

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

УТВЕРЖДАЮ

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

С.В.Готьё

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
академик РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»

С.И.Купцев

УТВЕРЖДАЮ

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

Н.Д.Одинаева

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

Клинические рекомендации

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

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

Возрастная группа: Дети/ взрослые

Год утверждения: **2025**

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 | 9 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)..... | 10 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 10 |
| 1.2.Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).... | 10 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 15 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10)..... | 16 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 16 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 19 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 28 |
| 2.1 Жалобы и анамнез..... | 31 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 31 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования..... | 31 |
| Тесты для установления диагноза муковисцидоз..... | 31 |
| Прочие лабораторные исследования, проводимые при диагностике и в процессе динамического наблюдения..... | 36 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования..... | 56 |
| 2.5 Иные диагностические исследования | 71 |
| Дифференциальный диагноз..... | 71 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 75 |
| 3.1 Консервативное лечение | 76 |
| 3.1.1 Муколитическая терапия..... | 76 |
| 3.1.2 Бронхолитическая терапия..... | 78 |
| 3.1.3 Антибактериальная терапия (АБТ)..... | 79 |
| 3.1.3.1 Общие принципы антибактериальной терапии | 79 |
| 3.1.3.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) и <i>Haemophilus influenzae</i> | 85 |
| 3.1.3.3 Антибактериальная терапия при MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) - инфекции..... | 88 |
| 3.1.3.4 Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте/бронхиальном секрете <i>P.aeruginosa</i> | 91 |
| 3.1.3.5 Антибактериальная терапия при высеве из мокроты/бронхиального секрета <i>Burkholderia cepacia</i> complex | 97 |
| 3.1.3.6 Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета <i>Achromobacter</i> spp. | 100 |
| 3.1.3.7 Антибактериальная терапия микобактериоза | 103 |
| 3.1.3.7.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного <i>M. abscessus</i> | 112 |
| 3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных MAC (<i>Mycobacterium avium</i> complex)..... | 113 |
| 3.1.4 Терапия поражений легких, вызванных грибами рода <i>Aspergillus</i> | 114 |
| 3.1.5 Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы | 118 |
| 3.1.6 Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МАСД) | 120 |
| 3.1.7 Терапия поражения печени | 122 |
| 3.1.8 Терапия остеопороза у пациентов с МВ | 122 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 3.1.9 | Терапия хронического риносинусита и назального полипоза..... | 124 |
| 3.1.10 | Консервативная терапия легочного кровотечения и кровохарканья..... | 124 |
| 3.1.11 | Терапия дыхательной недостаточности..... | 125 |
| 3.1.12 | Консервативная терапия мекониевого илеуса | 127 |
| 3.1.13 | Консервативная терапия синдрома дистальной интестинальной обструкции | 128 |
| 3.1.14 | Терапия псевдо - Барттер синдрома..... | 128 |
| 3.1.15 | Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор) | 129 |
| 3.1.15.1 | Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор**) | 129 |
| 3.1.15.2 | Патогенетическая терапия ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | 132 |
| 3.1.15.3 | Нежелательные реакции на фоне таргетной терапии и стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии..... | 139 |
| 3.1.15.4 | Критерии мониторинга безопасности таргетной терапии (табл.26)..... | 141 |
| 3.1.15.5 | Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор+лумакафтор** или ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор при муковисцидозе..... | 144 |
| 3.1.15.6 | Смена препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в рамках МНН | 145 |
| 3.1.16 | Мониторинг тревоги и депрессии | 146 |
| 3.1.17 | Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям | 148 |
| 3.1.18 | Лечение пациентов – носителей патогенных вариантов, связанных с CFTR | 150 |
| 3.2 | Кинезитерапия..... | 150 |
| 3.3 | Диетотерапия и витаминотерапия | 154 |
| 3.3.1 | Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ без таргетной терапии | 154 |
| 3.3.2 | Дети первого года жизни..... | 161 |
| 3.3.3 | Питание дошкольников, школьников и взрослых | 164 |
| 3.3.4 | Микронутриенты и витамины | 166 |
| 3.3.5 | Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ..... | 169 |
| 3.3.6 | Программы ЭВМ для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов | 170 |
| 3.4 | Хирургическое лечение | 171 |
| | Хирургическое лечение эпизодов кровохарканья и легочных кровотечений | 171 |
| 3.5. | Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом | 178 |
| 3.6 | Беременность при муковисцидозе..... | 179 |
| 3.7 | Паллиативная помощь | 185 |
| 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..... | 186 |
| 5. | Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 186 |
| 6. | Организация оказания медицинской помощи..... | 192 |
| 7. | Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) | 208 |
| | Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 208 |
| | Список литературы | 209 |
| | Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций | 249 |
| | Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 258 |
| | Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата | 262 |
| | Приложение А3.1. Классификация аспергиллеза | 266 |

| | |
|--|-----|
| Приложение А3.2. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом | 267 |
| Приложение А3.3. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ | 271 |
| Приложение А3.4. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ | 272 |
| Приложение А3.5. Патогенные варианты гена CFTR, чувствительные к препарату ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | 273 |
| Приложение А3.6. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии и при смене препарата в рамках единого МНН | 274 |
| Приложение А3.7. Патогенные варианты в генотипе пациента, не внесенные в инструкцию к препаратам, но имеются данные по результатам исследования эффективности на кишечных органоидах или в клинических наблюдениях и исследованиях | 278 |
| Приложение А3.8. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом | 280 |
| Приложение А3.9. Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом | 282 |
| Приложение А3.10. Принципы наблюдения за младенцами от пациенток с МВ, получавшими в течение беременности патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.) | 284 |
| Приложение А3.11. Расшифровка примечаний | 290 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 291 |
| Приложение Б1. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ | 291 |
| Приложение Б2. Алгоритм принятия решения о грудном вскармливании у младенцев от пациенток с МВ, получавших в течение беременности и получающих патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.) | 292 |
| Приложение В. Информация для пациента | 293 |
| Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях | 298 |
| Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах | 298 |
| Приложение Г2. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза Чайлд-Пью (the Child–Pugh score) | 299 |
| Приложение Г3. Шкала оценки хронического риносинусита по данным КТ ОНП | 301 |
| Приложение Г4. Опросник по состоянию здоровья-9 (PHQ-9) | 303 |
| Приложение Г5. Шкала уровня тревоги GAD-7 | 305 |

Список сокращений

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
АБП – антибактериальные препараты системного действия
АБТ – антибактериальная терапия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БОС – бронхообструктивный синдром
БЭ – бронхоэктазы
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВГН – верхняя граница нормы
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
ГВНП CFTR - Генетические варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
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 – кортикостероиды системного действия
КНТ– кинезитерапия
КТ – компьютерная томография
КТ ОНП – компьютерная томография околоносовых пазух (спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа/компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани)
ЛС – лекарственные средства
МБЛ – карбапенемазы класса металло-β-лактамаз
МГМ молекулярно-генетические методы
МВ – муковисцидоз

МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

МАСД – муковисцидоз-ассоциированный 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 – нетуберкулезные микобактерии

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОНП – околоносовые пазухи

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за секунду

ОЕЛ – общая емкость легких

ОО – остаточный объем легких

ПБС – псевдо-Барттер синдром (синдром псевдо-Барттера)

ПГТ-М – преимплантационное генетическое тестирование на муковисцидоз (A10.20.001

Преимплантационное генетическое тестирование)

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест (A12.22.005 Проведение глюкозотолерантного теста)

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

ФОЕ – функциональный остаточный объем легких

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХАЛ – хронический аспергиллез легких

ХРС – хронический риносинусит

ЦОГ-2 – ингибиторы циклооксигеназы-2 (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты группы коксибы)

ЦТ– центр трансплантации

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

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)

APRI - AST to Platelet Ratio Index (отношения уровня АСТ к тромбоцитам)

Всс - *Burkholderia cepacia* complex

CGM – continuous glucose monitoring (непрерывный мониторинг глюкозы/ исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторингования)

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*)

НУНА – 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 фиброза 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 рецидивирующие лёгочные кровотечения, рецидивирующий пневмоторакс, ДН (дыхательная недостаточность) и СН (сердечная недостаточность) любой степени. При наличии выше указанных "жизненных показаний" по решению врачебной комиссии могут быть назначены препараты по торговому наименованию.

Жизненные показания определяет врачебная комиссия медицинской организации, в которой оказывается помощь пациенту по получению медицинского обеспечения (приказ Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н.

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. По состоянию на 25 сентября 2024 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлены всего 1167 генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (ГВНП *CFTR*), из них 1085 клинически значимых (патогенных). 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 (52,8%), CFTRdele2,3 (6,21%), E92K (3%), 2143delT (2,15%), 3849+10kbC>T (2,02%), W1282X (1,9%), 2184insA (1,85%), 1677delTA (1,81%), N1303K (1,54%), G542X (1,35%), L138ins (1,24%) [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, 5].

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 | Холестаз, холелитиаз | Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) |
| Кишечник | Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс | Кишечная непроходимость СДИО Выпадения прямой кишки, |
| Околоносовые пазухи | Обструкция 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 с 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 порядка Enterobacterales.

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

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

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раз ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* [6,7]. 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. [8].

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 больных муковисцидозом микроорганизмами 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 [6]

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

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

Частота хронического инфицирования дыхательных путей *S. aureus* составляет 56,0%, *P. aeruginosa* – 32,1%, *Bcc* – 6,6%, *MRSA*- 6,4%, *Achromobacter spp.*-3,9%, *S. maltophilia*– 3,4%. В 7,5% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, среди которых наиболее часто встречающиеся представители семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella spp.*: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica*; *Escherichia coli*), *Serratia spp.* (семейство Yersiniaceae), *Proteus spp.* (семейство Morganellaceae А и др.), а также представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) (*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 НГОВ составляет 0,9 %.

Наиболее часто встречающимися в респираторных образцах пациентов с муковисцидозом микроорганизмами являются грибы *Candida spp.*, распространенность которых достигает до 80%. Однако, клиническое значение этих видов при муковисцидозе остается неясным.

Другой представитель грибов - *Pneumocystis jirovecii* был также обнаружен у пациентов с МВ. При этом, отмечается, что ДНК *P. jirovecii* чаще всего находили в образцах мокроты при легочных обострениях. Распространенность *P. jirovecii* у пациентов с МВ, которым не делали трансплантацию легких, варьировала: 2,5% во Франции, 7,4% в Германии, 21,5% в Испании и 38,2% в Бразилии. Пневмоцистная пневмония также была зарегистрирована у пациентов с МВ после трансплантации легких. Это обстоятельство возможно требует внедрения профилактических стратегий. Однако из-за нерегулярного скрининга на *P. jirovecii* истинная распространенность и клиническое значение этого гриба у пациентов с МВ остаются неясными. Также существуют виды *Scedosporium* и *Rasamsonia*, которые могут вызывать инвазивные заболевания у пациентов с МВ после трансплантации легких. Также *Exophiala* (*Wangiella*) *dermatitidis* может быть выделен из респираторных образцов у пациентов с муковисцидозом, и имеются сообщения о его потенциально неблагоприятном влиянии [398].

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к противомикробным препаратам системного действия 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 – мутациями, 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. [9,10]

Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикоидная 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 [11,12].

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей на функцию дыхания пациентов с МВ [11,12,13]. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus* spp. не является показанием для назначения системных 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* [14,15].

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 [16,17].

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» 1:7411 новорожденных [1,5].

Частота носительства одного патогенного варианта в гене *CFTR* значительно варьирует в различных популяциях. В российской популяции она составляет примерно 1:40 человек [399]. Этот показатель сравним с частотой, наблюдаемой в других европейских популяциях – частота гетерозиготных носителей вариантов гена *CFTR* среди европейцев составляет около 4% [400], ашкеназских евреев - примерно 2% [401], в азиатских популяциях частота носительства

значительно ниже - около 0,2% [402]. Среди коренных американцев частота носительства мутаций в гене CFTR составляет примерно 0,1% [403].

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 [18,19].

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 удастся 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* (MBTP). Используются коды из соответствующего раздела
 - 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, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) 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 |

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 плода - гиперэхогенного кишечника, мекониевый илеус - при рождении.*

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

Мекониевый илеус – это синдром, характеризующийся 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 [20]. Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. Пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз [1,21]. 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 [22].

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, а также недостаточного поступления 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 медленно развивающейся 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 при поцелуе.

Деформации грудной клетки.

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

Признаки хронического риносинусита, с полипами или без.

Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cystic fibrosis-associated liver disease (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 [23,24].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [25]. 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 (о наличии гипертензии не известно) 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 потовую пробу для исключения МВ [23,24].

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 [18], 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-ассоциированный сахарный диабет (МАСД), 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 МАСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МАСД составляет 24 года, по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без диабета [26].

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 [27,28].

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 [1,2,29].

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

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для муковисцидоза [2,29].

| 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. ceratia</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 клетки (прицельная рентгенография органов грудной клетки/рентгенография легких) • 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 [30,31], 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 [32,33,34].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50 - 75%) [35].

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% [36,31].

Во взрослой популяции пациентов с муковисцидозом частота низких показателей МПК составляет 43,6%, остеопороза - 8,4% [32].

Классификация аспергиллеза легких представлена в приложении А3.1.

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 фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности [14].

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 [14,16,17].

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.

Клинические проявления у носителей вариантов гена CFTR и CFTR ассоциированных заболеваний

Гетерозиготные носители имеют только один патогенный вариант гена CFTR, они экспрессируют вдвое меньше каналов CFTR, чем люди без вариантов в гене CFTR [404].

Исторически считалось, что у носителей одного патогенного варианта функция канала CFTR обеспечивает нормальную работу хлорного канала [405] и в большинстве случаев отсутствуют симптомы заболевания МВ [406].

Однако, оценка состояния здоровья гетерозиготных носителей вариантов гена CFTR показала, что у них уровень хлоридов пота в среднем выше, чем у здоровых людей, но ниже, чем у пациентов с МВ [407]. Они имеют повышенные уровни внутриклеточного кальция, белка в меконии в младенческом возрасте [408], альфа-фетопротеина [409], измененную функцию нейтрофилов и др. Неонатальный скрининг (анализ ИРТ) часто выявляет гетерозиготных носителей, потому что у них могут быть более высокие значения ИРТ, чем у людей без МВ [410].

Носители вариантов CFTR подвергаются повышенному риску некоторых состояний, ассоциированных с МВ, таких как хронический панкреатит, нарушение репродукции, хронический риносинусит и бронхоэктазы [406].

Острый, рецидивирующий и хронический панкреатиты в сочетании с вариантами CFTR могут развиваться на фоне муковисцидоза или в виде CFTR-ассоциированного панкреатита. Бишоп и др. отметили, что 43% и 11% пациентов с идиопатическим рецидивирующим острым или хроническим панкреатитом имеют один или два варианта гена CFTR соответственно [411]. Обструкция протоков поджелудочной железы вследствие дисфункции CFTR считается первичным патогенным фактором, хотя точный механизм панкреатита, связанного с мутациями CFTR, изучен недостаточно. Исследования, проведенные на моделях мышей, показало влияние CFTR на ацинарные клетки поджелудочной железы путем нарушения

апикального эндоцитоза за счет уменьшения секреции бикарбоната в протоках и последующего снижения подщелачивания ацинарного просвета. Недавнее исследование также предполагает важную роль нарушения регуляции pH в развитии панкреатита. Сложность изучения формирования панкреатитов при носительстве вариантов гена CFTR обусловлено влиянием большого количества факторов на возможное формирование панкреатита. Помимо влияния гена CFTR, возможны различные факторы окружающей среды (например курение, употребление алкоголя с жирными продуктами) и других факторов [412], рисунок 1.

Мужчины с синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (*congenital bilateral aplasia of vas deferens*, CBAVD, OMIM #277180) и обструктивной азооспермией часто являются носителями по крайней мере одного патогенного варианта гена CFTR [413].

Синдром CBAVD является одной из причин обструктивной азооспермии и мужского бесплодия. Данный синдром диагностируют примерно у 1–2% от всех мужчин с бесплодием, а его вероятная частота в европейских популяциях оценивается примерно 1:2000 мужчин [Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2005. V. 10(1). P. 14–41.]. Выявлены этнические особенности по распространенности и спектру патогенных вариантов гена CFTR в различных регионах мира. У мужчин с CBAVD из Азии частота встречаемости муковисцидоз-вызывающих патогенных вариантов и аллеля 5T несколько ниже, чем в европейских популяциях [414, 415, 416, 417]

CBAVD может возникать как самостоятельное заболевание, так и быть одним из проявлений муковисцидоза у мужчин. [418].

В среднем у 80% мужчин с синдромом CBAVD выявляют один или два патогенных варианта в гене CFTR, в большинстве случаев представленные в гетерозиготном состоянии, и редко – в гомозиготном или в компаунд-гетерозиготном состоянии, часто в сочетании с 5T (IVS8-T5)-аллелем. Данный вариант гена CFTR формирует “мягкий” фенотип, детектируемый у 40–45% пациентов с синдромом CBAVD [419].

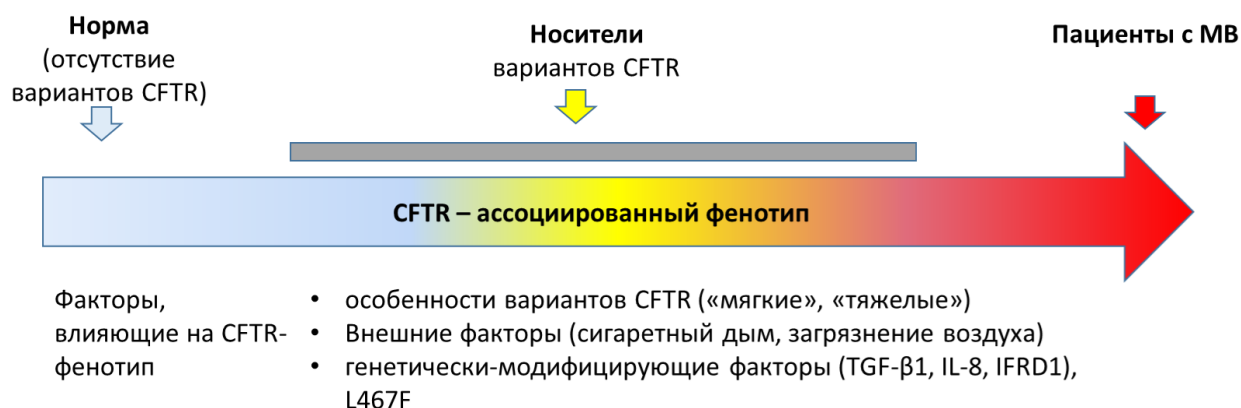


Рисунок 1. Факторы, потенциально модифицирующие фенотипы носителей гена CFTR [420]

Как скрининг новорожденных, так и пренатальный скрининг будут все чаще выявлять носителей МВ.

Информированность о том, что человек является носителем патогенных вариантов гена CFTR, дает возможность избежать факторов, влияющих на здоровье носителей.

Например, курение может снижать активность канала CFTR и носители ГВНП CFTR могут подвергаться более высокому риску неблагоприятного влияния табачного дыма [421].

Информация о носительстве вариантов CFTR может помочь объяснить, почему некоторые люди имеют тяжелые легочные инфекции (например, легочный микобактериоз). Дискутируются вопросы о целесообразности использования модуляторов CFTR для лечения тяжелых и сложных респираторных инфекций у носителей ГВНП CFTR, которым в отличие от пациентов с МВ такое лечение может потребоваться только в течение относительно коротких периодов времени для усиления антимикробной терапии [422]

С учетом того, что гетерозиготные носители ГВНП CFTR могут иметь различные патологические состояния, требуется изучение и мониторинг состояния их здоровья.

Носители патогенных вариантов гена CFTR могут быть выявлены:

- I. при проведении скринингов:
 1. неонатального скрининга на МВ
 2. пренатальной диагностики при желании будущих родителей узнать, являются ли они носителями патогенного варианта гена CFTR;
 3. расширенного скрининга носителей (преконцепционный генетический скрининг)
- II. В рамках обследования членов семьи, где уже есть больные МВ

III. При молекулярно-генетическом обследовании на другие наследственные заболевания

Кроме того, облигатными носителями вариантов CFTR являются дети и родители пациентов с МВ.

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) [1,21].

Таблица 5. Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года, пересмотр 2018 года [21,37] и национальным консенсусом (2016) [2].

| |
|--|
| Положительный результат потового теста (потовой пробы) и/или Две мутации МВТР (CFTR), 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.

Антенатальная – описанные заболевания относятся к поздним фетопатиям, поэтому возможные проявления могут быть визуализированы в III триместре. При наличии у плода по данным УЗИ плода 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 (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови/Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза). При невозможности проведения потовой пробы – обязательная ДНК-диагностика (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови/Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза) [21].

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) [38].

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ФЖЕЛ, ОФВ₁, острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами; |
| И |
| <ul style="list-style-type: none">• уровень общего IgE > 500 ед/мл;• наличие специфических Aspergillus IgE или положительная кожная проба с антигеном Aspergillus;• наличие специфических Aspergillus IgG;• изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии [11,39]. |

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 [40]. |

Диагностика цирроза печени у пациентов с МВ:

- Повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гаммаглутамилтрансферазы, в течение более, чем 6 месяцев при исключении других причин [41,42] (следует учесть, что данные показатели имеют невысокую специфичность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом));
- Пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [42];
- Удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [42,89]
- 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 [43,44,45];
- 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 Г1): 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 [46];
- Выявление варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при проведении диагностической ЭГДС.
- Тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh)(Приложение Г2) [47,48].

Диагностические критерии муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета (МАСД): гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л) или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе ПГТТ (при уровне глюкозы плазмы натощак

$<7,0$ ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы (CGM) при отсутствии симптомов [49].

Диагностика остеопороза у пациентов с МВ включает оценку клинической картины, рентгеноденситометрию (раздел 2.4), лабораторные методы исследования.

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии:

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

или

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

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

- 2) 3 и более переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет [50].

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, 51,52,18,29,2,21,53].

(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 (24-48 часов у доношенных, 7-8 день

(144-168 часов) у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом № 274н от 21 апреля 2022 г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" (вступил в силу 31.12.2022). 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 [2,21]. При приеме матерью патогенетической (таргетной) терапии (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.) во время беременности возможно получение ложноотрицательного результата неонатального скрининга у новорожденного с муковисцидозом. В этом случае показано генотипирование (молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена MBTP (CFTR) (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз)) и/или проведение потовой пробы новорожденному, если не проводилось исследование амниотической жидкости /ворсин хориона во время беременности (Приложение Б2) .

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга - первые 2 месяца жизни [2,21].

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 № 274н от 21 апреля 2022 г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" (вступил в силу 31.12.2022)).

| | |
|----------|---|
| I этап | В возрасте 24-48 часов у доношенного (на 7-8 –й день (144-168 часов)– 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 по методу Гибсона-Кука, или с помощью анализаторов

проводимости пота ИВД (для *in vitro* диагностики), автоматических). 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 [1,2,21,55,56].

(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) [1,2,5,37,]. 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 (для системы “Nanoduct”) [21]. 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 [21]

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 легких, придаточных 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 с помощью метода определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) [1,2,5,37,57].

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 $8,98 \pm 3,42 \text{ } \mu A/cm^2$. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $25,78 \pm 4,41 \text{ } \mu A/cm^2$. В ответ на введение гистамина ΔISC изменяется в положительную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $101,68 \pm 10,99 \text{ } \mu A/cm^2$ [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) Плодам 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) [2,21,59].

