1 гр жира. Доза рассчитывается индивидуально. Допустимые значения коэффициента от 500 до 4000 ЕД на 1 гр жира.*
- У ряда пациентов, особенно при белково-энергетической недостаточности, гиперацидности и других состояниях, может потребоваться повышенная доза панкреатина более 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела в сутки или 4000 ЕД на 1 г потребленного жира [237,238,239,240,241,242,243,244,245].*

- 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 [19].
- 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 [22,89].

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 [50,91].

- 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 [50,91].

(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 [50,91].

(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 [50,91].

(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 [50,91,246,247].

(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 [50,91].

(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 [50,91].

(УУР – С, УДД – 5).

3.1.7 Терапия поражения печени

- Рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) (противопоказание до 3 лет для капсул, нет противопоказаний для суспензии для приема внутрь)

пациентам с МВ с целью предотвращения гепатобилиарной патологии и терапии имеющихся поражений печени при отсутствии медицинских противопоказаний [1,2,22,248,249].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, острые воспалительные заболевания желчного пузыря.

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

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

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

Тем не менее, в настоящее время, убедительных доказательных данных о предотвращении развития фиброза и цирроза на фоне приема УДХК нет [250].

Пациентам с МВ рекомендуется минимизировать применение гепатотоксичных лекарственных средств, исключение алкоголя [2,249].

- 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 [2,249,251].

(УУР - С; УДД-5).

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

3.1.8 Терапия остеопороза у пациентов с МВ

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

- Рекомендовано лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе у пациентов с МВ [36,96,125,252].

(УУР – С, УДД – 5).

- Колекальциферол**, в том числе, в виде капель для приема внутрь, рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D в виде приема один раз в день

ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(ОН)D сыворотки не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) (табл.20) [96,253,254, 255].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарии:

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

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

• Рекомендовано терапию остеопороза при МВ проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [36,125,252].

(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 [256].

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 [257].

3.1.9 Терапия хронического риносинусита и назального полипоза

- Рекомендуется ирригационная терапия при наличии ХРС [122,258].

(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 [96,259,260].

(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 фууроат 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 remodelировании легочной ткани и развитии патологически извитых и увеличенных бронхиальных артерий. В ряде случаев ангиографически не подтверждается развитие патологических бронхиальных артерий и причиной кровохарканья является эрозивное поражение слизистой бронхоэктазов. Лечебные мероприятия включают в себя снижение активности гнойного воспаления в бронхах, гемостатическую терапию и хирургическое пособие.

- Рекомендовано в качестве гемостатической терапии пациентам с кровохарканьем применять этамзилат** (внутривенно или внутрь) и/или ингибиторы фибринолиза: аминокaproновая кислота** и транексамовая кислота**. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови: свежзамороженная плазма, Фактор свертывания крови VIII**, факторы свертывания крови (Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**, Эптаког альфа (активированный)**) [261,263,264,265].

(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 [261,264].

(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 [261,264].

(УУР – С, УДД – 5).

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие [261,264].

(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 [128,129].

(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 [266,267,268]. Цель проведения НИВЛ - нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НИВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [261,262].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

Показания для вентиляции легких при ХДН:

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

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

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

3.1.12 Консервативная терапия мекониевого илеуса

Формы мекониевого илеуса:

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

При неосложненном мекониевом илеусе возможна консервативная терапия.

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

Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [22,269].

• 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 [123,270,271].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Консервативные мероприятия:

- *Пероральное введение водорастворимого контрастного вещества с рентгенконтролем пассажа по ЖКТ (А06.17.002 Рентгеноконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке)*
- *Перорально муколитики (#N-ацетилцистеин в разведении 1:5 в дозе 1,0 мл/кг)*
- *Высокая очистительная клизма с муколитиками - #N-ацетилцистеин в разведении 3 мл на 200,0 мл физиологического раствора NaCl под ультразвуковым контролем заполнения кишечника или без такового максимально щадящим способом выверенным объемом жидкости*
- *Повторное тугое контрастирование толстой кишки рентгеноконтрастными водорастворимыми растворами с созданием коло-илеального рефлюкса [270].*

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 [1,2,272,273].

(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 [274].

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 [1,2,89,90].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

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

3.1.15 Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор)

▪ **Рекомендуется** применение комбинации ивакафтор+лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышения лёгочной функции, снижения частоты лёгочных обострений и замедления прогрессирования заболевания. [117, 275,276].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарии:

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

Таблица. Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

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

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей

- **Противопоказания**

Детский возраст до 2 лет для лекарственной формы в гранулах;

Детский возраст до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.

- **Во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор необходимо контролировать**
 - Активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови и Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови перед началом лечения препаратом

ивакафтор+лумакафтор, каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год.

- При назначении **ивакафтор+лумакафтор** необходимо проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (Консультация врача-офтальмолога, Офтальмоскопия, Визометрия, Биомикроскопия глаза)
- **Эффективность терапии** следует оценивать через 6 месяцев по снижению числа обострений, потребности в АБТ, функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы), показателям спирометрии, ИМТ. [117]
- **При отсутствии эффекта** через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор необходимо:
 - дополнительное обследование на носительство комплексного аллеля - секвенирование всего гена CFTR для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (см раздел «лабораторные диагностические исследования») (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказанно приводящего к резистентности к терапии [105] любым доступным методом исследования.
 - проведение форсколинового теста на кишечных органоидах (см. раздел Методы подбора патогенетической терапии)
- **Лечение пациентов следует прекратить** при повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВНГ) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН. при выявлении катаракты.
- **Следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях** (согласно инструкции к препарату), в т.ч., с противогрибковыми препаратами для системного применения- производными триазола, рифампицином** и зверобоем продырявленным [115]

3.1.16 Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям

Для терапии МВ применяется ряд лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно

приниматься специалистами медицинской организации федерального уровня на основании индивидуальных показаний.

- Рекомендуется рассмотреть назначение кортикостероидов для системного применения при:
 - тяжелом течении, обусловленном частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;
 - длительном воспалительном процессе, осложненном образованием ателектатических изменений в легких;
 - выраженном и стойком обструктивном синдроме, рефрактерном к действию β_2 -агонистов;
 - аллергическом бронхолегочном аспергиллезе (АБЛА) [1,2,22]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: кортикостероиды для системного применения в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели. Чаще всего для поддерживающей терапии назначают преднизолон** по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки альтернирующим курсом. Его следует принимать внутрь через сутки (постоянно). При использовании ингаляционных форм глюкокортикостероидов медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты, хотя оценка их эффективности требует проведения исследований [1,2,277].

- Рекомендовано назначение макролидов (#Кларитромицин**, #Азитромицин**) пациентам с МВ и хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных ЛС с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [1,2,6,22,163,278,279,280,281]:

- #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 [2,163,278,279,280].

(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 [2,163,281].

(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