(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 [21,29,61].

На следующих этапах может применяться анализ генома при отсутствии вариантов при исследованиях на предыдущих этапах. В отличие от других технологий высокопроизводительного секвенирования при анализе генома можно выявить протяженные делеции/инсерции, инверсии, а также глубокие интронные варианты.

Для уточнения патогенности, положения и зиготности выявленных вариантов, при подготовке к таргетной терапии проводится семейный анализ, который позволяет уточнить положение выявленных вариантов нуклеотидной последовательности – на одной хромосоме в составе комплексного аллеля (цис-положение), на разных хромосомах (транс-положение); зиготность вариантов – гомозиготный – на обеих хромосомах больного выявлены одинаковые мутации или гемизиготный – на одной хромосоме мутация, а на другой – протяженная делеция.

[423]

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 [21].

Прочие лабораторные исследования, проводимые 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 [1,2,21].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *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 А3.2.

Микробиологическая диагностика

- Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом (или с подозрением на муковисцидоз) микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в случае отсутствия отделения мокроты и у пациентов младшей возрастной группы - орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенной микрофлоры (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и/или Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с использованием автоматизированного оборудования и/или Микробиологическое исследование мокроты на облигатные анаэробные микроорганизмы и/или Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на облигатные анаэробные микроорганизмы с использованием автоматизированного оборудования и/или Микробиологическое исследование мокроты на неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией Микробиологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на

неферментирующие грамотрицательные и/или Микробиологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией и/или Микробиологическое исследование мазка слизистой носоглотки на неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией и/или Определение ДНК неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов в мазке слизистой носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и/или Определение ДНК неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов в мокроте методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и/или Определение ДНК неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и/или Идентификация культур (колоний) микроорганизмов, выделенных из мокроты методом масс-спектрометрии и/или Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и/или Идентификация культур (колоний) микроорганизмов, выделенных из мазка слизистой задней стенки глотки методом масс-спектрометрии и/или Микробиологическое исследование мазка с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и/или Микробиологическое (культуральное) исследование мазка с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с использованием автоматизированного оборудования и/или Микробиологическое исследование мазка с миндалин и задней стенки глотки на грибы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [1,2,5,21].

(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 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 на микобактериоз нужно использовать посевы и мазки на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов, которые берутся из мокроты пациента.

Микробиологическим лабораториям учреждений первичной медико-санитарной помощи при выделении из респираторных образцов быстрорастущих НТМБ, следует направлять штаммы в микробиологическую лабораторию экспертного уровня для определения чувствительности к антимикробным препаратам.

Пациентам, которые не откашливают мокроту, со стабильным течением заболевания, находящимся на таргетной терапии, после ингаляций гипертоническим раствором или маннитолом и кинезитерапии для посева мокроты 1 раз в год следует проводить стимуляцию отделения мокроты при помощи аппарата для помощи удаления выделений из дыхательных путей на основе передачи вибрационного пневматического сигнала частотой 6 Гц и 12 Гц во время выдоха пациента. Данный метод влияет на реологию слизи, способствуя разжижению и мобилизации мокроты, в том числе из дистальных отделов легких.

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

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

*Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особые условия культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов. Особенно для *B. ceratia 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 – маннитол-солевой агар и желточно-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 выделении *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 НГОВ (*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», 2024 г. <https://www.antibiotic.ru/files/334/ocstar2024.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 ≤4мг/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 ceracia complex*. По идеологии EUCAST не представляется возможным рекомендовать определение чувствительности бактерий *B.ceracia complex* для выбора противомикробных препаратов системного действия для терапии инфекций, вызванных представителями этой группы микроорганизмов. [67]. В случае необходимости определения чувствительности *B.ceracia complex* следует использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов). [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. Определение чувствительности штаммов *A.xylosoxidans* следует проводить в соответствии с Рекомендациями МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2024)» и последующих версий [67].

При выдаче заключения по микробиологическому исследованию целесообразно указывать группу выделенных микроорганизмов в соответствии с ранжированием бактерий по их клиническому значению при муковизидозе. В отчете о результате исследования материала от больного пациента с МВ рекомендуется указывать наличие мукоидных и немуконидных 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 и последующих версий, Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. - МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. - 192 с. 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»¹, 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.

¹Экспозиция 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» по определению чувствительности выделенной микрофлоры есть несколько услуг: Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (в т.ч., 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 [1,2,5,21]. Исследование на выявление микобактерий в диагностическом материале следует проводить в специализированных бактериологических лабораториях при противотуберкулезных учреждениях.

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) (Биопсия легкого трансбронхиальная рентгенохирургическая/Трансбронхиальная пункция) 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 микроорганизмов (КУМ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.* (кислотоустойчивую микрофлору))), наличие роста НТМБ на специализированных питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов мокроты (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

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/туберкулеза.

- Всем пациентам с подозрением на микобактериоз органов дыхания следует проводить исследование не менее трех образцов мокроты, собранных последовательно с интервалом в сутки.

Исследование диагностического материала проводят по определенному алгоритму. Необходимые лабораторные тесты выполняют параллельно из одной порции диагностического образца.

- Посев диагностического материала на питательные среды с обязательной последующей дифференциацией МБТК/НТМБ и определением НТМБ до вида (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

Комментарий: Выделение культуры микробактерий НТМБ осуществляется исключительно в специализированных лабораториях фтизиатрической службы. Должны использоваться питательные среды, подходящие для культивирования микобактерий. При выборе питательных сред предпочтение должно оказываться посевам на жидкие питательные среды. Посевы на плотные питательные среды Левеништейна-Йенсена, Финн-II используются как резервные диагностические методы. Посев диагностического материала (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) назначается одновременно с молекулярно-генетическим методом исследования (МГМ) и микроскопией диагностического материала (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium* spp.)).

- Видовая идентификация микобактерий

Видовую идентификацию микобактерий проводят для всех образцов клинического материала, полученных от пациентов, а также для всех выросших культур.

Комментарий:

В качестве методов дифференциации МБТК от НТМБ и видовой идентификации НТМБ рекомендуется использовать подходы, основанные на ПЦР.

- Микроскопия диагностического материала с окраской на выявление кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) назначается одновременно с МГМ и посевом диагностического материала (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

- Определять лекарственную чувствительность НТМБ (Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) следует всем пациентам с установленным диагнозом микобактериоз с целью назначения индивидуальной этиотропной терапии.

Комментарий:

Для определения фенотипической лекарственной чувствительности используют метод микроразведений в жидкой питательной среде в 96-луночной планшете (Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений). Результат теста выдается врачу в виде минимальных ингибирующих концентраций (МИК) препаратов. Интерпретацию результатов определения лекарственной чувствительности проводят согласно [221].

При первичном выделении *B. ceracia* complex, *Achromobacter* spp., *Ralstonia* spp., *Pandorea* spp., *Cupriavidus* spp., *Inquilinus* spp. 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 калькофлуором белым, посев биоматериала на агаризованную среду Сабуро в модификации Эммонса), для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенных микромицетов [16,38,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

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

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

- Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлуором белым. Посев на микологические среды следует проводить при температуре 30°C и 37°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 (АБЛА): уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*. При подозрении на ХАЛ – рекомендованы те же исследования и определение галактотрипана в БАЛ (метаболита *Aspergillus fumigatus*) (определение метаболитов грибов) [1,2,16,21,38,85,86].

(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 на 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 клинко-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 (галактотрипана (компонента клеточной стенки *Aspergillus spp.* тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad) в БАЛ.

- Специфичность и чувствительность определения галактотрипана 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 200–500 мкг/л и есть подозрение на АБЛА, следует повторить анализ через 1–3 месяца;

После начала лечения АБЛА необходим мониторинг с клинической оценкой, уровнем общего IgE в сыворотке, спирометрией (исследование неспровоцированных дыхательных 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 сенсибилизации проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [38].

(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 [16,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: В соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: патологоанатомическое 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 (патологоанатомическом 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 [14].

- **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: забор материала проводится врачом-оториноларингологом во время проведения эндоскопии полости носа (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) или хирургического вмешательства на околоносовых пазухах носа.

Колонизация синегнойной палочкой и другими клинически значимыми патогенами при МВ обычно начинается именно с ОНП; в более раннем возрасте и достоверно чаще имеет место у больных МВ с полипозным ХРС. Исследование смывов из околоносовых полостей позволяет выявлять колонизацию, а также может служить методом контроля эффективности эрадикационной терапии. Исследуемый материал может быть получен на стерильный вязкозный тампон (зонд-тампон медицинский одноразовый, стерильный) 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, с последующим помещением тампона (зонд-тампон медицинский одноразовый, стерильный) или в пробирку с транспортной средой Эймса (Транспортная система с жидкой средой Эймса (ТСЭ)), а также при отсутствии вышеуказанных возможностей, при промывании околоносовых полостей стерильным

*раствором натрия хлорида** 0,9% с последующим помещением 5 мл собранной жидкости в пробирку с жидкой транспортной средой Эймса (Транспортная система с жидкой средой Эймса (ТСЭ)). Собранный материал транспортируется в условиях и сроках, аналогичных мокроте.*

Биохимическое исследование крови

- Рекомендовано проведение всем пациентам с МВ биохимического анализа крови общетерапевтического (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), 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), 1 раз в 6 мес., по показаниям - чаще. Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям (Приложение А3.2») [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-Барттера у пациентов с МВ и при контроле терапии синдрома Псевдо-Барттера [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., по показаниям чаще, с целью контроля белковосинтетической функции печени и

своевременного предотвращения геморрагических осложнений [21].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

- Рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови всем пациентам с МВ 1 раз в 6 мес. с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МАСД [49,91].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано в качестве скрининга для своевременной диагностики МАСД проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ, 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 [49,92,93].

(УУР – С, УДД – 5).

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

Определение гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи в течение первых 48 часов и/или ПГТТ 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 нед. после беременности,

- 6) плановая трансплантация органов,
- 7) оперативное вмешательство,
- 8) наличие симптомов диабета [49,91].

- Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) (Исследование уровня гликированного гемоглобина в крови) в качестве скрининг-теста не рекомендуется в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [49,92].

(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 МАСД, 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 может исследоваться трехдневный гликемический профиль.

- Рекомендуется пациентам с МВ и МАСД проведение регулярного контроля углеводного обмена (исследование уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день) с целью самостоятельного мониторингирования состояния. Исследование уровня гликированного гемоглобина в крови рекомендуется проводить ежеквартально с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МАСД [49,92].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендовано для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня креатинина в крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта-Голта), определение активности щелочной фосфатазы в 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, анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

- У всех пациентов с МВ рекомендовано ежегодное исследование уровня 25(ОН) витамина Д в крови, предпочтительнее летом и зимой, с целью своевременного выявления

дефицита витамина D, подбора дозы витамина D и, соответственно, профилактики остеопороза [96].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Рекомендуемый уровень 25(OH)D сыворотки крови 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) и не выше 100 нг/мл (250 нмоль/л) [424, 425, 426].

Исследование 1,25 (OH)-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 пациентам с МВ, по показаниям с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии (Табл. 9, Приложение А3.2) [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 ¹ |
| Витамин Е | >0,7 мг/дл |
| α-токоферол/холестерин | >5,4 мг/г |
| Витамин К (менадиона натрия бисульфит) | Протромбиновое время |
| Витамин В ₁₂ (Цианокобаламин ²) | 187-883 пг/мл |
| Витамин D (25(OH)D) | 30-100 нг/мл |

¹ - рекомендуется определять пациентам на таргетной терапии для профилактики передозировки

² *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 пациентов, не получающих терапию, МВ может манифестировать геморрагическим синдромом на фоне дефицита витамина К. У новорожденных и грудных детей он 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 (молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови), 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 исследования уровня общего тестостерона в крови 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, 427].

(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, 428].
- При отсутствии эффекта (согласно инструкции) через 6 месяцев (для препарата ивакафтор+лумакафтор**), через 12 месяцев (для препарата ивакафтор+элексафтор+тезафтор и ивакафтор) от начала терапии
- Всем пациентам - носителям комплексных аллелей для выяснения чувствительности к ивакафтору+лумакафтору и ивакафтору+элексафтору+тезафтору и ивакафтору [111-117, 428]

(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, 428].

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 [1,2,21].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: рентгенография органов грудной клетки 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 А3.2).

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 [21].

- 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 [1,2,21].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: в настоящее время **компьютерная томография** органов грудной полости 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 (Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием/ Компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией) / ангиография легочной артерии и ее ветвей / перфузионная сцинтиграфия легких при подозрении на ТЭЛА, перед трансплантацией легких, при кровохаркании)

- Компьютерная томография является, в том числе, основным методом диагностики аспергиллеза при МВ. Компьютерная томография легких органов грудной полости 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») [16,38,85,86].

- Рекомендуется выполнять контрольную КТ органов грудной полости с целью оценки эффективности таргетной терапии, в среднем, через 12 месяцев с момента старта терапии вне острых респираторных заболеваний во избежание «островоспалительных артефактов». При проведении таргетной терапии отмечается обратное развитие структурных изменений у детей и взрослых [429, 430].

(УУР – С, УДД – 5)

- 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 КТ 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 полости). 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.

Проводится, в том числе, для оценки эффективности таргетной терапии через год от ее старта

- Рекомендуется выполнение контрольной КТ ОНП с целью оценки эффективности таргетной терапии, в среднем, через 12 месяцев с момента старта терапии вне острых респираторных заболеваний во избежание «островоспалительных артефактов» [431, 432].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: при дальнейшем наблюдении КТ ОНП должна выполняться в зависимости от наличия клинических показаний.

В настоящий момент накоплен большой клинический опыт и достаточное число публикаций в мире, демонстрирующих выраженный положительный эффект таргетной терапии на течение ХРС в виде значительного улучшения или нормализации пневматизации ОНП [431, 433]. Объективная констатация эффекта должна основываться на результатах КТ ОНП с оценкой в баллах по системе Lund-Mackay (Приложение Г3) (или иной балльной оценке) [434] и эндоскопической картине. При этом подобный эффект следует ожидать, прежде всего, на «тройной» терапии препаратом ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор и ивакафтор, в то время как на терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор** значимого улучшения состояния ОНП обычно не наблюдается [435].

На фоне лечения препаратом ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор и ивакафтор отмечается быстрое наступление эффекта (средний срок с момента старта терапии и контрольной КТ ОНП составил 7,6 месяцев [431]) и его стойкость (не менее 180 дней [436]).

Ряд авторов указывают на достоверный параллелизм между степенью улучшения рентгенологической картины ОНП и снижением показателя потовой пробы [431, 436], что вероятно может использоваться в роли прогностического критерия.

При этом отмечается неравномерность восстановления пневматизации разных групп ОНП и анатомических зон синоназальной области: более быстрая положительная динамика отмечается в отношении проходимости остиомеатального комплекса и пневматизации верхнечелюстных пазух; наиболее отсроченная – в задних клетках решетчатого лабиринта и клиновидных пазухах. Вероятно, это связано с анатомическими особенностями путей их вентиляции и дренирования [431, 432].

Неоднозначными остаются критерии деэскалации терапии ХРС на фоне эффективной таргетной терапии. Полное восстановление воздушности околоносовых пазух (отсутствие какого-либо патологического субстрата в них) и достаточная проходимость естественных и/или послеоперационных соустьев, констатированные с помощью КТ, могут служить основанием отмены топической муколитической и глюкокортикостероидной терапии с рекомендацией продолжения ирригационных процедур/гигиены полости носа с учетом изначальной скомпрометированности данной зоны.

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

Общую информацию об оценке МПК у пациентов с МВ см. в Приложении А3.3.

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% должного),*
- 3) длительная (3 мес. и более) терапия пероральными кортикостероидами для системного применения,*
- 4) задержка полового созревания, гипогонадизм;*
- 5) наличие 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.*

Рентгеноденситометрия 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 [35,125,126]

(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 (Рентгенография пораженной части костного скелета) пациентам с МВ для диагностики остеопороза не проводится, применяется при переломах [35].

- 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 [50]

(УУР – С, УДД – 5).

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

У детей с задержкой линейного роста и развития результаты МПК должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста, или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и возраста Z-критерии [50,127].

- 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 Т-критерия) с целью своевременной диагностики нарушения костной минерализации [35,127].

(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) [1,2,21].

(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 [1,2,21].

(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, 21, 130, 508].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарий: фиброэластометрия. печени (эластометрия печени) также целесообразно назначать пациентам с подозрением на МВ при наличии неясного поражения печени.

- Рекомендовано дополнительно к проведению эластометрии печени пациентам с МВ определение отношения уровня АСТ к тромбоцитам [APRI]: значение $\geq 0,545$ является пороговым для продвинутых стадий фиброза (F3–F4) с целью более точной диагностики степени цирроза [2, 21, 130, 508].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Формула расчета APRI = [(АСТ (МЕ/л) /ВГН АСТ (МЕ/л))/уровень тромбоцитов в общем (клиническом) анализе крови развернутом ($10^9/\text{л}$)] $\times 100$*

- 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 А3.2).*

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, лекарственной терапией НТМБ, при длительном применении азитромицина** по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β_2 -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 (в т.ч., необходимость уточнения микробиологического диагноза у детей, которые не продуцируют мокроту);
 - с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности проведения консервативной терапии;
 - при отсутствии ответа на внутривенную противомикробную терапию;
- у детей – дополнительно при труднокупируемых свистящих хрипах для исключения сопутствующих заболеваний (например, бронхомаляции). [1,2,16,85,86, 133].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

- Трахеобронхоскопия с санационной целью рассматривается в клинических случаях когда стандартная консервативная терапия ателектаза (ингаляции Дорназой альфа**, кортикостероидами системного действия (Преднизолон**)) не эффективна, В такой ситуации при наличии персистирующих локальных зон коллапса/консолидации на рентгенограмме легких можно эндобронхиально вводить #дорназу альфа** в дозе 2,5 мг в 10 мл 0,9% хлорида натрия** [501]. В некоторых случаях эндотрахеально может быть рассмотрено введение противомикробных препаратов системного действия;
 - 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).
- Показания для проведения трахеобронхоскопии при кровохарканы/легочном кровотечении – см. раздел 3.4.

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 [133,135,136,137].

(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 прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ или для оценки эффективности таргетной терапии пациентам с МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов [2,138,139].

(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 [140].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам с подозрением на мекониевый илеус рекомендуется УЗИ органов брюшной полости (комплексное) для оценки скорости кровотока и индекса резистентности на сосудах брыжейки в различных уровнях, определения наличия и характера 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)) [140].

(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 [140].

(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 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 [123,140].

(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 состояние редко встречается в возрасте до 2 лет, в силу особенности диеты и сохранении перистальтической активности кишки. Для развития описываемого синдрома необходимо сочетание нескольких факторов – нарушенная секреция пищеварительных ферментов, пищевой рацион, состоящий из продуктов, приводящих к загустению кишечного химуса (рис, яблоко, груша, банан, хлебобулочные изделия: пшеничный хлеб, макароны, печенье; картофель, чай, желе, мясо, курица или рыба), а также декомпенсация кишки на фоне хронического растяжения кишечной стенки. Заболевание проявляется по типу калового завала, но характерной особенностью является то, что обструкция происходит выше толстой кишки и стандартные консервативные методы разрешения калового завала будут не эффективны.

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

- Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости в прямой проекции вертикальном положении пациентам с МВ и клиникой низкой обтурационной кишечной непроходимости с целью оценки состояния органов брюшной полости [141,142,143].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Пациентам с подозрением на синдром дистальной интестинальной обструкции рекомендуется УЗИ органов брюшной полости комплексное, ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное), ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости (в т.ч., с определением наличия свободной жидкости в межпетлевом пространстве латеральных каналах, малом тазу), ультразвуковое исследование органов мошонки для оценки характера содержимого кишечника, преимущественно в правых отделах брюшной полости) [141,142].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: исследование рекомендуется проводить врачом ультразвуковой диагностики совместно с врачом-детским хирургом. Проводится также прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга. 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 [141, 143].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

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 детей с муковисцидозом и синдромом дистальной интестинальной обструкции целесообразно применение водорастворимых рентгенконтрастных средств, содержащих йод. Контрастное средство вводится эндопросветно, 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 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, вследствие декомпенсированного состояния перистальтической активности. 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 минилапаротомного доступа при интестинотомии [143, 144,145].

(УУР – С, УДД – 4).

Исследование слуха

- Рекомендуется проведение тональной пороговой аудиометрии при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; пациентам, получающим регулярные или длительные курсы терапии аминогликозидами (системными); при уже выявленной сенсоневральной тугоухости в связи с риском развития сенсоневральной тугоухости на фоне применения системной антибактериальной терапии препаратами аминогликозидного ряда, обладающими ототоксичностью [2,21,146,147,148]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Тональная пороговая аудиометрия должна выполняться:

- а) при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума;*
- б) при проведении регулярных или длительных курсов терапии аминогликозидами (системными) (при старте и ежегодно);*
- 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.*

Инструментальная оценка состава тела

- Рекомендовано селективное (при возможности) Определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпедансметра в комплексной оценке нутритивного статуса у пациентов с МВ [424].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: метод является неинвазивным и простым методом, который можно рассматривать для оценки состава тела у пациентов с МВ, проводится при диагностике и в процессе динамического наблюдения (частота определяется индивидуально).

Предпочтительным является использование специальных уравнений прогнозирования или использование необработанных значений для сопротивления и реактивного сопротивления.

При невозможности использования определения процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпедансметра – следует применять оценку окружности плеча (см. рекомендации по недостаточности питания) [424].

2.5 Иные диагностические исследования

Дифференциальный диагноз

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (Компьютерная томография органов грудной полости, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра, внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном при необходимости – Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови);
- иммунодефицитное состояние (необходим прием (осмотр, консультация) врача-иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E) (Исследование уровня иммуноглобулинов в крови), а также, по показаниям, иные обследования для подтверждения/исключения иммунодефицитного состояния);
- 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), отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия (при патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала

тканей трахеи и бронхов (световая микроскопия/ высокоскоростной видео-микроскопический анализ) и/или патология строения ресничек (при патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала тканей нижних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов (слизистой оболочки носа и/или бронха), генетическое исследование – секвенирование экзона или генома), как скрининг-метод может быть использовано определение 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 Гиришпруга, нейроинтестинальная дисплазия*
- *Внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного*
- *Внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит*
- *Поражения нервного аппарата толстой кишки [149].*

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 [2,21].

(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, необходимы приемы (осмотры, консультации):*

- *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,*
- *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,*

- *врача-эндокринолога/врача-детского 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, использованию дыхательных тренажеров,*
 - *врача-кардиолога (врача- детского кардиолога) при наличии легочной гипертензии (легочного сердца),*
 - *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,*
 - *врача-торакального хирурга/врача-хирурга/врача-детского хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, при возникновении хирургической патологии,*
 - *врача-хирурга/врача-детского хирурга (со специализацией по трансплантологии) при наличии цирроза печени, показаний для трансплантации легких и постановки в лист ожидания трансплантации,*
 - *врача-офтальмолога при таргетной терапии,*
 - *врача-психиатра при таргетной терапии и при подозрении на депрессию, в т.ч., после выявления риска развития депрессии на основе анкетирования*
 - *и других специалистов по клинической необходимости*
- *Рекомендован пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет прием (осмотр, 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 Б1.*

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/ детского уролога-андролога (Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный/Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный, Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный/Прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога повторный) для выявления признаков эндокринных, андрологических нарушений и решения вопроса о необходимости гормональной коррекции [98,99,104].

(УУР – С, УДД – 5).

- **Рекомендуются** первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего паллиативную специализированную медицинскую помощь детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) (Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи повторный и др.), при наличии показаний, для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи [437].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *консультация относительно паллиативной медицинской помощи может проводиться на всех этапах ведения пациента с муковисцидозом: во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.*

- **Рекомендуются** повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего паллиативную специализированную медицинскую помощь детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) (Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи повторный и др.), при наличии показаний, для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи и оценки ее эффективности [437].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 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 бронхолёгочной системе;
- Предупреждать и лечить обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- 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, МАСД (муковисцидоз-ассоциированный 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 промывание и лечебная физкультура;
- Антибактериальная терапия;
- Витаминотерапия;
- Терапия осложнений [1,2,5].

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 [1,2,5,21].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: выбор лекарственных средств определяется индивидуально.

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков (АТХ Муколитические препараты).

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, подбор осуществляется в присутствии врача-пульмонолога или врача-педиатра/врача-терапевта, специализирующегося на оказании медицинской помощи пациентам с муковисцидозом).

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 раза в день 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) [1,2,21,150].

- 3% или 6 % или 7% гипертонический раствор натрия хлорида^{**} с 0,01% и 0,1% натрием гиалуронатом (зарегистрирован как медицинское изделие - раствор для ингаляционной терапии с органическими веществами) применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом [1,2,21,151,37,152, 153, 154,155,156,157,158,159,160,161], также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида^{**}, особенно у детей младшего возраста [152].

○ Маннитол** в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [2,21,162].

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 [163].

Маннитол** и 3%, 6%, 7% гипертонический раствор натрия хлорида** с 0,001% и 0,1% натрием гиалуронатом являются муколитиками быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа**.

Муколитическая терапия подбирается пациентам индивидуально специалистом, имеющим опыт ведения пациентов с муковисцидозом, амбулаторно на приеме врача или в стационаре при наличии показаний к госпитализации.

Согласно данным регистра пациентов с муковисцидозом в 2021 году [5] дорназу альфа** в РФ в виде воспроизведенного препарата получали 95% пациентов. Переносимость препаратов дорназы альфа** сопоставима [165; 438, 439, 440, 441].

По данным европейского регистра 2021 г. медиана назначения дорназы альфа** у пациентов 6 и старше лет 86,2%, назначение у детей младше 3 лет – в среднем 43,6%, у детей 3-5 лет – 69,2%, что свидетельствует о взаимозаменяемости муколитических средств, в частности, при нежелательных побочных реакциях (при замене дорназы альфа** используются 3%, 6%, 7% р-р натрия хлорида** с 0,01% и 0,1% натрия гиалуронатом или маннитол**) [166].

Показаниями к отмене дорназы альфа для нижних дыхательных путей являются:**

- наличие комплекса показателей на фоне таргетной терапии: нормализация функции хлорного CFTR канала при отсутствии грамотрицательной флоры, легочного микобактериоза, MRSA, бронхоэктазов и наличии нормальных показателей функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) с динамическим наблюдением в последующем

- нежелательные реакции, при этом дорназу альфа** заменяют на 3%, 6%, 7% р-р натрия хлорида** с 0,01% и 0,1% натрия гиалуронатом или маннитол**)

Основанием служат данные регистров разных стран, где дорназа альфа используется с меньшей частотой [442, 443]

Показаниями к отмене дорназы альфа с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля через носовые канюли на фоне таргетной терапии являются:**

- отсутствие патологических изменений по данным спиральной компьютерной томографии придаточных пазух носа (КТ ОНП) через год от старта терапии при условии организации динамического наблюдения со стороны врача-оториноларинголога в последующем [167].

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 препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхолитика) >15%) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляцией противомикробных препаратов системного действия (ингаляционных), гипертонического раствора натрия хлорида**, перед кинезитерапией (Дыхательные упражнения дренирующие) [1,2,5,21].

(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» [1,2,21,164,168,169,170].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: в режиме «по требованию» используется селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с ипратропия бромидом** или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или 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 (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных из мокроты, Определение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов, выделенных из мокроты) с целью эрадикации причиннозначимых микроорганизмов [2,5,21,171,172,173,174].

(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) пациентам с муковисцидозом рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного из бронхолегочной системы

микроорганизма (*Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* и др.) к антибактериальным препаратам с целью повышения эффективности лечения [2].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарии: Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам (Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2,5,21,172,173,174].

При выборе противомикробного препарата системного действия 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) противомикробные препараты системного действия (инъекционные) в виде ингаляций [89,175,176,177,178,179,180,181,182,183].

○ **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 А3.4).

○ **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». По показаниям до постановки, в процессе использования и после снятия порт-системы (порта инфузионного/инъекционного, имплантируемого***) может проводиться дуплексное сканирование артерий верхних конечностей, дуплексное сканирование вен верхних конечностей. 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 [2,21,176,184,185,186,187].

○ **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 [2,189].

• 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 [2,21,89].

(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 (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 к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости, Определение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов, выделенных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости, Определение чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных из мокроты, Определение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов, выделенных из мокроты) (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, Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины/Другие бета-лактамы антибактериальные препараты 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 противомикробного препарата системного действия (ингаляционно) 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 ипратропия бромидом** или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или тиотропия бромид**) или другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, муколитические препараты, а также дренаж (дыхательные упражнения дренирующие);

- при ингаляции АБП в домашних условиях желательнее 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 [190]. 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;

- оптимальной для пациента с МВ является ингаляционная система с низкотоковым компрессором (уровень потока сжатого воздуха до 6 л/мин), с производительностью 0,15мл-0,25мл/мин, снабженная 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 ингаляционная система с функцией пульсирующей подачи аэрозоля;

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэш-небулайзера - ингаляционного прибора, состоящего из блока управления и аэрозольного модуля, включающего в себя резервуар для медикамента, аэрозольную головку, спейсер\накопитель, оснащенный системой клапанов вдоха и выдоха и мундштуком. Скорость распыления в диапазоне 0,3-0,7 мл/мин, с нераспыляемым (остаточным) объемом не более 0,5 мл. Все части аэрозольного модуля должны подлежать термической дезинфекции. Для пациента с МВ важно производить замену компонентов мэш-небулайзера каждые 3 месяца [191].

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. cepacia complex*, MRSA, *Achromobacter spp.*, HTMB.

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.*, нетуберкулезными микобактериями;
- 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 противомикробным препаратам системного действия 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 [2,192,193,194,195].

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 системного действия 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 ¹]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг) | 60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину) | 1,5-2 г (расчет по амоксициллину) | Внутрь | 2-3 ² |
| | 90-120 мг/кг | 3,6-4,8 г | В/в | 3-4 |
| 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) | 20 -30 мг/кг | 0,5 – 1 г | Внутрь | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---------------|---------------------|
| внутри – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет) | 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 | 500мг (в первые 2-3 дня лечения доза | Ингаляции | |

| | | | | |
|--|------------------------|-----------------------------------|--|--|
| | увеличена в 2 раза) | может быть увеличена в 2 раза) | | |
|--|------------------------|-----------------------------------|--|--|

Примечание ¹ - При расчёте дозы Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** следует ограничивать количество клавулановой кислоты до ≤ 10 мг/кг/сут во избежание побочных эффектов со стороны ЖКТ и подбирать формы с меньшим относительным содержанием клавулановой кислоты [513, 514]

² - в возрасте с 2 до 5 лет назначается 3 раза в день [196,197,198,199].

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 | Внутрь | 2-3 ¹ |
| Амоксициллин+[Клавулановая кислота ²]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг) | 60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину) 90-120 мг/кг | 1,5-2 г (расчет по амоксициллину) 3,6-4,8 | Внутрь В/в | 2-3 3-4 |
| Цефуроксим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет) | 20 -30 мг/кг 150- 200мг/кг | 0,5 – 1 г 3–9 г | Внутрь В/в | 2 3-4 |
| Цефиксим (суспензия для приема внутрь – 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 | Внутрь | 1-2 |
| Цефтриаксон** | 50-80 мг/кг | 4 г | В/в | 1-2 |
| Цефотаксим** | 100-150 мг/кг | 2-8 г | В/в | 2-4 |
| 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** | Дети с массой тела | 1 день-200 мг | Внутрь | 1- 2 |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------------------------|-----------|---|
| (противопоказан детям до 8 лет) | 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 | затем 100 мг один раз в сутки | | |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат | 500 -1000 мг | 1000 мг | Ингаляции | 2 |

Примечание ¹ - в возрасте с 2 до 5 лет назначается 3 раза в день [196, 197, 198,199]

² - При расчёте дозы Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** следует ограничивать количество клавулановой кислоты до ≤ 10 мг/кг/сут во избежание побочных эффектов со стороны ЖКТ и подбирать формы с меньшим относительным содержанием клавулановой кислоты [513, 514]

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 14-21 дня, чаще это комбинация рифампицина** с ко-тримоксазолом [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** или фузидовой кислотой (табл.12) [2,21, 133].

(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 [175,176,181,182,183,200,201] (табл. 12).

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

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

• При первичном высеве MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса), рекомендуется проведение внутривенной или пероральной терапии в течение 2-х недель линезолидом** или тейкопланином, прочими антибактериальными препаратами системного действия, активными в отношении MRSA (табл.12) [2,176,200,201,202]. (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 или курсовом режиме (табл.12) [200,201]. При первом высеве MRSA на фоне проводимой таргетной терапии в качестве препарата первой линии следует использовать линезолид внутрь в течение 14 дней [133]

Таблица 12. Антибактериальные препараты системного действия, 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 | 6-10 мг/кг/сут по | 320 мг по | Внутрь | 2 |

| | | | | |
|---|--|---|--------------------------|------------------------------|
| [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) | триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50% | триметоприму | В/в | |
| Фузидовая кислота (противопоказана детям до 3 лет) | 40-60 мг/кг #<1 года: 15мг/кг 3 раза в день #(до 3 лет) 1-4 года: 250 мг 3 раза в день 5-12 лет: 500 мг 3 раза в день > 12 лет: 750 мг 3 раза в день | 2250мг | Внутрь | 3 |
| Клиндамицин** (противопоказан детям до 3 лет) | 20-40 мг/кг/сут | 1,8-2,4г | Внутрь | 3-4 |
| | 40мг/кг/сут | 1,8-2,7г | В/в | 3-4 |
| Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет) | Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни - 2-4 мг/кг/сут. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым | 1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки | Внутрь | 1- 2 |
| Тигециклин** (противопоказан детям до 8 лет) | В возрасте 8-11 лет - 2,4 мг/кг/сут максимальная доза - 100 мг Доза с 12 до 17 лет составляет 100 мг. | Начальная доза - 200 мг, далее 100 мг | В/в в течение 30-60 мин. | 2 |
| Линезолид** (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет) | до 12 лет – 20-40 мг/кг/сут (максимально 600 мг). Старше 12 лет - 1200 мг | 1200 мг | Внутрь, В/в | 3 – до 12 лет, 2 - старше 12 |
| Ванкомицин** | 40 мг/кг/сут | 2 г | В/в | 2-4 |
| #Ванкомицин** (формы для инъекционного применения) ¹ | 250 мг 2 раза в день. К отмеренной дозе добавить хлорида натрия** 0,9% до 4 мл. | 500 мг | Ингаляционно | 2 |
| Тейкопланин | >1 месяца - 10мг/кг (макс. 400 мг) вводятся 3 дозы каждые 12 часов (нагрузочная | 800 мг | В/в | 1-2 |

| | | | | |
|-----------------------|---|----------|------------------------|---|
| | доза). Последующие 24 часа 10 мг/кг (макс. 400 мг) однократно/сут. | | | |
| Цефтаролина фосамил** | 2 мес-2 года 24 мг/кг. От 2-12 лет 36 мг/кг, 12-18 лет 36 мг/кг. – разовая доза (Разовая доза не должна превышать 400 мг) | 600 мг | В/в | 2 |
| Телаванцин** | пациентам старше 18 лет | 10 мг/кг | В/в (не менее 60 мин.) | 1 |

Примечания:

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

¹ - [89,175,176,181,182,183,200,201].

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 системного действия из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P.aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) (табл.13) [2,5,21,171,172,173, 203,204].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспорины 3–4 поколения (табл.13). Целесообразно периодически менять комбинации противомикробных препаратов системного действия, 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 [205].

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 системного действия, 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** | 20-30 мг/кг | 700 – 1500 г | в/в | 1 |
| Гентамицин** | 10 мг/кг | 10 мг/кг | в/в | 1 |
| Ципрофлоксацин** (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет) | #<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) | 1,5 г | Внутрь | 2-3 |
| | 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 |
| Колистиметат натрия | Дети с массой тела до 40 кг: доза 75000 - 150000 ЕД/кг/сут, разделенная на три введения. Для детей с массой тела более 40 кг: применяются дозы, рекомендованные для взрослых и подростков | 6 млн ЕД | в/в | 3 ¹ |
| 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] ** | с 3 мес. | 750/1500 мг | в/в | 3 |
| Цефтолозан + [Тазобактам]** | #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+ [Тазобактам] (противопоказан детям до 2 лет) | 270-360 мг/кг | 13,5 г | в/в | 3-4 |
| Цефоперазон+[Сульбактам]** | 150-200 мг/кг | 8 г | в/в | 2 |
| Азтреонам (противопоказан до возраста 9 мес.) | 150-250 мг/кг | 8 г | в/в | 4 |
| Имипенем+ Циластатин** (противопоказан детям до 3 мес. жизни) | 50 – 100 мг/кг по имипенему | 2-4 г | в/в | 3-4 |
| Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни) | 60-120 мг/кг | 3-6 г | в/в | 3 |
| Дорипенем | до 18 лет не применяется | 3000 мг | в/в | 3 |
| Биапенем | до 18 лет не применяется | 1,2 г | в/в | 2 |
| Фосфомицин** (противопоказан детям до 12 лет) | 0,2 – 0,4 г/кг | 10 – 12 г | в/в | 3-4 |

Примечания:

¹ - Сообщалось о применении колестиметата натрия в дозах свыше 150000 ЕД/кг/сут у детей с муковисцидозом. Данные в отношении применения или величины нагрузочной дозы у детей с жизнеугрожающими инфекциями отсутствуют. Рекомендации по режиму дозирования у детей с нарушением функции почек отсутствуют. Способ введения и приготовления: Препарат можно вводить внутривенно в виде медленной инфузии в течение 30 - 60 минут. Пациентам с полностью имплантированным устройством венозного доступа препарат можно вводить в виде болюсной инъекции в течение не менее 5 минут в дозе до 2 млн ЕД в 10 мл растворителя [196,197,198,199].

[#]Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии медицинской организации 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 приказ Минздрава России от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»). 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 [2,89,176,201,202].

(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)[1,5,37,171,174,176,206,207]. 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 [1,2,5,21,171,172,173] **(УУР – А, УДД – 2)**, возможна комбинация с ципрофлоксацином** (табл.13) в течение 3-х недель [1,2,21,89,171,172,173,176,202].

(УУР – А, УДД – 2).

или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (1млн. ЕД (80 мг) х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. ЕД (160 мг) х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и старше) [176] 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 [2,21,176,202].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина** доказана у детей с 6-месячного возраста [208].

Колистиметат натрия применяется без возрастных ограничений.

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

*У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низких функциональных показателях), 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) [176]. Возможно добавление к терапии перорального ципрофлоксацина** в течение 3-4 недель [2]. Курсы рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес, при необходимости – чаще.*

Доза Колистиметата натрия может быть увеличена до 2 млн ЕД (160 мг во флаконе) x 3 раза в сутки

- 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 [89,176,202,207].

(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 дыхательных путей 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 [2,21,207].

| |
|---|
| 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 лекарственных формы противопоказаны детям до 6 лет) |
| или |
| раствор для ингаляций Колистиметат натрия 2-6 млн. ЕД/24 час постоянно или другой |
| противомикробный препарат системного действия в ингаляциях постоянно всем пациентам с хронической колонизацией синегнойной палочки |
| или |
| Ингаляции азтреонама 75мг порошок для приготовления раствора для ингаляций 3 раза в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (лекарственная форма противопоказана детям до 6 лет) или чередование курсов с тобрамицином** или колистиметатом натрия (в ингаляционных формах) для обеспечения непрерывности ингаляционной терапии [444, 445]. |
| 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** 20-30 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/в или + 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 Тобрамицином** (обе лекарственных формы препарата противопоказаны детям до 6 лет) и Колистиметатом натрия |

Примечание:

применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 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 ceracia complex*

Общие правила антимикробной терапии:

- Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia ceracia complex* немедленная антибактериальная терапия вследствие ее высокой вирулентности [1,2,89,176,201,202,209,210].
(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *инфицирование Burkholderia ceracia complex достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов Burkholderia ceracia complex с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции. При этом следует учесть, что доказательная база в отношении терапии при данной инфекции в настоящее время невелика. Препараты, применяемые при данной инфекции представлены в таблице 15.*

- Рекомендовано для терапии пациента с муковисцидозом с высевом *Burkholderia ceracia 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 [176,201,211].

(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 «ceracia 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) **[1,2,176,201,213].*

- Эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами #Сульфаметоксазол+Триметоприм** и/или #Доксициклин** и/или #Хлорамфеникол** (на фоне внутривенной терапии или после нее) (табл. 15). При хронической инфекции

Burkholderia ceracia complex рекомендуется прием таблетированных форм #Сульфаметоксазола+Триметоприма** (табл.15) [1,2,176,201].

○ Большинство микроорганизмов *Burkholderia ceracia complex* демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к Колистиметату натрия и аминогликозидам. В то же время, накоплена информация об эффективности применения Тобрамицина** (противопоказан детям до 6 лет) [1,2,176,201,213].

○ В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия сепация-синдрома) допустимо сочетание двух бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов или других бета-лактамных антибактериальных препаратов (β -лактамных антибиотиков) (внутривенно+внутривенно и внутривенно+ингаляционно) и применения сверхвысоких доз антибиотиков (по решению консилиума или врачебной комиссии). Имеется положительный опыт применения трех бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов или других бета-лактамных антибактериальных препаратов (β -лактамных антибиотиков), включая два карбапенема. Целесообразна ротация и наращивание доз антибактериальных препаратов до стабилизации клинико-рентгенологической и лабораторной картины [1,2,176,211,213]. Рекомендуется проводить курсы 1 раз в 3 мес, при необходимости – чаще.

● 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 чередуя по 1 мес. в течении года или 6 раз в год (табл.15). Возможно ингаляционное применение #тиамфеникола глицината ацетилцистината (табл.15). Выбор ингаляционного антибиотика осуществляется в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результата чувствительности в посеве мокроты [2,89,175,176,201].

(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. Антибактериальная терапия применяемая у пациентов с муковисцидозом, при эрадикации и терапии инфекции, вызванной *Burkholderia ceracia complex* [2,89,175,176,201]

| 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 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 г | В/в | 3 |
| #Азтреонам (противопоказан детям до 9 мес. жизни) | 150-250мг | 8 г | 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 |
| #Левофлоксацин ** | 16–20 мг/кг | 500-1000 мг/сут | Внутрь | 1-2 |
| | 16–20 мг/кг | 1000 мг | 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 приказ Минздрава России от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»). 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, 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) [1,2,89,175,176,216,217,219].

(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** - Пиперацillin+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)
[1,2,89,175,176,201,216,220].

(УУР – С, УДД – 5).

- После основного курса антибактериальной терапии рекомендовано назначать #Колистиметат натрия (раствор для ингаляций) на 3 месяца. Можно использовать #Сульфаметоксазол+Триметоприм** (табл.16) в течение 1 месяца [1,2,89,175,176,201,216,217,218,219,220].

(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: #Колистиметат натрия (раствор для ингаляций)

2-я линия: #Меропенем**

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 [1,2,89,175,176,201,216,217,218,219].

Курсы рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес., при необходимости – чаще.

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 16. Антибактериальная терапия, применяемая у пациентов с муковисцидозом, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

[1,2,89,175,176,201,216,217,218,219].

| 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 - 500 мг | - | Ингаляции | 2 |
| #Меропенем** | 120 мг/кг | 6 г | В/в | 3 |
| Пиперациллин+Тазобактам | 400 - 500 мг/кг | 13,5 г | 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 | Внутрь | 1- 2 |
| #Хлорамфеникол** | 50-100 мг/кг | 2 – 4 г | Внутрь, в/в | 3-4 |
| #Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат | 500 -1000 мг | 1000 мг | Ингаляции | 2 |
| Колистиметат натрия | детям 0-2 лет: 1-2 млн ЕД, детям старше 2 лет 2-6 млн ЕД | 2 – 6 млн ЕД (160 мг в 1 фл) | Ингаляции | 2-3 |
| Колистиметат натрия | Дети с массой тела до 40 кг: доза 75000 - 150000 ЕД/кг/сут, разделенная на три введения. Для детей с массой тела более 40 кг: применяются дозы, рекомендованные для взрослых и подростков | 6 млн ЕД | в/в | 3 |
| #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 -500 мг | - | Ингаляции | 2 |
| #Миноциклин | Детям старше 8 лет назначают в | Средняя начальная доза | Внутрь | 2 |

| | | | | |
|--|--|---|-----------|---|
| | начальной дозе 4 мг/кг массы тела, в дальнейшем - 2 мг/кг массы тела каждые 12ч. | препарата для взрослых составляет 0,2 г, в дальнейшем - 0,1 г каждые 12 ч | | |
| #Тобрамицин** (раствор для ингаляций) (противопоказан детям до 6 лет 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 приказ Минздрава России от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»). 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

Микобактериоз легких – характеризуется наличием клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания с обязательной микробиологической идентификацией нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

- Рекомендуется диагностически значимыми критериями микобактериоза у пациентов с МВ считать: положительный результат на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями, обнаружение ДНК НТМБ методом ПЦР, наличие роста НТМБ или МБТ на питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов диагностического материала [241, 222, 230], (Приказ Минздрава России 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).

Комментарии:

Приоритетным является подтверждение/исключение наличия нетуберкулезных микобактерий в диагностическом материале методами с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах,

полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одной пробы диагностического материала. При отсутствии мокроты или невозможности собрать мокроту (возраст ребенка), могут исследоваться другие виды диагностических материалов (смыв с ротоглотки, промывные воды бронхов, аспирационный материал, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биоптат)

- Рекомендовано в случае обнаружения НТМБ в диагностическом материале проведение приема (осмотра, консультации) врача-фтизиатра или врача-пульмонолога/врача-педиатра первичные/повторные, имеющего опыт лечения микобактериозов и назначение схемы препаратов, контроля эффективности лечения (препараты и НР представлены в табл 17 и 18) [224, 230, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

Таблица 17. АБП, применяемые у пациентов с муковисцидозом, микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium* complex (MAC) и *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) [Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2024. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32с. Редактор перевода Н.Ю.Каширская. ISBN 978-5-9906416-6-22,222,223,224],

| Антибактериальный препарат | Суточная доза для детей | Суточная доза для взрослых | Способ введения | Кратность введения |
|--|--|--|-----------------|--------------------|
| #Амикацин** | Детям: 15-25 мг/кг Подросткам: 15-25 мг/кг Максимальная доза: 1000 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) | 500 мг | Внутрь | 2 |
| | Не рекомендуется | 500 мг | В/в | 2 |
| #Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** | 10-20 мг/кг (по триметоприму) | 1920 мг | Внутрь | 2 |
| | | | В/в | 2 |
| #Этамбутол** | детям: 15 мг/кг | 15 мг/кг | Внутрь | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|--------|-----|
| | подросткам: 15 мг/кг | | | |
| #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 |
| | <12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг) | 600 – 1200 мг | В/в | 1-2 |
| #Моксифлоксацин** | 7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день) | 400 мг | Внутрь | 1 |
| | 7,5-10 мг/ (максимальная доза – 400 мг в день) | 400 мг | В/в | 1 |
| #Миноциклин | 2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг) | 100 мг | Внутрь | 1-2 |
| #Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет) | <12 лет с массой тела <50кг: 4мг/кг 12 лет и старше: 200 мг | 200 мг | Внутрь | 2 |
| #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 мг 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента CYP3A4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор CYP3A4 | Внутрь | 1 |
| #Стрептомицин** | 20-40 мг/ | 15 мг/кг | В/в | 1 |

| | (максимальная доза – 1000 мг) | (максимальная доза – 1000 мг) | | |
|--------------------------|--|--|--------|---|
| #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 |
| #Бедаквилин ¹ | Вес ≥3 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥10 кг < 15 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥16 кг < 30 кг – 200 мг в течение 2 нед.; затем 100 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥ 30 кг - 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) | 1 раз в сутки с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов | Внутрь | 1 |

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.

¹ Назначается по решению врачебной комиссии в течение 6 мес. в дозах, указанных в таблице. Продление приема препарата более 6 мес. обосновывает врачебная комиссия. [Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2024., Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Крушинская Е.А., Хитева А.Ю., Пискунова О.А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2021;99(10):35-39 DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39, Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):64-69. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-64-69>].

Все препараты, применяемые при *Micobacterium avium* complex (MAC) и *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям [224, Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2024.].

Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату, расчет приводится в соответствии с Клиническими рекомендациями РОФ «Туберкулез у детей», 2024 г. и Согласованными рекомендациями Американского

фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом [222, 446, 456].

Побочные реакции антибактериальных препаратов и рекомендуемые методы контроля представлены в таблице 18 [222, 456.]

Таблица 18. Важные побочные/токсические действия антибактериальных препаратов системного действия и рекомендуемые методы контроля за бактериями MAC и MABSC при МВ [1,2,189,222,223,224]

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

| | | |
|---|--|--|
| | Периферическая невропатия | Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов |
| #Имипенем+циластатин** | Гепатит | Печеночные пробы |
| #Имипенем+циластатин** (продолжение курса) | Тошнота, рвота, диарея | Проверка симптоматики |
| #Линезолид** | Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва | Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов |
| #Моксифлоксацин** | Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Светочувствительность Синдром удлиненного интервала QT | Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ |
| #Миноциклин | Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи | Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка |
| #Рифампицин** и #рифабутин** | Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание 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 |
| #Бедаквилин | Артралгии Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT Гепатит | Проверка симптоматики ЭКГ (интервал QTc) через 2, 4, 8, 12, 24 недели (еженедельно при удлинении QTc>450 мсек до начала терапии бедаквилином) Контроль уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении) Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов |

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 (Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный)

³У лиц с почечной недостаточностью

- Рекомендуется при назначении лечения пациентам с микобактериозом применять персонализированный подход с учетом:

- теста на лекарственную чувствительность НТМБ (Определение чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости/Определение чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных из мокроты);
- массивности и длительности бактериовыделения;
- сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению определенных групп АБП;
- выраженности клинических проявлений (лихорадка, кашель с мокротой, одышка, кровохарканье и др.);
- рентгенологических изменений (очаги, инфильтративные изменения, полости распада легочной ткани);
- переносимости АБП

с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, рассасывания очаговых и инфильтративных изменений, закрытия полостей распада в легких; а также восстановления функциональных возможностей организма [224, 230, 447, 448, 450, 451, 452, 453, 454].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Антибактериальные препараты системного действия назначают в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка.

Лечение проводится в 2 фазы:

интенсивная фаза – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию НТМБ с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, закрытие полостей распада в легких;

фаза продолжения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений, а также восстановление функциональных возможностей организма.

- Рекомендуется критериями эффективного лечения микобактериоза и завершения интенсивной фазы считать: исчезновение клинических проявлений заболевания и/или выраженную рентгенологическую динамику через 3 месяца (рассасывание инфильтративных

изменений и очагов, закрытие каверн); прекращение бактериовыделения по данным микроскопии и/или культурального исследования диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки) на НТМБ [447, 448, 452, 453]

(УУР – С, УДД – 5).

- **Не рекомендуется** считать критерием неэффективного лечения микобактериоза обнаружение КУМ, ДНК НТМБ, выявление роста культуры НТМБ в образцах диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки) при проведении динамического микробиологического мониторинга, если отсутствуют клинические проявления и отмечена положительная рентгенологическая динамика воспалительного процесса в легких [222, 447.].

(УУР – С, УДД – 5).

- **Рекомендуется** в фазу продолжения лечения микробиологическое исследование диагностического материала проводить с интервалом 2 мес. до окончания лечения [224].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Продолжительность лечения микобактериоза определяется индивидуально. Общий срок химиотерапии не менее 6 мес., критерии завершения: отсутствие клинических проявлений, стабильная рентгенологическая картина при динамическом наблюдении с интервалом 3 мес. [447, 452, 453].*

- После завершения лечения микобактериоза рекомендуется постоянное наблюдение за состоянием пациента и регулярное, не реже чем 1 раз в 6 месяцев микробиологическое исследование на наличие или отсутствие НТМБ в диагностическом материале [224, 84].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *В случае рецидива микобактериоза рекомендуется повторное проведение лечения. Рецидив микобактериоза – появление клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования диагностического материала на НТМБ.*

- Не рекомендуется считать рецидивом микобактериоза – обнаружение в диагностическом материале НТМБ, при отсутствии клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания с целью избегания нерациональной терапии [447, 452, 453].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Принятие решения о лечении остается трудным, существует значительная неопределенность в отношении потенциальной пользы терапии и рисков развития побочных реакций от проведения длительной антимикробной терапии [447, 452, 453, 455].

Противомикробные препараты, применяемые у пациентов с микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) представлены в таблице 17 [222, 446, 456, 457]

3.1.3.7.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного *M. abscessus*

- Рекомендовано пациентам с МВ и микобактериозом, вызванным представителями *M.abscessus complex* проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения с целью эрадикации данного возбудителя (табл.17, 19) [222, 223,224, 230, 446, 447, 457.].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 19. Фазы лечения при микобактериозах, вызванных *M. abscessus complex* (дозы см. в таблице 17)

| ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ* | |
|--|--|
| ИНТЕНСИВНАЯ | ПРОДОЛЖЕНИЯ |
| #Азитромицин** внутрь #Амикацин** внутривенно #Тигециклин** внутривенно [#имипенем+циластатин**] внутривенно [#цефокситин] внутривенно [#бедаквилин]** внутрь | #Азитромицин** внутрь #Амикацин** в ингаляциях #Миноциклин внутрь [#моксифлоксацин]** внутрь [#линезолид]** внутрь |

* длительность каждой фазы и количество АБП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания;
в квадратных скобках указаны препараты, которые можно использовать в случае резистентности НТМБ к #азитромицину**, #амикацину**, #тигециклину**, #миноциклину.

Комментарии:

- интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием

минимум трех АБП, что определяется результатами тестов на чувствительность НТМБ к антибиотикам

– фаза продолжения лечения должна включать ежедневный прием минимум двух АБП,

- при необходимости продления назначения амикацина более трех месяцев, возможно назначение его в ингаляциях (лекарственная форма для инъекций) [174].

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии любым противомикробным средством системного действия при лечении микобактериоза, с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [222,223,224, 448, 450, 452].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Длительность фазы продолжения зависит от клинической и рентгенологической динамики (стабилизация рентгенологической картины при сравнении результатов через 3 месяца лечения).

3.1.3.7.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных МАС

(Mycobacterium avium complex)

- Рекомендовано пациентам с микобактериозом, вызванным МАС (*Mycobacterium avium complex*) проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой продолжения лечения с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, рассасывания очаговых и инфильтративных изменений, закрытия полостей распада в легких; а также восстановления функциональных возможностей организма [222, 452, 458] (табл. 20, 17)

- **Таблица 20.** Фазы лечения при микобактериозах, вызванных МАС (дозы см. в табл 17)

| ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ* | |
|---|---|
| ИНТЕНСИВНАЯ | ПРОДОЛЖЕНИЯ |
| #азитромицин** внутрь #амикацин** ингаляции #рифампицин** внутрь #этамбутол** внутрь [#моксифлоксацин]** внутрь [#бедаквилин]** внутрь | #азитромицин** внутрь #амикацин** ингаляции #рифампицин** внутрь #этамбутол** внутрь [#моксифлоксацин]** внутрь |

- * длительность каждой фазы и количество АБП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания;
- в квадратных скобках указан препарат, который можно использовать в случае резистентности НТМБ к вышеперечисленным препаратам;

- 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) [222,230, 452, 453, 458];

(УУР –С; УДД –5).

Комментарии:

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

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии любым противомикробным средством системного действия при лечении микобактериозов группы МАС у пациентов с МВ с целью профилактики развития резистентности [222, 223, 224, 230, 452, 453].

(УУР – С; УДД – 5).

Комментарий: Длительность фазы продолжения зависит от клинической и рентгенологической динамики (стабилизация рентгенологической картины при сравнении результатов через 3 месяца лечения) [447].

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% [242].

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 [39,40].

ХАЛ развивается у 2-5% пациентов с МВ. Инвазивный аспергиллез легких у пациентов с МВ возникает редко (0,5-1%) [242].

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) [16,38,85,86].

- Рекомендовано применение противогрибковых препаратов системного действия как этиотропной терапии при АБЛА и ХАЛ (табл. 21) [16,38,85,86].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 21 Противогрибковые препараты системного действия, применяемые при АБЛА и ХАЛ [16,38,85,86]

| 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, | 12 мг/кг в первые сутки, | В/в | 2 |

| | | | | |
|---|--|---|--|------------------------------|
| | затем 16 мг/кг | затем 8 мг/кг | | |
| #Итраконазол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет) | до 12 лет 5 мг/кг, старше 12 лет 200 мг | 400 мг | Внутрь | 2 |
| #Позаконазол таблетки | средняя доза - 5,72 мг/кг/день (диапазон 3,76– 8,57) | 300 мг 2 р в 1 день, затем 300 мг/сут | Внутрь | 1 (в первый день – 2р/дн) |
| #Позаконазол** суспензия для приема внутрь (противопоказан детям до 13 лет) | средняя доза - 17,83 мг/кг/день (диапазон 11,3– 32) | 600 мг | Внутрь | 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 ^{1,2} : | два раза в неделю |
| #Амфотерицин В [Липидный комплекс] (форма для инъекционного применения) | 12,5 мг | 12,5 мг | #ингаляции через небулайзер ^{1,2} : | два раза в неделю |

Примечания:

[#]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 пациента, родителей (законных представителей) или ребенка в возрасте старше 15 лет.

¹ - 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 и ХАЛ при недостаточной эффективности терапии противогрибковыми препаратами системного действия, непереносимости производных триазола (азольных противогрибковых препаратов) или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [175,243,244], а также колонизации дыхательных путей грибами *Aspergillus spp.* в случае высокого риска развития аспергиллеза.

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 системного действия и противогрибковых препаратов системного действия подгруппы «производные триазола и тетразола» (#вориконазол** и #итраконазол) (табл.21) с терапевтической целью [38,85,245,246]. (УУР – С, УДД – 5).

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

Использование кортикостероидов системного действия рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы триазолов [38,85,245].

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 [247,248].

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.21) 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 препаратов системного действия подгруппы «производные триазола и тетразола» 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. [14,16,17].

(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.21)). #позаконазол** применяют при непереносимости или невозможности применения #вориконазола** или #итраконазола. #каспофунгин** (табл.21), а также #амфотерицин В [липосомальный] или #амфотерицин В [Липидный комплекс] или обычный (табл.21) назначают в/в при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов.

Альтернативный метод лечения – #внутриполостное введение амфотерицина В** [459, 460]. Общая доза #амфотерицина В**, необходимая для излечения неясна: сообщается о 50 мг ежедневно в течение 10 дней, 50 мг ежедневно в течение как минимум 15 дней [461, 462, 463]. Общая доза амфотерицина В** может варьировать от 250 мг до 1085 мг [464], введение по 5 мг/сут #амфотерицина В** с постепенным повышением дозы до 50 мг/сут в 20 или 5 мл 5% декстрозы (всего 3г #амфотерицина В** в течение 60 дней), возникающий кашель возможно купировать введением 1% #лидокаина** 2-4 мл перед введением #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 панкреатином**, (в виде минимикросфер, с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты [249,250,251,252,253] 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) [2,18,251,252,253,254].

(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 ферментные препараты 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). [11, 12, 37]. В настоящее время рекомендуется подсчет панкреатических ферментов по потребляемому жиру с расчетом коэффициента на 1 г жира. Доза рассчитывается индивидуально. Допустимые значения коэффициента от 500 до 4000 ЕД на 1 г жира, в среднем 1800 ЕД липазы на 1 г жира. [255].*
- *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 [256,257,258,259,260,261,262,263,264].*
- *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 [18].

○ эффективность терапии панкреатическими ферментами иногда можно повысить при одновременном применении эзомерпазола** (пеллеты - противопоказаны по инструкции 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 [21,89].

- Не рекомендуется рутинное использование ингибиторов протонного насоса (ИПН) с целью повышения эффективности ферментов. [465, 466].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Исследование у детей и взрослых с МВ показало, что длительное применение ингибиторов протонного насоса может повышать риск легочной инфекции, не улучшая при этом нутритивный статус. [466]

3.1.6 Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МАСД)

Лечение диабета при МВ (МАСД) в целом должно соответствовать стандартам помощи всем пациентам с диабетом; но имеются особые требования к лечению пациентов с муковисцидозом [49,91].

- Рекомендовано лечение пациентов с МАСД у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с МАСД, и при этом поддерживать контакт и консультироваться со специалистами по муковисцидозу с целью эффективного ведения пациентов с учетом особенностей основного заболевания [49,91].

(УУР – С, УДД – 5).

- При лечении МАСД рекомендуется обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапия и аэробная нагрузка не менее 150 мин в неделю с целью адекватного контроля МАСД и предотвращения осложнений [49,91].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендовано соблюдение рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом для пациентов с МАСД. 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 [49,91].

(УУР – С, УДД – 5).

- Рекомендуется лечить МАСД у пациентов с МВ инсулинами (АТХ Инсулины и их аналоги), а не препаратами группы «Гипогликемические препараты, кроме инсулинов» с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови [49,91,265,266].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Эффективность препаратов группы «Гипогликемические препараты, кроме инсулинов» для терапии МАСД не доказана. При лечении МАСД рекомендуется применять болюсную схему приема инсулинов и их аналогов. 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 препаратов группы «Гипогликемические препараты, кроме инсулинов» при МАСД. Из данной группы, 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 [49,91].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Рекомендуется проведение мониторинга осложнений МАСД согласно мониторингу других форм диабета для организации профилактических мероприятий [49,91].

(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 терапии имеющихся поражений печени, при наличии ЖКБ или угрозы ее развития при отсутствии медицинских противопоказаний [1,2,21,267,268, 467].
(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).

В настоящее время, убедительных доказательных данных о предотвращении развития фиброза и цирроза на фоне приема УДХК нет [269].

Пациентам с МВ рекомендуется минимизировать применение гепатотоксичных лекарственных средств, исключение алкоголя [2,268].

- 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 [2,268,270].
(УУР - С; УДД-5).

Комментарий: формирование таких осложнений встречаются нечасто, но, тем не менее, требуют экстренных мер лечения. Ряду пациентов может потребоваться трансплантация печени (см. раздел 3.4 Хирургическое лечение), в настоящее время в Российской Федерации проведено 22 трансплантации.

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 [35,96,125,271].

(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.22) [96,272,273, 274].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Таблица 22. Профилактические дозы колекальциферола** (витамина D3) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ (ЕД)

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

Примечание * - при низких значениях 25(ОН)D дозы могут быть увеличены

- Рекомендовано терапию остеопороза при МВ проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [35,125,271].

(УУР – С, УДД – 5).

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

При лечении бифосфонатами у пациентов с МВ получены доказательства увеличения МПК, однако малое число наблюдений не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года [275].

Длительность лечения бифосфонатами определяется индивидуально. Назначаются бифосфонаты в детской практике решением консилиума врачей или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка [276].

3.1.9 Терапия хронического риносинусита и назального полипоза

- Рекомендуется ирригационная терапия при наличии ХРС [122,277].

(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 [96,278,279].

(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 2,0% взрослых пациентов (регистр 2023 г.), кровохарканье разной интенсивности встречается чаще. Причина развития этих осложнений заключается в ремоделировании легочной ткани и развитии патологически извитых и увеличенных бронхиальных артерий. В ряде случаев ангиографически не подтверждается развитие патологических бронхиальных артерий и причиной кровохарканья является эрозивное поражение слизистой бронхоэктазов. Лечебные мероприятия включают в себя снижение активности гнойного воспаления в бронхах, гемостатическую терапию и хирургическое пособие.

- Рекомендовано в качестве гемостатической терапии пациентам с кровохарканьем применять этамзилат** (внутривенно или внутрь) и/или антифибринолитические средства: аминокапроновая кислота** и транексамовая кислота**. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови:

свежезамороженная плазма, Фактор свертывания крови VIII**, факторы свертывания крови (Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**, Эптаког альфа (активированный)**) [280,282,283,284].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Гемостатическая терапия 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 противомикробных препаратов системного действия[280,283].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Необходимо помнить, что кровохарканье может быть следствием или усугубляться передозировкой гепарина натрия**, 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 [280,283].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *в данной ситуации может потребоваться ригидная трахеобронхоскопия*

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие [280,283].

(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. (SpO₂ 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 оксигенотерапии 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 Исследование кислотно-основного состояния и газов крови (путем забора крови из лучевой артерии - Взятие крови из артерии).

- Оксигенотерапия рекомендована не менее 15-24 часов в день
- Целевой уровень: SpO_2 90-92%
- Рекомендована неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) при гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ [285,286,287]. Цель проведения НИВЛ - нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НИВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [280,281].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Показания к НИВЛ 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 НИВЛ 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 НИВЛ 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 [21,288].

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

- Отсутствие рентгенологических признаков хирургических осложнений
- Отсутствие патологического отделяемого из желудка
- Отсутствие болевого синдрома
- Компенсированный метаболический и волемический статус [123,289,290].

(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 (#ацетилцистеин** в разведении 1:5 в дозе 1,0 мл/кг)
- Высокая очистительная клизма с муколитиками - #ацетилцистеин** в разведении 3 мл на 200,0 мл раствора (0,9%) натрия хлорида** под ультразвуковым контролем заполнения кишечника или без такового максимально щадящим способом выверенным объемом жидкости

- Повторное тугое контрастирование толстой кишки контрастным средством (водорастворимым) с созданием коло-илеального рефлюкса [289].
- При необходимости – вводятся препараты крови /плазма крови (B05A/B05AA).

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** 600-1200 мг\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 [1,2,291,292].

(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 СДИО с кишечной непроходимостью у пациентов с МВ [293].

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).

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

Профилактика гипокалиемии: 1-2 ммоль/кг массы тела 7% раствора 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**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор)

3.1.15.1 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, 294,295].

(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»).*

*Рекомендуемые дозировки ивакафтор+лумакафтор** представлены в таблице 23.*

Таблица 23. Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор** у пациентов в возрасте 2 лет и старше¹.

| Возраст | Доза | Общая суточная доза |
|--|--|--|
| детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг | одно ивакафтор+лумакафтор 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 ивакафтор+лумакафтор ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг каждые 12 часов | Ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг |
| детский возраст 6-11 лет | 2 ивакафтор+лумакафтор** | Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг |

ИМТ. [117]

- **При отсутствии эффекта** через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор** необходимо:
дополнительное обследование на носительство комплексных аллелей - Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови (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 метода ОРКП (см. раздел Методы подбора патогенетической терапии)
- **Лечение пациентов следует прекратить** при повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВГН) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.
- **Следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях** (согласно инструкции к препарату), в т.ч., с противогрибковыми препаратами системного действия - производными триазола, рифампицином** и зверобоем продырявленным [115].
- Применение ивакафтора и лумакафтора** может снижать экспозицию субстратов изоферментов CYP2C19 (ингибиторов протонного насоса, индометацина, которые являются ингибиторами CYP2C19 вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C19), ибупрофена** вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9 [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff37d270-1afb-45ca-bbc7-521ff7e0ac41, https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bf582a60-1e93-441e-9062-e4bffc15d4d1]
- **Следует продолжить прием ингибиторов протонного насоса** в минимально эффективной дозе, и увеличивать их дозу только в том случае, если у пациентов наблюдается увеличение симптомов изжоги/гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [505].

3.1.15.2 Патогенетическая терапия ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор

- Рекомендуется применение препарата ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор 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 у пациентов с муковисцидозом, отвечающих следующим условиям:

1. Наличие в генотипе хотя бы одной мутации F508del или хотя бы одного из патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Приложение А3.5). FDA расширила список патогенных вариантов, чувствительных к терапии ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, за счет дополнительных 94 мутаций (<https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafta-Approved-Mutations.pdf>) в декабре 2024 г. Общее число генетических вариантов составило 271.

2. Возраст 6 лет и старше в соответствующей возрасту и весу дозировке (таблица 24) [297, 298, 299, 300].

(УУР – А, УДД – 2)

Комментарии: элексакафтор и тезакафтор действуют как корректоры CFTR, восстанавливая процессинг F508del, связываясь с белком CFTR, чтобы увеличить доступность белка CFTR на клеточной поверхности. Они работают, изменяя форму белка CFTR для его расположения на поверхности клетки. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием ивакафтором открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секрета слизи

Таблица 24. Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор для взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и старше

| Возраст | Масса | Утренняя доза | Вечерняя доза |
|-----------------|---------------|---|---|
| От 6 до 12 лет | менее 30 кг | Две таблетки, каждая из которых содержит 37,5 мг ивакафтора + 25 мг тезакафтора + 50 мг элексакафтора | Одна таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора |
| | 30 кг и более | Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора + 50 мг тезакафтора + 100 мг элексакафтора | Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора |
| 12 лет и старше | — | Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора + 50 мг тезакафтора + 100 мг | Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора |

| | | | |
|--|--|---------------|--|
| | | элексакафтора | |
|--|--|---------------|--|

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей

• **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам (ивакафтору, тезакафтору, элексакафтору) или к любому из вспомогательных веществ
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью)
- Детский возраст до 6 лет
- Прием сильных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

Применять с осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени, особенно при печеночной недостаточности;
- в случаях сниженной легочной функции (менее ОФВ₁ 40%) следует в первые дни начать с половинной дозы для оценки переносимости;
- пациентам после трансплантации печени;
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- прием ивакафтора может вызвать головокружение. Требуется осторожность при вождении машины, использовании различных механизмов, инструментов;
- потребуются коррекция дозы для получения эффекта - при применении препаратов - ингибиторов CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»)

Особенности приема: Следует принимать во время еды, с жиросодержащими продуктами.

Прием ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор каждые 12 часов помогает поддерживать достаточное количество препарата в организме.

Если пропущена доза приема препарата и прошло менее 6 часов от срока приема – следует принять пропущенную дозу. Если пропущено время приема и прошло более 6 часов, то следующая доза принимается в стандартной дозировке в обычное время. Прием двойной дозы недопустим.

Применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Класс A по шкале Чайлд-Пью - для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор не требуется.

Класс В по шкале Чайлд-Пью - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью не рекомендуется использование ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, если выгода не превышает риск. Если принято решение использовать ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор следует использовать с осторожностью и в соответствии с инструкцией

Рекомендованные дозы препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов с нарушением функции печени:

| Легкая степень (класс А по классификации Чайлд-Пью) | Нарушения средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) | Тяжелая степень (класс С по классификации Чайлд-Пью) |
|--|--|--|
| Коррекция дозы не проводится | <p>Применение препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор целесообразно, только если существует явная медицинская необходимость, а ожидаемая польза превышает риски.</p> <p>При назначении препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор следует принимать с осторожностью в уменьшенной дозе следующим образом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • День 1: необходимо принять две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром • День 2: необходимо принять одну таблетку, содержащую ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром • Следует продолжать чередовать схему приема в день 1 и день 2. • Не следует принимать вечернюю дозу таблетки, содержащую ивакафтор. | Применение противопоказано |

Применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) или умеренная (от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется; для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее или равен 30 мл/мин) или терминальной стадией заболевания почек рекомендуется ивакафтор использовать с осторожностью

Применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов, перенесших трансплантацию органов.

- Рекомендован персонализированный подход для применения таргетной терапии пациентам с МВ после проведения трансплантации солидных органов с лечебной целью с учетом текущего статуса пациента [315, 470, 511, 512].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: *в настоящее время данная проблема продолжает изучаться [468,469,470,471].*

- Рекомендуется пациентам с МВ, получающим таргетную терапию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и такролимус** после трансплантации органов проведение:

- контроля определения активности аспартатаминотрансферазы в крови, определения активности аланинаминотрансферазы в крови, определения активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определения активности щелочной фосфатазы в крови чаще чем в декретированные сроки (по потребности) у пациентов с трансплантированными органами,
- частого контроля (по потребности) концентрации такролимуса** (исследование уровня лекарственных препаратов в крови) с коррекцией дозы такролимуса** для достижения целевого диапазона такролимуса**[468, 469]

(УУР – В, УДД – 3)

Комментарий: *прием ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор может увеличить системную экспозицию такролимуса**, который является чувствительным субстратом Р-гликопротеина, что может усилить или увеличить продолжительность его терапевтического эффекта и возникновение нежелательных реакций.*

*Такролимус** активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии изофермента CYP3A4.*

- Рекомендовано при токсическом воздействии такролимуса**
 - снижение дозы ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор
 - или

- временная отмена ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и возобновление терапии со сниженной дозы с целью нивелирования токсических эффектов такролимуса** [468, 469].

(УУР – В, УДД – 3)

Взаимодействие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с другими лекарственными препаратами

1. Одновременное применение с индукторами CYP3A не рекомендуется

*Воздействие ивакафтора значительно снижается, и ожидается, что воздействие элексакафтора и тезакафтора уменьшится при одновременном применении сильных индукторов CYP3A, что может снизить терапевтическую эффективность элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора. Таким образом, совместное применение с сильными индукторами CYP3A не рекомендуется. Например, применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с сильными индукторами CYP3A (например, или рифабутин**, зверобоем продырявленным (Hypericum perforatum), противосудорожными препаратами (фенобарбитал**, карбамазепин** или фенитоин**) не показано.*

2. Одновременное применение с ингибиторами CYP3A с осторожностью

Воздействие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор увеличивается при совместном применении с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A. Поэтому дозу элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора следует уменьшить при одновременном применении с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A.

*А. При совместном применении с умеренными ингибиторами CYP3A, такими как флуконазол**, эритромицин**, рекомендуется снижение дозы до двух таблеток элексакафтора+тезакафтора+ивакафтора и одной таблетки ивакафтора, принимаемых через день. Рекомендовано не принимать вечернюю дозу ивакафтора*

*В. При совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A, такими как кетоконазол, итраконазол, позаконазол**, вориконазол**, телитромицин и кларитромицин** необходимо снижение дозы до двух таблеток элексакафтора+тезакафтора+ивакафтора два раза в неделю с интервалом примерно 3–4 дня. Не следует принимать вечернюю дозу ивакафтора. (таблица 25).*

Таблица 25. Изменение дозировки при одновременном использовании ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с умеренными и сильными ингибиторами CYP3A

| |
|--------------------------------------|
| <i>А. Умеренные ингибиторы CYP3A</i> |
|--------------------------------------|

| | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 * |
|--|--|-------------------------------------|--|--|
| Утренняя доза | Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор | Одна таблетка, содержащая ивакафтор | Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор | Одна таблетка, содержащая ивакафтор |
| Вечерняя доза ^ | Нет приема | | | |
| * Следует продолжать чередовать прием двух таблеток, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и одной таблетки, содержащей ивакафтор, в разные дни. | | | | |
| В. Сильные ингибиторы CYP3A | | | | |
| | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 # |
| Утренняя доза | Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор | Нет приема | Нет приема | Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор |
| Вечерняя доза ^ | Нет приема | | | |
| *Следует продолжать принимать по две таблетки, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, два раза в неделю с интервалом примерно в 3–4 дня. | | | | |
| ^ Не следует принимать вечернюю дозу ивакафтор | | | | |

Совместное применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с соком грейпфрута, который содержит один или несколько компонентов, которые умеренно ингибируют CYP3A, может повышать экспозицию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Следует избегать приёма пищи или напитков, содержащих грейпфрут во время лечения препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор.

Ципрофлоксацин** не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию тезакафтора или ивакафтора и, как ожидается, не влияет на экспозицию элексакафтора. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу при одновременном приеме ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с ципрофлоксацином**.

3. Влияние ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор на другие лекарственные средства

А. Ивакафтор может ингибировать CYP2C9, рекомендуется проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения (МНО) (Определение международного нормализованного отношения (МНО)) во время совместного приёма препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с варфарином**.

Экспозиция глимегирида и глипизиды может повышаться на фоне приёма препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Глимегирид и глипизид следует использовать с осторожностью.

В. Совместный приём ивакафтора или тезакафтора с дигоксином**, субстратом Р-гр, увеличивало AUC дигоксина** в 1,3 раза. Приём препарата ивакафтор + тезакафтор +

элексакафтор и ивакафтор может повышать экспозицию лекарственных средств, которые являются субстратами P-гр.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с дигоксином** или другими субстратами P-гр с узким терапевтическим индексом, такими как циклоспорин**, эверолимус**, сиролимус и такролимус**.

Элексакафтор M23-ELX ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 in vitro. Совместный приём препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор может увеличивать экспозицию лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих переносчиков, таких как статины, натеглинид и репаглинид**. Билирубин также является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приёме ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор с субстратами OATP1B1 или OATP1B3 [115, 301].

Критерии эффективности и отмены ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор

Эффективность терапии

следует оценивать через 12 месяцев по снижению числа обострений, потребности в АБТ, показателям исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрии), ИМТ, функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы) [303]

При отсутствии эффекта через 12 месяцев терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор необходимо:

1. Дополнительное обследование на носительство комплексных аллелей - молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови (секвенирование всего гена CFTR) для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (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)), доказано приводящего к резистентности к терапии [107, 304].
2. Проведение метода ОРКП [111,112,113,114,115,116,117].

Показания для прекращения терапии

Решение об отмене таргетного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор при неэффективности терапии и отсутствии возможности замены на другой препарат принимается консилиумом специалистов через 12 мес. от начала терапии.

Основанием для отмены препарата являются:

1. Отсутствие положительной динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей, включая потовую пробу
2. Наличие комплексных аллелей в результате дополнительного молекулярно – генетического обследования (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови) [428, 472] Носительство комплексных аллелей:
 - [S466X;R1070Q] -0,46% в регистре 2022 г.,
 - [L467F;508del] в гетерозиготном состоянии с вариантами I класса
 - [L467F;F508del]/ [S466X;R1070Q] [428, 472]
3. Отрицательный результат форсколинового теста на кишечных органоидах
4. Отрицательный результат восстановления функции CFTR канала по данным метода ОРКП
5. Стойкое повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВГН или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.
6. НР, угрожающие жизни пациента или его социальной адаптации

3.1.15.3 Нежелательные реакции на фоне таргетной терапии и стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии

Группы риска развития НР

1. ОФВ₁ <40%
2. Наличие трансплантированных органов
3. Цирроз печени

Возможные нежелательные реакции (НР):

1. Серьезные нежелательные реакции

При применении таргетной терапии возможно повышение трансаминаз (определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови должно быть проведено до начала приема и контролироваться ежемесячно в течение 3 месяцев после старта терапии, далее каждые три месяца в течение всего периода наблюдения). У больных с повышенной активностью аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови в анамнезе необходим более частый мониторинг функции печени. Пациенты, у которых в ходе лечения отмечено повышение уровня трансаминаз, должны тщательно контролироваться пока аномалия не будет устранена. Прием должен быть прерван у больных с показателями

АЛТ или АСТ в 5 раз превышающими верхние границы нормы (ВГН), либо АЛТ и АСТ выше 3-х ВГН в сочетании с повышением билирубина выше 2-х ВГН согласно инструкции

а. После разрешения НР в виде повышения уровня трансаминаз следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема

Повреждение печени и ухудшение ее функции у людей с тяжелым заболеванием печени, которые могут быть серьезными и могут потребовать трансплантации. Повреждение печени также случалось у людей без заболеваний печени. Признаки повреждения печени - боль или дискомфорт в верхней правой части брюшной области, желтушность кожных покровов и склер, потеря аппетита, тошнота или рвота, моча темного, янтарного цвета

б. Катаракта: у детей, получавших ивакафтор, были зарегистрированы неврожденные помутнения хрусталика / катаракта. Следует проводить регулярно прием (осмотр, консультацию) врача-офтальмолога первичный/повторный до начала таргетной терапии и далее 1 раз в 6/12мес.

2. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, поражающими более 5% пациентов, являются головная боль, инфекция верхних дыхательных путей, боль в животе, диарея, сыпь, заложенность носа, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, ринорея, ринит, грипп, синусит [302].

Могут возникать некоторые побочные эффекты, которые обычно не требуют медицинской помощи. Эти побочные эффекты могут исчезнуть с течением времени без отмены препарата. Чаще это - боли в теле, озноб, кашель, диарея, затрудненное дыхание, заложенность уха, высокая температура, зуд кожи или сыпь, потеря голоса, чихание, болезненное горло, заложенность носа или насморк.

3. Реже бывают боль в мочевом пузыре, затрудненное, болезненное мочеиспускание, частые позывы к мочеиспусканию, гематурия или мутная моча, сыпь пятнистая, прыщи, покраснение кожи, ухудшение зрения (затуманенное), сухие или зудящие глаза, боль, отек глаза, века или внутренней оболочки века, чрезмерное слезотечение, холодный пот, кома, бледная кожа, судороги, депрессия, головокружение, повышенное газообразование, сердцебиение, кровотечение, чувство голода, боль в пояснице или боку, беспокойство, нервозность, кошмары, припадки, дрожь, невнятная речь.

Прием должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни.

После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема.

Возобновить прием после купирования НР рекомендуется с половинной дозы.

Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии представлена в Приложении А3.6

Показания для временного прекращения таргетной терапии (при нормализации - возобновление терапии)

- 1. Повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВГН или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН*
- 2. Другие выраженные НР, усугубляющие состояние пациента.*

Тактика при выявлении катаракты:

Распространенность диагностированной катаракты среди пациентов с МВ, включенных в программу на 31 августа 2012 года, составила 4,8% против 2,8% у людей без МВ. Частота в когорте МВ была выше, чем в группе людей без хронических заболеваний, и увеличивалась с возрастом в обеих когортах. Скорректированный IRR при сравнении когорт CF и GP составил 1,5 (95% ДИ: 1,2-1,8). Выводы: Исследование предполагает, что риск развития катаракты был выше среди пациентов с МВ, чем среди пациентов без МВ [305].

Основными стратегиями лечения нежелательных реакций на фоне приема этих препаратов со стороны органа зрения являются коррекция рефракции, лечение амблиопии и хирургия катаракты. Офтальмологическое обследование детей, получающих таргетную терапию, должно включать проверку остроты зрения в соответствии с возрастом, биомикроскопию (стандартная или портативная щелевая лампа) и полное обследование сетчатки (офтальмоскопия, биомикроскопия глаза, визометрия (с и без коррекции)). Могут наблюдаться катаракты диаметром менее 3 мм или частичной плотности. У детей старшего возраста врачи-офтальмологи должны рассмотреть возможность хирургического лечения катаракты при любом помутнении, приводящем к снижению качества жизни. После операции по удалению катаракты (Дисцизия, экстракция вторичной катаракты) врачи-офтальмологи должны начать оптическую реабилитацию и лечение амблиопии [306,307].

3.1.15.4 Критерии мониторинга безопасности таргетной терапии (табл.26)

- Рекомендовано проведение пациентам с МВ, получающим таргетную терапию, проведение мониторинга безопасности с целью оценки возможности продолжения лечения, своевременной фиксации НР и принятия соответствующих выявленным изменениям мер (табл.26) [315, <https://grls.minzdrav.gov.ru>].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

Таблица 26. Критерии мониторинга безопасности таргетной терапии

| Показатель | Единицы измерения | Частота | Пороговое значение |
|--|-------------------|--|---|
| Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ) | Ед/л | 14 дней или 1 месяц, затем 1 раз в месяц в течении первых 6 месяцев Далее каждые 3 месяца | ≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН |
| Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ) | Ед/л | 14 дней или 1 месяц, затем 1 раз в месяц в течении первых 6 месяцев Далее каждые 3 месяца | ≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН |
| Исследование уровня общего билирубина в крови (билирубин общий), Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови | мкмоль/л | 14 дней или 1 месяц, затем 1 раз в месяц в течении первых 6 месяцев Далее каждые 3 месяца | ≤ 2 ВГН при одновременном повышении АЛТ, АСТ ≤ 3 ВГН |
| Наличие катаракты (прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный/повторные) | Да/нет | 6 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в год | Нет |
| Уровень артериального давления на периферических артериях Для детей старше 12 лет | мм рт. ст. | 14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца | Повышение выше значений для возраста и роста |

| | | | |
|---|-----------------------------|---|-----|
| Серьезные нежелательные реакции | Да/нет | 14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца | Нет |
| Состояние психоэмоциональной сферы: опросник по состоянию здоровья (Приложение Г4), оценка уровня тревоги (Приложение Г5). По результатам – всем - (Прием (тестирование консультация) медицинского психолога первичный и повторный/ Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный – до и после начала таргетной терапии* | Оценить тревогу и депрессию | 1 месяц 3 месяца, затем по показаниям | |

Примечания:

* См. подраздел «Мониторинг тревоги и депрессии на фоне таргетной терапии

- При повышении уровня билирубина (Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови) во время терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования в гене *UTG1A1* для подтверждения синдрома Жильбера и контроль уровня билирубина (Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови) с целью определения необходимости коррекции дозы препарата [502, 503].

(УУР – В, УДД – 4)

Комментарии: в российской и зарубежной практике описаны случаи впервые выявленного синдрома Жильбера у пациентов с муковисцидозом, получающих таргетную терапию [502,503.].

- При повышении уровня АЛТ, АСТ во время терапии препаратами ивакафтор+лумакафтор** и ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор рекомендовано, при возможности, определение генотипа - медленного метаболизатора лекарственных средств с помощью молекулярно-генетической диагностики в генах ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*) [504].

(УУР – В, УДД – 4)

- Рекомендовано младенцам, рожденным от матерей с МВ, получавших во время беременности патогенетическую (таргетную) терапию ((ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.)), проводить особое наблюдение, включая мониторинг печеночной функции (определение активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови) и прием (осмотр, консультация) врача офтальмолога первичные и повторные в связи с тем, что данный вид лечения, проводимый беременной пациентке с МВ может помочь предотвратить или замедлить прогрессирование повреждения поджелудочной железы внутриутробно у ребенка с МВ и приводить к ложноотрицательным результатам неонатального скрининга, при этом у ребенка могут развиваться НР на таргетную терапию, получаемую матерью (Приложение А3.10) [515, 516].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: алгоритм принятия решений по проведению грудного вскармливания у детей, рожденных от матерей с МВ, получавших/получающих патогенетическую (таргетную) терапию представлен в Приложении Б2

3.1.15.5 Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор+лумакафтор или ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор при муковисцидозе**

- Рекомендовано назначать таргетную терапию (ивакафтор+лумакафтор** или ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор)
1. В случае обнаружения в генотипе пациента патогенного варианта гена *CFTR*, не указанного в инструкции по применению препарата, при наличии положительного результата форсколинового теста на кишечных органоидах. В такой ситуации возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с таким же патогенным вариантом в генотипе [315](Приложение А3.7).

2. В случае наличия в генотипе пациента двух патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при положительном эффекте применения таргетной терапии (ивакафтор+лумакафтор** или ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор), подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента [315].

(УУР – С, УДД – 5)

3.1.15.6 Смена препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в рамках МНН

С учетом достигнутого эффекта на препарате ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и высокой функции внешнего дыхания риск развития НР при переводе в рамках МНН – низкий.

Появление мокроты/увеличение количества мокроты, появление кашля/усиление кашля может свидетельствовать об увеличении эффективности терапии по сравнению с предыдущим препаратом.

НР при терапии препаратом ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор и ивакафтор наблюдались у 50% детей и подростков.

Оценка состояния при смене препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в рамках единого МНН для детей в возрасте 2-18 лет представлена в табл. 27

Таблица 27. Оценка состояния при смене препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в рамках единого МНН для детей в возрасте 2-18 лет

Следует проводить мониторинг состояния пациента [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7eab980-0718-4265-a421-d75ea2e14001, письмо Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467]

| критерий | Сроки оценки состояния здоровья | | | | | |
|--|---------------------------------|---------------------|----------|-----------|-----------|------------|
| | Старт (до начала терапии) | 14 дней или 1 месяц | 3 месяца | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев |
| Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (ОФВ ₁ (л,%) [†]) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Исследование неспровоцированных | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|------------------|---|-------------------------------|
| дыхательных объемов и потоков (ФЖЕЛ (л,%) [‡]) | | | | | | |
| Измерение массы тела (Масса тела, кг) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Измерение роста (Рост, см) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| ИМТ кг/м ² | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Потовая проба | | ✓ | | ✓ ⁺⁺⁺ | | ✓ |
| Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (Панкреатическая эластаза 1 кала, мкг/г ^{‡‡}) | | | | ✓ | | ✓ |
| Количество госпитализаций | ✓ Оценка за год до старта терапии | | | | | ✓ Оценка за год терапии |
| Количество дней внутривенной антибактериальной терапии | ✓ Оценка за год до старта терапии | | | | | ✓ Оценка за год терапии |
| Количество дней пероральной антибактериальной терапии | ✓ Оценка за год до старта терапии | | | | | ✓ Оценка за год терапии |

Примечание:

[‡]- для детей старше 5 лет

^{‡‡} -для детей до 10 лет

⁺⁺⁺- при необходимости

3.1.16 Мониторинг тревоги и депрессии

Пациенты с муковисцидозом и лица, осуществляющие уход, подвержены высокому риску развития депрессии и тревоги, которые значительно влияют на приверженность лечению, уменьшают продолжительность жизни и снижают ее качество. Новые методы лечения муковисцидоза (таргетная терапия) открывают большие перспективы для улучшения физического здоровья, но есть вероятность их влияния на психическое здоровье пациентов и развития депрессии и тревоги.[309, 310] Раннее выявление депрессии и тревоги способствует

своевременной терапии указанных состояний и предотвращает их неблагоприятное влияние на эффективность лечения и качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход.

- Рекомендован скрининг на депрессию и тревогу для всех лиц с МВ, начиная с 12-летнего возраста, с использованием шкал PHQ-9 (Приложение Г4) и GAD-7 (Приложение Г5), при инициации таргетной терапии и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления и лечения данных состояний [311,312,313,314, 473.].

(УУР – А, УДД – 2)

Комментарий: скрининг должен проводиться перед началом/сменой таргетной терапии и при выявлении жалоб/симптомов депрессии, но не позже 3 мес. от начала таргетной терапии, далее – в среднем, не реже 1 раза в год, при необходимости - чаще. Изменение психического состояния на фоне лечения CFTR-модуляторами развивается, как правило, в течение первых трех месяцев от начала терапии [315].

На проведение анкетирования с использованием указанных шкал отдельного информированного согласия не требуется.

- Рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-психиатра пациентам с МВ с повышенными баллами по результатам скрининга на депрессию и тревогу с целью уточнения диагноза и терапии [316,317].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-психиатра для пациентов с муковисцидозом при инициации/смене таргетной терапии и при динамическом наблюдении с целью своевременной диагностики депрессии и/или тревоги в случае, если лицо, осуществляющее уход, и/или пациент, и/или медицинский специалист сообщают о возможных симптомах депрессии или тревоги [315, 316].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: инструменты скрининга (опросники), позволяют определить риск развития депрессии и тревоги, однако в части случаев для назначения приема (осмотра, консультации) врача-психиатра необходимо ориентироваться на информацию об изменении поведения, характерного для нарушений настроения, от пациента или окружающих его лиц: осуществляющих уход и медицинских специалистов. Рекомендация применима также в отношении пациентов до 12 лет, для которых отсутствуют эффективные инструменты скрининга депрессии и тревоги в силу объективных психофизиологических и когнитивных возрастных особенностей. Для своевременного выявления депрессии и тревоги важно принимать во внимание информацию, поступившую непосредственно от ребенка и лиц, осуществляющих уход или медицинских специалистов, об изменении психологического

состояния, настроения, поведения, психосоматических проявлениях (нарушения сна, аппетита и др.), а также о других симптомов, характерных для депрессии и тревоги у детей, в целях своевременного назначения приема (осмотра, консультации) врача-психиатра.

- Рекомендовано для пациентов с МВ на таргетной терапии с диагностированной депрессией и/или тревогой, с целью лечения депрессии и/или тревоги, динамическое наблюдение врача-психиатра и терапия диагностированных состояний в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с депрессией/тревогой [311,318,319, 316].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: решение о коррекции таргетной терапии на фоне лечения в рамках психиатрической помощи, принимается совместно лечащим врачом и врачом-психиатром

3.1.17 Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям

Для терапии МВ применяется ряд лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп.

Рекомендуется рассмотреть назначение кортикостероидов системного действия 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) [1,2,21]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: кортикостероиды системного действия 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 кортикостероидов (для ингаляционного применения, группа АТХ R03BA) медленнее и в меньшем количестве развиваются побочные эффекты, хотя оценка их эффективности требует проведения исследований [1,2,320].

- Рекомендовано назначение макролидов (#Кларитромицин**, #Азитромицин**) пациентам с МВ и хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных ЛС

с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [1,2,5,21,176,321,322,323,324]:

- #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 [2,176,321,322,323].

(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 [2,176,324].

(УУР – С, УДД – 4).

- Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП) в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива кортикостероидам системного действия с противовоспалительной целью. Однако это касается только #ибупрофена**. Методика назначения: #ибупрофен** назначается в дозе 20-30 мг на 1 кг массы тела дважды в день детям в возрасте от 6 лет. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г. Максимальная суточная доза для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет – 1 г [1,2,21,325,326, 329].

(УУР – А, УДД – 1).

Комментарии: НПВП оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении высок риск нежелательных реакций. Обсуждается возможность длительного применения препаратов, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2 (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты), однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов.

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

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

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (Коксибы) не рекомендовано из-за риска нежелательных явлений на сердечно-сосудистую систему при длительных курсах лечения [327].

Применение нимесулида (противопоказан до 12 лет) при МВ не выявило положительной динамики маркеров воспаления и показателей функции легких [328], препарат не рекомендован к применению.

- Рекомендуется #ацетилцистеин** в дозе 1200 мг в сутки у пациентов старше 12 лет и 600 мг в сутки у детей младше 12 лет в 2 приёма внутрь непрерывно с первого дня применения #амикацина** в течение всего курса применения и 7 дней после его окончания (минимум 6 недель) для снижения ототоксичности. Препарат имеет отчетливый кохлеопротективный эффект при аминогликозид-связанной потере слуха, понижает риск ототоксичности на 80% и предупреждает развитие антибиотикорезистентности, является антиоксидантом [2].

(УУР – С, УДД – 5).

3.1.18 Лечение пациентов – носителей патогенных вариантов, связанных с CFTR

- Рекомендовано селективное применение таргетной терапии (#ивакафтор+лумакафтор**/#ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор) для лечения тяжелых и сложных респираторных инфекций у носителей патогенных вариантов гена CFTR с целью достижения наилучших результатов терапии [422]

- (УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: дозировки – согласно Инструкции. В отличие от пациентов с МВ, носителям МВ такое лечение может потребоваться только в течение относительно коротких периодов времени для усиления антимикробной терапии, например, при тяжелых проявлениях инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями [406,420].

- Рекомендовано селективное применение таргетной терапии (#ивакафтор+лумакафтор**/#ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор) у пациентов – носителей патогенных вариантов, связанных с CFTR-ассоциированным панкреатитом для предупреждения обострения панкреатита в дозировках согласно Инструкции [474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490]

(УУР – С, УДД – 4).

3.2 Кинезитерапия

- Всем пациентам с муковисцидозом в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методика дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура (дыхательные упражнения дренирующие, Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы)) с целью улучшения эвакуации мокроты [1,2,21,191,287].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, которая блокирует бронхи, создавая условия для развития инфекции в бронхолегочной

системе, а также поддержание легких в максимально функциональном состоянии [1,2,5,191].

Основными методиками КНТ являются:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- дренажные положения;
- аутогенный дренаж;
- терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе, (флаттер) и др.);

Дыхательный тренажер, создающий положительное давление на выдохе. В комплекте: верхняя секция; нижняя часть; муфта-регулятор сопротивления; мундштук без клапана выдоха; носовой зажим. Наличие возможности проведения термической, химической обработки, автоклавирования всех частей тренажера

Терапия с помощью специальных аппаратов назначается совместно врачом-пульмонологом или врачом-педиатром, врачом-терапевтом специализированного отделения (центра) или врачом паллиативной помощи совместно с врачом по лечебной физкультуре (и др.) по показаниям:

- дренаж с помощью специальных приборов по показаниям, методами:
 - Аппарат для помощи удаления выделений из дыхательных путей с принадлежностями
 - IPV (интрапульмональная перкуссионная вентиляция). аппаратом для интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких
 - IPP (интрапульмональная перкуссия) приборами: инсуффлятор-аспиратор механический и Инсуффлятор-аспиратор с принадлежностями. Приборы предназначены для пациентов, которые не могут кашлять или эффективно очищать дыхательные пути из-за ухудшения пиковой скорости при кашле. Устройство стимулирует естественный кашель, быстро меняя положительное давление на отрицательное. Инсуффляторы-аспираторы механические следует использовать по назначению врача или после консультации с медицинским специалистом/посещения лечебно-профилактического учреждения с осмотром у медицинского специалиста
 - HFCWO (Высокочастотная осцилляция грудной клетки) - при помощи приборов: (система очищения дыхательных путей от секрета методом высокочастотной осцилляции грудной клетки или системы очистки дыхательных путей) и др.;

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, в любом возрасте. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

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

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

Услуги по приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

- Массаж при хронических неспецифических заболеваниях легких*
- Общий массаж и гимнастика у детей раннего возраста*
- Массаж грудной клетки медицинский*
- Рекомендуются пациентам с муковисцидозом регулярные занятия лечебной физкультурой (Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы, Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях бронхолегочной системы, Механотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы, Механотерапия на простейших механотерапевтических аппаратах при заболеваниях бронхолегочной системы, Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы) с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [1,2,21,191].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

С раннего детства (начиная с 3-х лет) необходимо стимулировать пациентов заниматься динамическими видами спорта, связанными с нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения

облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную и общую мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку.

Разрешены аэробные виды спорта: аэробика, плавание, бег, велосипед, гимнастика йоги и УШУ, бадминтон, большой и малый теннис, волейбол, гольф, туризм и т.п.

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

Пациентам с МВ не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжелая атлетика, футбол, хоккей, прыжки в воду, мотоспорт, бокс, регби, дзюдо и т.п.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции лёгких. Запрещены анаэробные виды спорта: тяжёлая атлетика, бодибилдинг и т.п.

Пациенты с муковисцидозом относятся к специальным, III и IV группам здоровья:

III группа здоровья - пациенты с муковисцидозом в стадии стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

- Детям, отнесенным к этой группе, разрешаются занятия физкультурой в образовательных учреждениях по индивидуальной программе, под руководством учителя физической культуры или инструктора лечебной физкультуры.
- Дети этой группы, имеющие хорошее функциональное состояние и соответствующую возрасту физическую подготовленность, не отстающие от сверстников в физическом развитии и физической подготовленности, допускаются до занятий в полном объеме по учебной программе физического воспитания, подготовки и сдачи тестовых программ, требующих определенной физической подготовленности, такой как – Готов к Труд и Обороне (ГТО) и участием в спортивных соревнованиях и турнирах, спартакиадах, спортивных праздниках и фестивалях, днях “Спорта”.
- К спортивным занятиям и участию в спортивных соревнованиях они допускаются после сдачи норм ГТО.

IV группа здоровья - пациенты с муковисцидозом в стадии не полной клинико-лабораторной ремиссии или в стадии обострении заболевания. Детям, отнесенным к этой группе здоровья, рекомендуются в обязательном порядке домашние занятия лечебной физкультурой и кинезитерапией, прогулки на воздухе. К спортивным занятиям и участию в спортивных соревнованиях они не допускаются.

Комментарий: переход пациента с муковисцидозом из III группы здоровья в IV, или из IV в III, определяется его лечащим врачом по клинико-функциональному состоянию на данный момент [330,331,332,333,334].

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

- Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы
- Механотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы
- Лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы
- Дыхательные упражнения дренирующие
- Лечебная физкультура с биологической обратной связью при заболеваниях бронхолегочной системы (принцип биологической обратной связи заключается в непрерывном мониторинге определённых электрофизиологических показателей и «подкреплении» с помощью мультимедийных, игровых и других приёмов заданной области значений)

3.3 Диетотерапия и витаминотерапия

3.3.1 Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ без таргетной терапии

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ [1,2,21]. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом представлены в Приложении А3.8

- Рекомендуется всем пациентам с муковисцидозом увеличение суточного потребления калорий до 120-150% по сравнению с нормами по возрасту, пропорциональное увеличение потребления высококачественного белка (20% от суточного калоража) и жира (35-40% от суточного калоража) с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [62].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

Для оценки нутритивного статуса используются следующие критерии:

Для детей: недостаточный вес: $Z\text{-score вес / возраст} < -2\text{ SD}$ или $\text{ИМТ} < 5\text{-го перцентилья}$, $< -2\text{ SD}$ (= 2-го перцентилья) медианного референтного значения по возрасту и полу;

задержка роста: $Z\text{-score рост/возраст} < -2\text{ SD}$ среднего референсного значения по возрасту и полу.

для взрослых: $\text{ИМТ} < 18,5\text{ кг/м}^2$

Для определения избыточного веса/ожирения:

для детей от двух лет и старше:

избыточный вес – ИМТ между 85–94,9 перцентилем или $z\text{-скор}$ $\text{ИМТ} > 1\text{ SD}$ (~84-й перцентиль) медианного референтного значения по возрасту и полу;

ожирение – $\text{ИМТ} \geq 95\text{-го перцентилья}$ ожирения или $z\text{-скор}$ $\text{ИМТ} > 2\text{ SD}$ (~98-й перцентиль) медианного референтного значения по возрасту и полу.

для взрослых:

избыточный вес - $\text{ИМТ} 25\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$ для избыточного веса;

ожирение - $\text{ИМТ} \geq 30\text{ кг/м}^2$

Целевые показатели:

$\text{ИМТ} > 50\text{-го перцентилья}$ (0 SD) (при $\text{ИМТ} = 21\text{--}22\text{ кг/м}^2$ у взрослых зарегистрировано существенное улучшение показателя ОФВ_1). [424].

Высокий перцентиль показателя вес/возраст ассоциируется с лучшими показателями ОФВ_1 , линейного роста, снижением сроков госпитализации, снижением количества бронхолегочных обострений, а также увеличением продолжительности жизни.

Белки

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

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

В качестве дополнительного источника белка рекомендуется использование лечебных смесей для энтерального и дополнительного питания. Дополнительное питание назначают по

150 - 200 – 250 мл 1 – 3 раза в день (например, на второй завтрак, на полдник или перед сном, возможно в сочетании с фруктовым пюре, печеньем, хлопьями и т.п.). К использованию рекомендуются смеси на основе цельного молочного белка (стандартные специализированные продукты энтерального питания) с нормальным или повышенным содержанием белка. В случае недостаточной эффективности стандартных продуктов используются смеси на основе гидролизованного молочного белка (специализированные продукты энтерального питания на основе гидролизованного белка молочной сыворотки) с нормальным или повышенным количеством калорий

Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности и аппетитом.

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

Особенности диетотерапии на фоне таргетной терапии:

В эру таргетной терапии меняется концепция питания от гиперкалорийной высокожировой диеты для всех пациентов до "здорового питания" как основной рекомендации. [424]

Комментарии: При достижении 50 центиля и стабильном сохранении в течение 6 месяцев меняется концепция от гиперкалорийной высокожировой диеты для всех пациентов до физиологической нормы [424].

Прием препаратов таргетной терапии следует осуществлять в основные приемы пищи или с молочными продуктами (в среднем, 4-5 г жиров на каждую дозу).

Отмечается увеличение веса от 13 до 15% в первые 16-24 нед. таргетной терапии с последующей стабилизацией. С момента старта таргетной терапии в США число взрослых пациентов с избыточным весом увеличилось на 26,7% [335]

В связи с этим, существует обеспокоенность по поводу возрастных, метаболических нарушений, которые, как известно, связаны с диетой с высоким содержанием жиров и увеличением веса. Текущие рекомендации по энергетической ценности и потреблению жира в рационе могут быть избыточными в этом случае. Следует применять индивидуальный подход и назначение рациона питания, согласно рекомендациям при ожирении и метаболическом синдроме [336].

Для объективной оценки необходим динамический контроль не только ИМТ, но и состава тела методом биоимпедансометрии (Определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпедансметра) [424] (см. раздел 2.4).

Жиры

Чрезвычайно важно сохранение высокого потребления жиров пациентами с МВ (до 40% от энергетической ценности). Жиры являются наиболее энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); увеличение квоты жира в энергообеспечении снижает образование CO₂, минимизирует его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких. Возможность высокого потребления жира обеспечивается адекватной заместительной ферментной терапией.

Хотя количество жира в диете пациентов с МВ не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере, количество насыщенных и трансжиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК): омега-6 (кукурузное, подсолнечное масло) и омега-3 (льняное масло, жир морских рыб) жирными кислотами, природным витамином Е. Такие масла как – кукурузное подсолнечное, рапсовое следует использовать в качестве базовых продуктов для приготовления пищи. А такие масла, как льняное, тыквенное, сафлоровое, масло грецких орехов, виноградных косточек и др. в качестве дополнительной, биологически активной добавки к пище, в небольшом объеме, без термической обработки, добавляя в готовые блюда.

Растительное кокосовое масло - содержит в своем составе среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C6-C12) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Однако, следует знать, что СЦТ относятся к насыщенным жирам, обладают кетогенным эффектом, в связи с этим следует избегать избыточного употребления их в рационе.

Ряд смесей для лечебного питания содержат в своём составе СЦТ. Содержание их варьирует в пределах 20-70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот. Модульные жировые смеси (эмульсии) имеют в своем составе только СЦТ. Показанием к использованию таких продуктов, смесей является невозможность увеличить калорийность

рациона и компенсировать стеаторею с помощью адекватных доз микросферических ферментов, выраженная степень нутритивной недостаточности.

Углеводы

Энергетический дефицит восполняется также за счет углеводов, доля которых в рационе должна составлять 35-40% от суточной калорийности. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев переносятся хорошо, простые сахара (моно- и дисахариды) усваиваются без панкреатических ферментов, за счет пристеночного пищеварения. В рационе питания простые углеводы не ограничиваются (сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты и др), однако, в связи с возрастающим риском возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять только после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.

Необходимо помнить, что у 91% пациентов отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения врача-стоматолога.

У пациентов, сохраняющих жалобы на диарею, вздутие живота, боли в животе и повышенное газообразование при употреблении молочных продуктов, необходимо исключить лактазную недостаточность. Снижение лактазной активности в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки 103 детей с МВ и тяжелой панкреатической недостаточностью было обнаружено в 58% (тяжелая гиполактазия в 31% и умеренная в 28% случаев)[338].

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

Детям на грудном вскармливании, при наличии лактазной недостаточности, используют биологически активные добавки, содержащие лактазу (лактазар, лактаза –беби и др.), при смешанном или искусственном вскармливании - низколактозные заменители грудного молока, а также безлактозные смеси на основе глубокого гидролиза белка. Детям старше года при сохраняющихся симптомах лактазной недостаточности, кишечной дисфункции показаны полуэлементные смеси для энтерального питания.

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

составе специализированных смесей для энтерального и дополнительного питания позволяет существенно увеличить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишку.

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

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

- Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона пациентам с муковисцидозом рекомендуется рассчитывать не на фактический, а на долженствующий вес с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении и исходя из дефицита массы тела [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Потребность в энергии у детей и взрослых с МВ без таргетной терапии, по данным различных источников, должна быть повышена до 120-150%, по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес, в зависимости от возраста и нутритивного статуса пациента (таблица 28). 35-40% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% белками и 60-65% - углеводами.

При тяжелой дыхательной недостаточности 50 – 60% небелковых калорий должно приходиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент – 0,7) [339]

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

- 1-2 года - 200 ккал,
- 3-5 лет - 400 ккал,
- 6-11 лет - 600 ккал,
- старше 12 лет и для взрослых - 800 ккал в сутки [1].

Таблица 28. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии

| Возраст | Белок, г/кг/сут | Энергия, ккал/кг/сут | |
|------------|-----------------|----------------------|--------------|
| | | Минимальная | Максимальная |
| 0 - 1 год | 3 - 4 (до 6) | 130 | 200 |
| 1 - 3 года | 4 – 3 | 90 – 100 | 150 |
| 3 - 10 лет | 3 – 2,5 | 70 – 80 | 100 |
| 11-14 лет | 2,5 - 1,5 | 45 – 70 | 90 |
| Взрослые | 2-2,5 | 35 | 50 |

• Недостаточность питания рекомендуется диагностировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс (МРИ), фактическая масса/идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$ меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых - если ИМТ составляет менее $18,5 \text{ кг/м}^2$. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса (табл.29). При показаниях Z-score по ИМТ от -1 до -2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при >-2 – тяжелую недостаточность питания [340].

(УУР – С, УДД – 5).

• У взрослых тяжесть недостаточности питания рекомендуется оценивать по показателям ИМТ: ИМТ – $17 - 15 \text{ кг/м}^2$ - соответствует недостаточности питания средней степени тяжести, ИМТ – менее 15 кг/м^2 - тяжелой степени недостаточности питания [339].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Таблица 29.

Диетологические рекомендации по ведению пациентов с МВ в зависимости от физического статуса [62]

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

| | | | |
|--|------------------------------|--|--|
| | момента последнего посещения | | |
|--|------------------------------|--|--|

- Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ - обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25-75 перцентиль после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель - 50 перцентиль или 0 SD), Для взрослых - целевой ИМТ = 21 кг/м² у женщин и 22 кг/м² у мужчин и прирост % мышечной массы [62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий:

Критерии для оценки состояния питания представлены в таблице 30.

Таблица 30

Систематический подход к оценке питания при МВ

| Возраст | • Методы оценки, кратность |
|----------------------------------|---|
| Дети и взрослые | Мониторинг массы тела, роста, ИМТ каждые 3 месяца |
| Мониторинг питания | |
| Дети и взрослые | <ul style="list-style-type: none"> - Маркеры состояния питания – клинический, биохимический анализы крови, жирорастворимые витамины сыворотки - Мониторинг заместительной терапии ферментными препаратами (панкреатин**) – через 3-6 месяцев после начала терапии или изменения дозы - Эластаза-1 в стуле ежегодно при нормальной функции поджелудочной железы - ПГТТ ежегодно с 10 лет |
| Диетологическое консультирование | |
| Дети и взрослые | Дети – каждые три месяца, взрослые – каждые 6 месяцев |

3.3.2 Дети первого года жизни

Грудное вскармливание

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное материнское молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (непастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем

молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд.

В некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ.

- Детям грудного возраста с МВ и панкреатической недостаточностью рекомендуется назначать ферментную заместительную терапию препаратами панкреатина** (в виде минимикросфер) в каждое кормление с целью коррекции панкреатической недостаточности [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: с момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень панкреатической эластазы-1 в стуле в течение первого года жизни может существенно варьировать и однократного его измерения не всегда достаточно. Следует ориентироваться на темпы прибавки в массе и показатели копрограммы (наличие стеатореи) [62].

Смешанное/искусственное вскармливание

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

При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев, при своевременной диагностике панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами, хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60:40) [62].

- У детей первого года жизни с муковисцидозом не рекомендуется использовать заменители молока с низким содержанием белка (1,1 – 1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл), так как они не обеспечивают нутритивные потребности пациентов с МВ [341].

(УУР – С, УДД – 5).

- При недостаточной прибавке в весе у пациентов с муковисцидозом рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических ферментов [342].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

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

- Рекомендовано назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка при аллергии к белкам коровьего молока и временно – после оперативного вмешательства по поводу мекониевого илеуса или СДИО или других оперативных вмешательствах на кишечнике с лечебной целью [341].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы противомикробных препаратов системного действия, рекомендовано ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления для поддержания нормальной микрофлоры кишечника [341].

(УУР – С, УДД – 5).

- Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес. (как и в популяции здоровых детей), а некоторым детям, при низкой прибавке в массе - раньше с целью коррекции данных нарушений (табл. 31) [341].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *первыми блюдами прикорма служат энергетически плотные блюда: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5-5% жирности, далее вводят овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток.*

Следует использовать высококалорийные продукты прикорма, обогащенные витаминно-минеральным комплексом: детские молочные каши промышленного производства с добавлением сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла, мяса.

Возможно введение мясного пюре в качестве первого прикорма детям на естественном вскармливании, как хороший источник железа и цинка.

Коровье и козье молоко можно использовать только для приготовления блюд с 8–9 месяцев. В эти же сроки можно вводить неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт), обогащенные живыми бифидо- и лактобактериями. Блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день ориентировочно составляет 1/8 чайной ложки (0,6 – 0,7 г) для ребенка первого полугодия и ¼ ч. л. (1,25 г) для ребенка 6-12 месяцев [341].

Таблица 31. Особенности введения прикорма детям первого года жизни с МВ

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

3.3.3 Питание дошкольников, школьников и взрослых

Стандартные принципы питания одинаковы для детей, подростков и взрослых

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

- *Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, а также для взрослых, формула 3+3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь);*
- *Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты – сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;*
- *Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны при дефиците массы тела; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.*

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

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

• При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для увеличения поступления энергии, высококачественного белка, витаминов и минеральных веществ в качестве перекусов рекомендуется использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

• Рекомендовано обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ (см. раздел 3.3.1 «Общие принципы диетотерапии у пациентов с МВ», жиры). С целью обогащения рациона омега-3 жирными кислотами рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семгу, форель и др. лососевые, икру 3- 4 раза в неделю в качестве закуски [62].

(УУР – С, УДД – 5).

- Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза с целью обогащения рациона полиненасыщенными жирными кислотами и биологически активными веществами [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

- Пациентам с МВ рекомендуется ежедневно употреблять, как основной источник кальция и высококачественного белка - необезжиренное молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий) – йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п. [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

- При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (МАСД), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ [2,49,62,91] (см. раздел 3.1.6 «Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МАСД)»).

(УУР – С, УДД – 5).

3.3.4 Микронутриенты и витамины

- Всем детям с МВ рекомендовано подсаливание пищи с целью коррекции баланса хлора и натрия (табл. 32,33) [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 32. Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с МВ [2,62]

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

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

Таблица 33. Профилактические дозы натрия для пациентов с МВ [62]

| Возраст | Дотация натрия | Примечания |
|---------------|-----------------|--|
| Дети 0-6 мес. | 1–2 ммоль/кг/дн | Для детей с риском соледефицита – соль, разведенная в воде или фруктовым соке небольшими порциями в течение дня, |

| | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--|
| Детям по показаниям (см. примечания) | до 4 ммоль/кг/дн | У грудных детей, проживающих в жарком климате или при повышенных потерях жидкости (рвота, повышенная температура тела, диарея, тахипноэ, или при наличии кишечной стомы у грудного ребенка). |
| Дети после 6 мес. и взрослые | Соленая пища или соль | Применять в стрессовых ситуациях с избыточной потливостью (лихорадка, физические нагрузки, жаркая погода). |

Примечания:

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

Для перевода ммоль в мг натрия, хлора или натрия хлорида необходимо умножить количество ммоль на 23, 35 или 58 (молекулярную массу натрия, хлора или натрия хлорида) соответственно [62].

- Всем пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение препаратов кальция: с целью профилактики недостаточности кальция в организме и остеопенических состояний [2,62].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Всем пациентам с МВ рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов с целью восполнения дефицита их поступления с пищей на фоне мальдигестии и мальабсорбции [2,62,96,342].

(УУР – С, УДД – 5).

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

У пациентов с МВ хорошо известно о недостаточности витамина D и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. Лечебный эффект высоких доз витаминов A и D нуждается в дальнейшем изучении. Однако хорошо известно, что все пациенты с МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (A, D, E и K) и бета-каротин, оптимально в водорастворимой форме. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин E (Другие витаминные препараты, А11НА03 Токоферол (витамин E) и Витамин D и его аналоги. Водорастворимые витамины назначаются пациентам с МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина C, потребность в котором у пациентов повышена, и витамина B12 случаях резекции подвздошной кишки.

В таблице 34 приведены рекомендуемые профилактические дозировки для дополнительного введения жирорастворимых витаминов, и терапевтические дозы витамина D для пациентов с МВ.

Таблица 34. Рекомендуемые профилактические дозы жирорастворимых витаминов и бетакаротена для пациентов с МВ [2,62,96,274,343,282,283].

| Витамины | Дозировка (МЕ/сут) | | Форма выпуска для РФ |
|--|---|---|---|
| #Колекальциферол** Сывороточный 25 (ОН) D минимум – более 30 нг/мл | Дети 1 года жизни 1-3 года 4-10 лет > 11 лет | 1000-1500 МЕ/сут 1500-2000 МЕ/сут 2000-3000 МЕ/сут, от 2000 (лето, осень) до 4000 (зима, весна) МЕ/сут Доза зависит от сывороточного уровня и должна регулярно корректироваться | 1 капля = 500 МЕ (12,5 мкг) |
| #Альфа-Токоферола ацетат или Витамин E Уровень соотношения а-токоферол:холестерин > 5,4 Мониторинг по показаниям, после изменения дозы | 0-6 мес 6-12 мес 1-4 года 4-10 лет Старше 10 лет | 25 МЕ (18,4 мг) 50 МЕ (36,8 мг) 100 МЕ (73,5 мг) 100-200 МЕ (73,5 – 147,1 мг) 200-400 МЕ (147,1 – 294,1 мг) | 30% масляный р-р: 1 капля = 6,5 МЕ (4,8 мг) 10% масляный р-р: 1 капля = 2 МЕ (1,47 мг) Масляный раствор в капсулах 100 МЕ (73,5 мг), 200 МЕ (147,1 мг), 400 МЕ (294,2 мг) |
| #Менадиона натрия бисульфит (таблетки противопоказаны до 3 лет, раствор для внутримышечного введения – без возрастных ограничений) Протормбиновое время, уровень витамина К в крови | 0 – 1 год: 0,3 – 1 мг/сут Старше 1 года: 1 – 10 мг/сут При патологии печени: 10 – 15 мг/сут | | 1 таблетка 15 мг |
| Ретинол** Нормы определяются лабораторией, проводящей анализ Мониторинг по показаниям, после изменения дозы Тест при планировании беременности | Начинать с низких доз. Подбирать по уровню в сыворотке крови (ежегодный контроль) | | 1 капля 3,44% р-ра = 5000 МЕ (1,5 мг) 1 драже = 3300 МЕ (1 мг) 1 капсула = 12000 МЕ (3,6 мг) |
| | 0-1 год 1-6 лет 7 лет и старше | 1650 МЕ (0,5 мг) 3300 МЕ (1 мг) 5000 МЕ (1,5 мг) | |

| | | |
|--------------|---|----------------|
| #Бетакаротен | Начать с 1 мг/кг/сут – 12 недель, далее поддерживающая доза – 10 мг/сут | 1 капля = 1 мг |
|--------------|---|----------------|

Примечания: * - терапевтические дозы витамина D указаны в таблице 22 (терапия остеопороза)
Могут применяться комбинированные препараты, например, Витамин Е+Ретинол

Особенности витаминотерапии на фоне таргетной терапии

- Рекомендуется при возможности проводить мониторинг уровня жирорастворимых витаминов (А, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови Е, К) в крови 2 раза в год с решением вопроса о целесообразности их применения в связи с возможностью гипервитаминоза [344,345].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарии: Накапливаются данные о том, что таргетная терапия, вероятно, повышает всасываемость и биодоступность жирорастворимых витаминов, увеличивая вероятность более частых проявлений токсического эффекта. Отмечается повышение концентрации витаминов А и D через 1 и более месяцев от старта таргетной терапии, уровень витамина Е не менялся. [491]

Особую настороженность вызывают случаи гипервитаминоза витамина А. Одним из самых частых, из описываемых в публикациях, симптомов гипервитаминоза вит. А является - отек диска зрительного нерва, на фоне повышения внутричерепного давления, выявляемый при офтальмологическом обследовании. При этом концентрация вит. А в крови у этих пациентов варьировалась от нормы до повышенных значений. Описан случай фульминантного повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва у 11-летней девочки (E193X / N1303K) через 8 мес. от старта таргетной терапии. [492].

3.3.5 Агрессивные методы нутритивной поддержки у пациентов с МВ

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

1. Зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации, через назогастральный зонд или через перкутанную низкопрофильную гастростому (трубки питательные гастростомические и еюнальные МИС, МИС-KEY с принадлежностями).

Показаниями к установке гастростомы служит ИМТ <10 перцентилия (услуги: гастростомия (Гастростомия открытым доступом/ Гастростомия лапароскопическим доступом/Гастростомия эндоскопическим доступом/Гастростомия чрескожным доступом), закрытие гастростомы).

Следует проводить замену гастростомической трубки в среднем, 1 раз/6 мес. Гастростомию выполняет хирург, в условиях хирургического отделения. С помощью ночной гипералиментации, при адекватном контроле панкреатическими заменителями, можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности [9].

2. Парентеральное питание

- Полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
 - состояния после операции на кишечнике;
 - синдром короткой кишки;
 - острый панкреатит.
- Частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
 - жировые эмульсии;
 - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.
- Рекомендовано применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки при:
 - отсутствии прибавки в весе или снижении веса в течение 6 месяцев;
 - фактической массе тела ниже 3 перцентиля;
 - фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [2,21,62].

(УУР – С, УДД – 5)

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

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

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

Разработаны программы для ЭВМ, которые направлены на оптимизацию комплексной терапии муковисцидоза и применяются в ряде регионов РФ [346]. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация № 2016 660762 от 21.09.16) позволяет сократить трудозатраты врача при расчетах индивидуальной диеты и дозы заместительной

ферментной терапии. Мобильная версия программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.17) помогает пациентам самостоятельно подбирать дозу ферментов на каждый прием пищи; в режиме онлайн передавать данные (в деперсонифицированном виде) о физическом развитии, рационе питания, дозах панкреатина для консультации с лечащим врачом, обучает контролю над своим заболеванием. Использование данных программ показало свою эффективность в клинической практике [260,346,347,348].

3.4 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение эпизодов кровохарканья и легочных кровотечений

- При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [280,282,283,284].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: методикой выбора является эмболизация бронхиальных артерий (Эндоваскулярная эмболизация сосудов), достаточная простая процедура, заключающаяся в эндоваскулярной эмболизации кровоточащего сосуда инертными материалами. Эмболизация позволяет купировать эпизоды кровохарканья или значительно отсрочить следующие в 2/3 случаев. Также может проводиться эндоскопическая клапанная бронхоблокация (Эндоскопическая клапанная бронхоблокация). Резекция кровоточащего сегмента, доли или целого легкого может проводиться только в чрезвычайных случаях по витальным показаниям. Нарастание легочных кровотечений и невозможность их контролировать эмболизацией – показание для рассмотрения пациента как кандидата на трансплантацию легких.

Хирургическое лечение пневмоторакса

- Лечение пневмоторакса у пациентов с МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по пневмотораксу с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента [280,281,335].

(УУР – С; УДД – 5).

Комментарии: пневмоторакс, по данным Национального Регистра, в Российской Федерации встречается ежегодно у 1,5% взрослых пациентов с муковисцидозом, что намного чаще чем у детей (0,2%), и является следствием разрыва субплевральных булл. При рецидивах его рассматривается необходимость применения плевродеза (Облитерация плевральной полости). В таком случае манипуляцией выбора является локальный химический плевродез (Облитерация плевральной полости) или плеврэктомия. К таким операциям, как резекция субплевральных

булл, необходимо относиться с осторожностью, учитывая возникновение дополнительного спаечного процесса, что может затруднять в дальнейшем трансплантацию легких.

Хирургическое лечение хронического риносинусита

- Рекомендуется эндоскопическое хирургическое лечение хронического риносинусита (ХРС) (Полисинусотомия с использованием видеоэндоскопических технологий) на фоне муковисцидоза при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией легких [349,350,351,352].

(УУР – В, УДД – 3).

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

Трансплантация печени

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом и выраженной портальной гипертензией (даже при относительно сохранной функции печени и до наступления терминальной стадии цирроза печени) к врачу-трансплантологу для оценки возможности и сроков проведения трансплантации печени [1,2,21, 509].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *радикальный метод лечения. Первая операция в РФ проведена только в 2009 г. Раннее рассмотрение вопроса о трансплантации печени может снизить риски осложнений и улучшить долгосрочный прогноз*

- На основании критериев Чайлд–Пью и оценки степени портальной гипертензии (включая данные инструментальных исследований, таких как эластометрия печени и отношение уровня АСТ к тромбоцитам [APRI]) рекомендовано более раннее рассмотрение вопроса о трансплантации печени у пациентов, находящихся на стадии В или имеющих выраженные признаки портальной гипертензии даже при сохранной функции печени, а не только у пациентов стадии С для снижения рисков осложнений и улучшения долгосрочного прогноза [508, 509],

(УУР – С, УДД – 5).

Хирургическое лечение мекониевого илеуса

- Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [123,290,353].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарии:

Оперативное лечение

1. *Диагностическая лапароскопия → лапаротомия (преимущественно правосторонним нижнепоперечным доступом, удобным для выведения илеостомы)*
2. *Интестинотомия на границе расширенной и суженной кишки*
3. *Опорожнение отводящего отдела кишечника*
4. *Биопсия тонкой кишки оперативная, биопсия ободочной кишки оперативная (Поэтажная биопсия кишки)*
5. *Выведение кишечной стомы на границе расширенной и суженной кишки (операция выбора)*

6. Наложение межкишечного анастомоза (при достаточном опыте оперирующего хирурга и отсутствии сомнений в патологии толстой кишки, желательно с проведением интраоперационной биопсии)

Послеоперационное ведение:

1. По восстановлении пассажа по кишечнику энтеральная нагрузка не ранее 3 послеоперационных суток
2. Расширение объема кормления при адекватной толерантности объему кормления
3. Приоритетно грудное молоко, необходимо строгое соблюдение матерью щадящей диеты.
4. При подозрении на муковисцидоз назначение панкреатина** из расчета начальной дозы 600-800 ед липазы на 1 грамм жира в смеси или в грудном молоке[21,290]. Допустимые значения коэффициента от 500 до 4000 ЕД, в среднем 1800 ед липазы на 1 г жира. [255].
5. При больших потерях по кишечной стоме переход на лечебные смеси с частичным или полным гидролизом белка
6. Уход за отводящим отделом кишечника
7. Верификация причин возникновения:
 - Морфология биоптата (Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тонкой кишки, Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала ободочной кишки)
 - Генетическое исследование (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови, Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза)
 - Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале Консультация специалиста по муковисцидозу (Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный) и/или Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный/Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный.
 - Верификация внутриутробной инфекции (согласно соответствующим клиническим рекомендациям)

Осложнения кишечной стомы

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

Радикальный этап хирургической коррекции

1. Плановая через 2-3 месяца после первичной операции при:

- Стабилизации состояния пациента
- Адекватной прибавки в весе
- Смене внутрибольничной флоры на «домашнюю»

2. Срочная - через 2-3 недели после первичной операции:

- Отсутствие возможности достичь возрастного объема кормления
- Некорригируемые потери по стоме
- Сохраняющаяся зависимость от инфузионной терапии
- Клинически значимые очаги инфекции в отключенном отделе кишки
- Осложнения кишечной стомы, создающих угрозу жизни пациента

3. Обязательное предоперационное обследование:

- Результаты микроскопического обследования (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium* spp.))
- Исследование микробиологического пейзажа (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы)
- Антеградная рентгенконтрастная ирригоскопия
- Получение результатов нормальной морфологии биоптата стенки кишки

Оперативное лечение радикального этапа хирургической коррекции

Закрытие кишечной стомы с наложением межкишечного анастомоза

Примечание

- Любой вариант врожденной низкой кишечной непроходимости у новорожденного требует проведения дообследования у ребенка на муковисцидоз, а наличие внутриутробного псевдокишечного перитонита у новорожденного позволяет максимально рано заподозрить смешанную форму муковисцидоза и начать лечение уже с периода новорожденности (см. раздел «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)») [353].

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

Хирургическое лечение микобактериозов у пациентов с МВ

- Рекомендуется пациентам с МВ и микобактериозом выполнить оперативный этап лечения при неэффективности антимикробной терапии: прогрессирование воспаления с

образованием полостей распада, развитие осложнений микобактериоза (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) [222, 450, 458].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Противопоказаниями к проведению операции служат: большая распространенность процесса (двустороннее поражение легких), наличие тяжелой сопутствующей патологии, выраженных дыхательных нарушений) [222, 450, 458].

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача-хирурга/врача-детского хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога (с согласия родителей/ законного представителя).

Трансплантация легких

- Рекомендовано направить пациента с муковисцидозом тяжелого течения, торпидного к терапии, частыми обострениями и осложнениями к врачу-трансплантологу для решения вопроса о проведении трансплантации легких [354].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *в мировой практике трансплантация лёгких (ТЛ) является общепризнанным методом лечения пациентов в терминальной стадии заболеваний лёгких различной этиологии. Среди показаний к ТЛ у пациентов старше 18 лет муковисцидоз (МВ) занимает 3 позицию, уступая ХОБЛ и лёгочному фиброзу, и занимает первое место у пациентов детского возраста от 6 до 17 лет. ТЛ при тщательном отборе пациентов достоверно улучшает показатели выживаемости и качество жизни. Медиана продолжительности жизни пациентов после ТЛ по поводу МВ характеризуется наилучшими показателями при сравнении с другими заболеваниями и составляет более 11 лет.*

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

1. $ОФВ_1 \leq 30\%$ или прогрессивное снижение показателя $ОФВ_1$, несмотря на максимально возможную терапию
2. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 400 м
3. Развитие лёгочной гипертензии в отсутствие гипоксемической дыхательной недостаточности
4. Прогрессивное ухудшение состояния пациента, приводящее к частым госпитализациям вследствие:
 - а. Развития и нарастания дыхательной недостаточности с потребностью в проведении НИВЛ

- b. Повышения антибиотикорезистентности, ухудшения клинического восстановления при обострениях, роста частоты обострений и госпитализаций*
- c. Ухудшения нутритивного статуса, несмотря на дополнительное энтеральное питание*
- d. Рецидивирующих пневмотораксов*
- e. Лёгочных кровотечений и кровохарканий, резистентных к эмболизации бронхиальных артерий.*

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

Показания к трансплантации лёгких:

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

Противопоказания к трансплантации лёгких делятся на абсолютные и относительные.

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

Абсолютные противопоказания к трансплантации легких:

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

Относительные противопоказания к трансплантации легких:

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

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

Пациентам с необратимой дисфункцией печени и лёгких, при отсутствии тяжёлой коморбидности и наличии возможности выполнения комбинированной трансплантации, следует рассмотреть проведение одновременной трансплантации лёгких и печени. С точки зрения технического исполнения, оптимальной тактикой признан подход «liver first» (пересадка печени первым этапом операции). Такие операции следует выполнять в крупных центрах, где функционируют обе программы: пересадки печени и лёгких [509; 510].

3.5. Репродуктивное здоровье мужчин с муковисцидозом

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

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола с муковисцидозом, имеющим азооспермию/криптозооспермию, проведение биопсии тестикул (биопсия яичка) (с 18-летнего возраста). При получении сперматозоидов, пригодных для оплодотворения, возможно их использование в процедурах ЭКО/ICSI (и криоконсервация при возможности и

необходимости), при отсутствии сперматозоидов – рекомендовано использование донорских гамет в программах ВРТ для сохранения возможности деторождения [101,104,130].

(УУР – С, УДД – 5).

- **Рекомендуется** пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет с муковисцидозом без азооспермии/криптозооспермии криоконсервация сперматозоидов (по возможности ранняя) (Криоконсервация гамет (ооцитов, сперматозоидов)) для последующего их использования в программах ЭКО/ICSI для возможности деторождения, в частности у носителей патогенного варианта 3849+10kbC>T в гене *CFTR* [99,355].

(УУР – С, УДД – 4).

3.6 Беременность при муковисцидозе

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

Подготовка к беременности должна проводиться по трем направлениям:

- *Генетическое консультирование с целью уточнения риска рождения ребенка с муковисцидозом (Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный).*
- *Оценка клинического и функционального состояния пациентки:*
 - *весоростовые характеристики*
 - *показатели респираторной функции*
 - *инфекция дыхательных путей*
- *Социальная адаптация (помощь в понимании последствий принятого решения)*

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

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

Подъем диафрагмы до 4 см

Снижение ОЕЛ, ФОЕ, ОО

Увеличение минутной вентиляции

Рост потребления кислорода

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

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

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

Во время беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и ударного объема. Механическое сдавление растущим плодом нижней полой вены вызывает дополнительное увеличение преднагрузки. У пациенток, страдающих тяжелой легочной патологией, это может привести к развитию легочной гипертензии, перегрузке правых отделов сердца, развитием сердечной недостаточности [356,357].

Факторы риска жизнеугрожающих осложнений

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

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

Снижение $ОФВ_1$ менее 50% от должного

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

Легочная гипертензия

*Инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*.*

Сахарный диабет [358].

- Для определения риска рождения ребенка с муковисцидозом, рекомендовано провести генетическое исследование (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* (муковисцидоз) в крови) будущего отца ребенка, так как в случае выявления у него мутации в гене *CFTR*, риск рождения больного ребенка составит 50% [356].

(УУР – С, УДД – 5).

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

- Пациенток с МВ, планирующих беременность, рекомендовано вести мультидисциплинарной командой специалистов в связи с тем, что беременность является дополнительной нагрузкой при имеющемся хроническом заболевании, кроме того, необходимо тщательно подбирать лекарственные препараты для терапии МВ с учетом их эффективности для женщины и безопасности для плода [356].

(УУР – С, УДД – 5).

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

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

Лечение муковисцидоза во время беременности

- Рекомендовано адекватное (в полном объеме) лечение муковисцидоза у пациенток с беременностью, что является основным методом профилактики осложненного течения беременности и лечения фетоплацентарной недостаточности [356].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *особенности физиологической адаптации к беременности, увеличивающие нагрузку на системы дыхания, кровообращения, требующие увеличения энергетических затрат организма матери, определяют необходимость значительного расширения программы лечения этой группы пациенток [356].*

Необходимо максимально увеличить калораж суточного рациона беременных, используя высококалорийные пищевые добавки, продолжать заместительную ферментную терапию и при необходимости антацидную терапию. В связи с высокой степенью проникновения

блокаторов H_2 -рецепторов через плацентарный барьер, рекомендовано заменить их ингибиторами протонной помпы.

- Рекомендовано при необходимости назначения лекарственной терапии беременным пациенткам с МВ осуществлять выбор ЛС в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода с целью предупреждения фетотоксических эффектов [356,359].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Классификация лекарственного ущерба для плода:

Категория А - Риск мало вероятен

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

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

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

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

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

Накапливается положительный опыт применения таргетной терапии при беременности [360]. Тем не менее, исследования на настоящее время еще продолжаются [361,362]. В Инструкциях к зарегистрированным в России препаратам для таргетной терапии беременность не является противопоказанием.

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

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

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

*К противомикробным препаратам системного действия категории D относятся все препараты из группы тетрациклинов, аминогликозидов, кроме гентамицина**, а также сульфаниламиды в поздние сроки беременности.*

Ингаляционная форма терапии приобретает особенное значение во время беременности, так как позволяет доставлять препараты в бронхиальное дерево, в меньшей степени повышая пороговую концентрацию в крови.

*Женщины, инфицированные неферментирующей Грам-отрицательной флорой, нуждаются в проведении нескольких курсов внутривенной антибактериальной терапии за время беременности с учетом возможного риска для плода. Чаще всего применяются цефтазидим**, цефепим**, меропенем** (противопоказания: гиперчувствительность) [356,359].*

Кинезитерапия пациенток с муковисцидозом во время беременности

- При беременности пациенткам с МВ рекомендовано максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии (дыхательные упражнения дренирующие, лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы) для сохранения дренажных функций бронхиального дерева [356,359].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *ежедневные занятия кинезитерапией следует продолжать и во время беременности. Дыхательные упражнения не должны вызывать утомления или одышки, порядок их выполнения следует приспосабливать к индивидуальным особенностям пациентки. Необходимо обеспечить возможность выполнения дыхательных упражнений при различных положениях тела (сидя или лежа). Этим требованиям соответствуют такие техники кинезитерапии, как цикл активного дыхания и аутогенный дренаж. Терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих вибрации бронхиальной стенки и/или положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе (флаттер) и др.); позволяет увеличить дренажный эффект выполняемых дыхательных упражнений.*

Ежедневные физические упражнения также улучшают дренаж бронхиального дерева, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения ФОЕ и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. В качестве динамических упражнений можно рекомендовать плавание, гимнастику. В комплекс гимнастики необходимо включить упражнения по укреплению мышц тазового дна [363].

Роды

- Беременным с МВ рекомендовано плановое родоразрешение (программированные роды) вследствие наличия тяжелого экстрагенитального заболевания, обуславливающего риск развития осложнений и возникновения необходимости экстренного оказания акушерских пособий [356,359,364].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: роды следует вести через естественные родовые пути с мониторингом за состоянием роженицы, сердцебиением плода и характером родовой деятельности. При тяжелом течении болезни необходимо ограничить длительные и сильные потуги. С этой целью рекомендована эпизио- или перинеотомия.

Проведение кесарева сечения у пациенток с муковисцидозом связано с высоким риском инфекционных осложнений, нарушения бронхиального дренажа и усиления бронхиальной обструкции. Ограничение физической активности в раннем послеоперационном периоде и болевые ощущения, провоцируемые кашлем, затрудняют отхождение мокроты. Терапевтическими показаниями для проведения кесарева сечения являются наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательная недостаточность со снижением сатурации ниже 92%, показатели функции внешнего дыхания менее 50% от должных величин. Акушерские показания для абдоминального родоразрешения: декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, острая гипоксия плода, упорная слабость родовой деятельности.

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения - эпидуральная анестезия.

Послеродовый период

- После рождения ребенка рекомендовано не снижать интенсивность проводимой терапии, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил [356,359].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: нарушение режима сна, питания, постоянная занятость заставляют пациенток пренебрегать регулярной кинезитерапией, пропускать курсы антибактериального лечения, что приводит к снижению веса, ухудшению респираторной функции.

К лактации и грудному вскармливанию у родильниц с муковисцидозом следует подходить индивидуально. Большинству таких родильниц лактация не противопоказана. Однако при тяжелом течении заболевания и развитии акушерских осложнений, потребовавших досрочного родоразрешения, возникают показания к выключению лактации.

Обсуждая с пациенткой с муковисцидозом ее желание стать матерью, необходимо уточнить, в какой степени члены семьи готовы помочь в уходе за ребенком, так как заботы о новорожденном потребуют больших физических сил.

3.7 Паллиативная помощь

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

Паллиативная помощь — подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий, благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [493].

Главная задача паллиативной помощи — достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [494]. Важно не противопоставлять активное (интервенционное) лечение паллиативной помощи, а взаимно их дополнять.

- **Рекомендуется** оказание доступной паллиативной медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом), комплексно осуществляемой (согласно установленным врачебной комиссией медицинской организации медицинским показаниям) сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих паллиативную специализированную медицинскую помощь детям (Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи повторный и др.), в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей детей и его законных представителей на различных этапах заболевания [437, 495, 496, 497].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем детям с муковисцидозом, нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, проводить патронаж выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям с целью оказания паллиативной специализированной медицинской помощи детям в амбулаторной форме [497].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** включение плановой оценки боли согласно шкалам, соответствующим возрасту и уровню нервно-психического развития ребенка, детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) для подбора обезболивания [498].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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

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

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с муковисцидозом, планирующим деторождение, прием (осмотр, консультация) врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена *CFTR* (*Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови*). В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-М) на МВ (Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона) [2,101,130,355].

(УУР – С, УДД – 5).

Профилактика Псевдо-Барттер синдрома

- Рекомендованы следующие меры для профилактики Псевдо-Барттер синдрома:
 - Своевременная диагностика муковисцидоза;
 - Информирование родителей о симптомах ПБС;
 - Контроль уровня электролитов крови особенно у детей раннего возраста;
 - Профилактическое назначение натрия из расчета 1-2 ммоль/кг/сут в виде поваренной соли (1/5-1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl), солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Вакцинация

*Известно, что дети с муковисцидозом являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительства таких микроорганизмов, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*,*

мукоидных и немуконидных форм *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

- Рекомендовано проведение вакцинации согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии [365,366,367,368].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: противопоказания: индивидуальная непереносимость.

- Пациенты с хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени могут быть вакцинированы в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин [367].

- Терапия кортикостероидами для системного применения приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон** ≥ 2 мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка весом >10 кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки, живые вакцины вводят не ранее, чем через 1 месяц от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 недели) любые дозы; курсами длительностью до 2 недель низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона**) дозы; длительно поддерживающие дозы (например, 5-10 мг преднизолона** через день); в качестве заместительной терапии низкие (физиологические) дозы; местно: накожно, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава [367].

- Пациентам, которым планируется проведение трансплантации органов (печень, легкие), следует провести вакцинацию до проведения операции, в связи с дальнейшим применением цитостатической терапии по общепринятым при трансплантации органов рекомендациям [365,367,369].

При возможности, следует при ревакцинации против дифтерии и столбняка дополнительно защищать пациентов с МВ от коклюша - использовать вакцину для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным

содержанием антигена, бесклеточной) и столбняка, адсорбированную**. Коклюшная инфекция может выступать триггером обострения и утяжеления состояния пациентов с МВ [506], кроме того, есть сообщения, что вакцинация и ревакцинация против коклюша оказывает протективное действие против инфекции, вызванной *Bordetella bronchiseptica*, риску которой особо подвержены пациенты с МВ, имеющие домашних животных [507].

- Рекомендована вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции с целью предотвращения инфекций, вызванных *S.pneumoniae* [365,367,369,370,371,372,373,374,375].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: для вакцинации детей до 2 лет используется Пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ – 13). Схема зависит от возраста начала иммунизации. Вакцинация проводится согласно инструкции к препарату.

У детей старше 2 лет, возможно применение Пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ – 23) однократно, с повторным введением через 3-5 лет.

Вакцинация взрослых проводится при отсутствии иммунизации против пневмококковой инфекции ПКВ – 13, затем через 12 месяцев вводится ППВ – 23 с ревакцинацией через 4-5 лет. При уже имеющейся прежней вакцинации против пневмококковой инфекции вводится ППВ – 23, однократно, с ревакцинацией через 4-5 лет [372].

- Рекомендована вакцинация против гриппа с целью предотвращения сезонного гриппа и, соответственно, обострения хронического воспалительного процесса в легких и ОНП у пациентов с МВ [369,374,376,377,378].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Вакцинация против гриппа всех возрастных групп проводится 3 и 4 валентными инактивированными вакцинами 1 раз в год, осенью, до начала эпидемии гриппа. Детям дошкольного возраста, которые первый раз начали вакцинироваться против гриппа, необходимо введение двух доз по 0,25 мл с интервалом 4 недели.

При этом в настоящее время недостаточно рандомизированных исследований, доказывающих эффективность вакцинации против гриппа, что связано с небольшим количеством проведенных исследований и низким их качеством. Есть необходимость в проведении исследований более высокого качества [378].

- Рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа b с целью предотвращения инфекций, вызванных *H. influenzae* [369,375,379,380,381].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: проводится моновакцинами или в составе комбинированных вакцин. Принимая во внимание важное клиническое значение инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа b,

вакцинация пациентов с МВ должна быть начата в максимально ранние сроки, предусмотренные национальным календарем прививок (с трехмесячного возраста), трехкратно с интервалом в 1,5 месяца; ревакцинация проводится через 12 месяцев после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 месяца и ревакцинации через 12 месяцев после второй дозы. После года вакцинируют однократно.

- Рекомендована вакцинация против ветряной оспы с целью предотвращения данного заболевания и его осложнений [365,382].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация детей осуществляется с 12-ти месяцев жизни согласно инструкции по применению препарата. Также показано проведение экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых в течение первых 72- 96 часов после контакта с заболевшим ветряной оспой.

Особое значение инфекция *Varicella zoster* имеет у пациентов после проведения трансплантации и получающих препараты группы кортикостероиды для системного применения, кроме того, описаны повреждения легких на фоне заболевания ветряной оспой в популяции взрослых людей.

- Рекомендована вакцинация против менингококковой инфекции с целью предотвращения менингитов и его осложнений [383].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: допускается проведение полисахаридными и конъюгированными вакцинами у всех возрастных групп, зарегистрированными на территории РФ. Следует иметь в виду, что применение полисахаридных вакцин у детей до 2 лет может быть неэффективным. При наличии прежней вакцинации детей полисахаридной вакциной следует провести ревакцинацию конъюгированной вакциной через 12 месяцев. Вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована вакцинация против гепатита А и гепатита В с целью предотвращения данных заболеваний, учитывая наличие поражений печени в рамках основной патологии [365].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендована вакцинация против ротавирусной инфекции с профилактической целью [384].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

- Рекомендовано селективное по индивидуальным показаниям проведение пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС) с целью предупреждения тяжелых форм острых бронхолитов у детей с МВ [384,385, 499].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: применяется детям первого года жизни. Ранее рекомендовалось применение препарата Паливизумаб** — гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС – вируса, 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4–5 введений за эпидемический сезон). В настоящее время, в связи с отсутствием четкой сезонности РС-вирусной инфекции, преимущественным считается внесезонный подход с учетом эпидемиологического мониторинга (в дозе 15 мг/кг; курс – 5 инъекций с интервалом в один месяц вне зависимости от сезона) [386,387].

- Рекомендована вакцинация против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) взрослым пациентам с муковисцидозом с целью профилактики данной инфекции, предупреждения тяжелого течения и осложнений [389]

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: проводится по эпидемиологическим показаниям. Противопоказания - согласно Инструкциям к соответствующим препаратам. Пациентам после трансплантации легких и/или печени может потребоваться бустерная доза для достижения необходимого эффекта [390].

Профилактика аспергиллеза

- Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицирования *Aspergillus spp.*, в связи с тем, что данный патоген распространен повсеместно, постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений, а полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно. Цель вмешательства – предупреждение АБЛА и ХАЛ [2].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью. Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов с МВ в другое помещение. Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.

В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр. В связи с тем, что большое количество спор грибов

присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта пациентов с МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

Пациентам с МВ следует избегать мест с большой концентрацией спор грибов в окружающей среде – парки, сады, леса, места скопления разлагающихся органических веществ (компостные массы, гниющая древесина, трава), зернохранилища, строительные площадки, помещения с текущим ремонтом, не следует работать в таких сферах, как садоводство, земледелие, строительство, пребывать в специализированных помещениях (конюшни, курятники и т. д.).

Пациенты с МВ не должны использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты, так как в процессе контакта возможна инспирация спор микромицетов, обсеменение кожи и одежды пациента.

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

Динамическое наблюдение носителей ГВНП CFTR

- Рекомендовано при выявлении носителей патогенных вариантов CFTR их дальнейшее динамическое наблюдение в медицинских организациях, где оказывается помощь пациентам с МВ с проведением регулярного обследования и, при необходимости, лечения (табл. 35) [500].
(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Таблица 35. Рекомендации по наблюдению носителей вариантов гена CFTR [500]

| Носитель | Наблюдение | Кратность обследований |
|--|---|-----------------------------------|
| одного патогенного варианта гена CFTR, ассоциированного с панкреатитами ¹ | <ul style="list-style-type: none"> - Определение активности амилазы в крови - Определение активности липазы в сыворотке крови - Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) - Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный; - Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога повторный; - обследование партнера при планировании беременности/семьи | 1 раз в год, по показаниям - чаще |

| | | |
|---|---|---|
| | (Молекулярно-генетическое (панель на частые мутации, покрывающая не менее 98%)) | |
| одного патогенного варианта гена <i>CFTR</i> , ассоциированного с бесплодием у лиц мужского пола ¹ | - консультация репродуктолога; - Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный/ Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный; - прием (осмотр, консультация) врача-уролога/прием (осмотр, консультация врача-детского уролога-андролога - обследование партнера при планировании беременности/семьи (Молекулярно-генетическое (панель на частые мутации, покрывающая не менее 98%)) | в возрасте 15 лет или ранее при достижении репродуктивного возраста |
| одного патогенного варианта гена <i>CFTR</i> ^{2,3} | - консультация врача-генетика - обследование партнера при планировании беременности/семьи (Молекулярно-генетическое (панель на частые мутации, покрывающая не менее 98%)) | при достижении репродуктивного возраста |
| ¹ Согласно базе данных OMIM https://www.omim.org/ ² Согласно базе данных CFTR2 https://cfr2.org/ ³ Согласно базе CFTR France https://cfr.iurc.montp.inserm.fr | | |

- Рекомендовано избегать табакокурения носителям патогенных вариантов гена *CFTR* вследствие того, что табачный дым снижает активность канала CFTR и носители МВ могут подвергаться более высокому риску его неблагоприятного влияния [421].

Комментарии: информированность о данном состоянии дает возможность избежать неблагоприятных факторов, влияющих на здоровье носителей.

- Рекомендовано избегать избыточного употребления алкоголя носителям патогенных вариантов гена *CFTR* с целью профилактики панкреатита [421].

Комментарии: информированность о данном состоянии дает возможность избежать неблагоприятных факторов, влияющих на здоровье носителей.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с МВ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

При оказании медицинской помощи пациентам с муковисцидозом необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем (Приложение А3.2).

Ведение пациентов с МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах (кабинетах или отделениях муковисцидоза). Следует использовать стационарозамещающие технологии.

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

*Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям (Приложение А3.9) в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией). Пациента госпитализируют в индивидуальную палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *MRSA*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллеза), при возможности – индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.*

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

Пациентов с муковисцидозом, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по

медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

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

Пациенты с муковисцидозом получают:

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

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

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

Правила профилактики перекрестной инфекции при муковисцидозе

[2,364]

1. Организация оказания помощи пациентам. Профилактика инфекции.

Общие меры профилактики

- Меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) пациента с МВ.
- Дезинфекция оборудования или предметов, которые могут быть загрязнены жидкостями и выделениями.
- Строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с пациентами с МВ:
 - использование одноразовых медицинских перчаток, обработка фонендоскопа, пульсоксиметра и т.д.
 - использование одноразовых пеленок для осмотра.
 - использование одноразовых халатов при работе с пациентами, требующими соблюдения мер контактной изоляции (*B. ceracia complex*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), и во время кинезитерапии.

- использование одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии.
- Контакты между пациентами с МВ должны быть сведены к минимуму.
- Гигиена рук медицинских работников:
 - 1. Мытье и дезинфекция рук проводится:
 - после снятия перчаток.
 - до и после контакта с пациентом.
 - после контакта со:
 - слизистыми пациента.
 - мокротой пациента.
 - предметами, загрязненными мокротой пациента.
 - дыхательным оборудованием, которым пользовался пациент.
- Использование спиртовых антисептиков (в виде салфеток, в диспенсерах) в кабинетах и в общем коридоре.
- Медицинские работники, непосредственно контактирующие с пациентами, не должны использовать накладные ногти.
- Использование перчаток необходимо при: контакте с пациентами, требующими изоляции, контакте с мокротой или кровью пациента
- Использование одноразовых халатов, масок, защитных очков: при контакте с больными, требующими изоляции, при контакте с мокротой пациента (при дренаже, аспирации, осмотре пациента с приступообразным кашлем) или при контакте с кровью.
- Гигиена рук пациентов:
 - обработка спиртовыми антисептиками (в нескольких клинических исследованиях показано, что обработка спиртовыми антисептиками удаляет бактерии с рук эффективнее, чем мытье рук с антисептическим мылом). Если есть видимое загрязнение, то используют мыло и антисептик.
 - после пульсоксиметрии.
 - после контакта с медицинским оборудованием.
 - после проведения кинезитерапии.
 - после посещения санузла.
 - после приема врачом.

- Предметы (платки, салфетки, маски, баночки и др.), загрязненные мокротой пациента, должны утилизироваться согласно СанПиН 3.3686-21.

Дезинфекция в амбулаторных условиях

Оборудование:

- Спирометры – внутренние механизмы аппарата не стерилизуются, не дезинфицируются. Обработка турбины или датчика производится в соответствии с инструкцией изготовителя, обязательно использование одноразовых антибактериальных фильтров, предпочтительны одноразовые загубники или стерилизация многоразовых. У пациентов, подлежащих мерам контактной изоляции, спирометрия должна проводиться на отдельном аппарате. Категория А
- Пульсоксиметры – обработка рук спиртовым антисептиком после использования.
- Кинезитерапевтическое оборудование, мячи, манжета тонометра обрабатываются дезинфицирующими средствами.
- Небулайзеры и дыхательные тренажеры должны быть только индивидуального использования.
- Твердые поверхности (плановые текущие уборки, а также уборка после окончания приема пациента).
- Обработка фонендоскопа после каждого осмотра пациента.

Выявление источника, путей и факторов передачи.

Врачам-бактериологам и врачам-эпидемиологам:

- при первичном выявлении у пациента с МВ *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*), *Achromobacter spp.*, мультирезистентного клона *P. aeruginosa* и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (*MRSA*), а также при выявлении нового генотипа необходимо проводить эпидемиологическое расследование с целью выявления источника инфекции, факторов передачи, а также контактировавших пациентов с МВ.
- при выявлении источников и факторов передачи инфекции требуется провести дополнительные действия, например, изоляцию госпитализированного пациента с МВ, т.е. источника инфекции, внеплановую профилактическую дезинфекцию больницы, а также микробиологическое обследование контактировавших пациентов.

- для выявления источника инфекции и факторов передачи необходимо собрать эпидемиологический анамнез и провести внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов. При этом исходить из предположения, что штаммы *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *P. aeruginosa* и *MRSA*, выделенные от источника инфекции, с объектов внешней среды, являющихся факторами передачи, и от обследуемого пациента с МВ, должны быть идентичными по фенотипическим и генотипическим свойствам.
- бактерии *Burkholderia cepacia* complex и *Achromobacter* spp. типировать молекулярно-генетическими методами, так как типирование по фенотипическим свойствам имеет низкую дискриминационную способность. Для оперативного анализа и выявления источника использовать быстрые методы, основанные на ПЦР или другие методы типирования.
- генетическое типирование на данном этапе могут выполнять лаборатории стационаров, использующие в своей практике метод ПЦР.
- при невозможности внутривидового типирования в лаборатории стационара для генотипирования направлять изоляты бактерий в специализированные лаборатории, имеющие оборудование для молекулярного типирования.
- в специализированную лабораторию следует направлять:
 - все изоляты (*Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., мультирезистентные *P. aeruginosa* и *MRSA*), впервые выделенные от каждого пациента;
- по крайней мере, по одному изоляту *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., мультирезистентного *P. aeruginosa* и *MRSA* в год от каждого пациента;
- любой изолят, подозрительный на возможную связь со вспышкой или трансмиссией между пациентами;
- грамотрицательные колистинрезистентные микроорганизмы, которые не были идентифицированы окончательно после рутинного анализа или при сомнительных результатах.
- доставка изолятов должна осуществляться максимально быстро с соблюдением мер биологической безопасности, применяемых при упаковке и транспортировке штаммов микроорганизмов согласно санитарным правилам СанПиН 3.3686-21. Штаммы должны сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, о предполагаемых источниках и факторах риска колонизации данным микроорганизмом.
- на основании данных типирования рекомендуется осуществлять слежение за динамикой распространения среди пациентов МВ клонов, имеющих эпидемическое значение, а также оценить циркуляцию международных эпидемических клонов.

Мониторинг антибиотикочувствительности.

Кроме подтверждение принадлежности штаммов к *Burkholderia cepacia* complex и *Achromobacter spp.* с помощью MALDI-TOF или молекулярно-генетическим методом и внутривидового типирования в референс-лаборатории должно проводиться также определение антибиотикочувствительности и мониторинг антибиотикорезистентности, молекулярно-генетический мониторинг за популяцией возбудителя - секвенирование возбудителей, исследование микроэволюционных процессов, слежение за изменчивостью возбудителей, а также необходимо создание и ведение баз данных возбудителей.

В таблице 36 приведены антимикробные препараты, резистентность к которым основных возбудителей хронической инфекции легких у пациентов с МВ является клинически и эпидемиологически значимой и подлежит мониторингу.

Таблица 36. Антимикробные препараты системного действия, резистентность к которым подлежит мониторингу.

| Микроорганизм | <i>S.aureus</i> | <i>P.aeruginosa</i> | <i>Burkholderia cepacia</i> complex | <i>Achromobacter spp.</i> | <i>S.maltophilia</i> |
|---|---|--|---|--|---|
| Противомикробный препарат системного действия | бета-лактамы антибактериальные препараты другие бета-лактамы антибактериальные препараты Фторхинолоны Рифампицин** Макролиды Линезолид** Ванкомицин** | Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра ¹) Карбапенемы Фторхинолоны Аминогликозиды Колистиметат натрия | Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра ¹) Карбапенемы Амфениколы Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** | Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра ¹) Карбапенемы Фениколы Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм] Колистиметат натрия | Другие бета-лактамы антибактериальные препараты (Цефалоспорины расширенного спектра ¹) Фторхинолоны Карбапенемы Амфениколы Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** |

1 – цефотаксим**, цефтриаксон**, цефоперазон, цефоперазон+[Сульбактам]**, цефтазидим**, цефдиторен, цефиксим, цефтибутен, цефепим**, цефпиром и др.

Молекулярно-генетический мониторинг позволит выявить возникновение новых эпидемических клонов; возникновение новых клонов с высокой вирулентностью в результате горизонтального переноса генов или межвидовой рекомбинации; новых антибиотикорезистентных клонов, изменения антигенных свойств. Это поможет сделать эпидемическое прогнозирование и обосновать своевременное вмешательство в ход эпидемического процесса.

На основе полученных данных проводится эпидемиологическая диагностика с

определением типа эпидемического процесса по ведущему пути передачи и эпидемическое прогнозирование. Данные эпидемиологического мониторинга могут быть использованы в качестве основы при разработке научно обоснованных эффективных мер по борьбе с распространением *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter spp.*, мультирезистентных *P. aeruginosa* и *MRSA*, микобактерий и грибов среди пациентов с МВ и в популяции в целом. При этом, в случае с МВ, как и при других хронических инфекциях, результаты проводимых мероприятий будут заметны через многие годы.

Организация амбулаторной и стационарной помощи

- Прием пациентов с МВ не должен осуществляться в поликлиниках, где находятся одновременно другие пациенты с МВ. Работа амбулаторного центра и стационара регулируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней и рекомендациями European Cystic Fibrosis Society.
- Пациенты должны быть разделены на потоки в зависимости от микрофлоры дыхательного тракта. Пациенты не должны контактировать в зонах ожидания, как, например, в регистратуре, палатах, отделениях аптеки и рентгенологии. Во время пребывания в стационаре пациенты не должны пользоваться одной комнатой, ванной или туалетом. Пациент с микробиологическим высеvom из мокроты бактерий *Burkholderia cepacia* complex, метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий должен приниматься на амбулаторном приеме в отдельном боксе с отдельным входом, не заходя в центр муковисцидоза (или в МО).
- Пациенты с муковисцидозом должны обеспечиваться одноразовыми лицевыми масками, бахилами. Пациенты с муковисцидозом при нахождении в одном помещении должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. После приема каждого пациента проводится обработка поверхностей мебели, приборов и дверных ручек.
- Пациенты обеспечиваются одноразовыми масками, бахилами.
- Врачи должны быть обеспечены одноразовыми халатами, масками, перчатками, должен быть обеспечен доступ к средствам дезинфекции рук и приборов.

Правила ожидания приема врача в поликлинике

- Все пациенты с муковисцидозом, ожидая начала приема, обязаны находиться в лицевой маске.
- Гигиена рук (обработка дезинфицирующим раствором из бесконтактных диспенсеров в зоне ожидания, использование антибактериальных гелей или спиртовых салфеток для индивидуального использования).
- Сплевывание мокроты должно осуществляться пациентом в бумажный платок или салфетку, баночку (одноразовый стакан) с крышкой. Категорически запрещается эвакуация мокроты в раковину, душевую кабину или унитаз.
- Пациенты в зоне ожидания должны находиться друг от друга на расстоянии не менее 2 метров.
- Не рекомендуется использовать предметы, которые нельзя обработать после посещения Центра муковисцидоза (мягкие игрушки и пр.).
- Не рекомендуется принимать пищу, находясь в общей зоне ожидания приема (допускается кормление грудью).
- В центре муковисцидоза правила поведения пациентов должны быть размещены на доске объявлений, на сайте организации (www.mukoviscidoz.org) и доступны для ознакомления.

Правила нахождения пациентов с МВ в стационаре.

- Перед госпитализацией пациенты с муковисцидозом сдают микробиологический анализ мокроты (не ранее чем за 1 месяц). Пациенты размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.
- Госпитализация пациентов с *Burkholderia cepacia* complex осуществляется в лечебные учреждения, имеющие специализированные боксы для данной инфекции. Пациенты, инфицированные *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате/боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом. Госпитализация пациентов с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных пациентов; пациенты проходят в палаты (боксы) через отдельный вход.
- Пациенты с муковисцидозом, инфицированные иной флорой, размещаются в одноместной палате с душем и туалетом или с другими пациентами, не страдающими

муковисцидозом и с низким риском инфицирования.

- Боксы для пациентов со стафилококковой и синегнойной инфекцией желательно размещать при планировании отделения в противоположных концах коридора или на разных этажах.
- Все пациенты с муковисцидозом после трансплантации должны находиться в одноместной палате.
- Для пациентов с муковисцидозом с *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должно быть отдельное медицинское оборудование для каждого пациента (индивидуальный спирометр, фонендоскоп, пульсоксиметр, глюкометр, тонометр и т.д.).
- Посещение диагностических процедур пациентов муковисцидозом должно планироваться согласно микрофлоре дыхательного тракта.
- Дезинфекция помещений, оборудования и т.д. проводится согласно СанПиН 3.3686-21
- Пациенты с МВ, которые дома спят в одной комнате, могут в стационаре находиться в одной палате.
- Пациентов обучают кашлять в бумажный платок, в салфетку или одноразовый стакан с крышкой, которые затем утилизируют.
- Салфетки, испачканные мокротой, пациенты должны утилизировать в закрытые контейнеры, открывающиеся без касания рук.
- В стационарных условиях пациенты с МВ используют только индивидуальное оборудование (дыхательные тренажеры, аппараты для кинезитерапии, ингаляторы), которое приносят с собой из дома.
- Обрабатывать руки перед выходом из палаты.
- Избегать контактов с другими пациентами с МВ.
- В общих помещениях держаться от других пациентов на расстоянии не менее 2 метров.
- Использовать лицевую маску.
- Диагностические службы (кабинет рентген-диагностики, УЗИ и др.) должны быть

осведомлены о правилах изоляции пациентов с МВ.

- Правила поведения в стационаре должны быть выданы родителям и ребенку/пациенту при госпитализации и размещены на сайте медицинской организации.

Инженерный путь решения инфекционного контроля при планировке отделения, вентиляции.

Планирование отделения проводится согласно СанПиН 3.3686-21.

План бокса для пациентов со стафилококковой и синегнойной инфекцией: вход из коридора отделения, при возможности - тамбур на входе с раковиной; санитарный узел с раковиной и желательно душем; палата.

План бокса для пациентов с *B. ceracia complex* и *Achromobacter spp*: для медицинского персонала рекомендуется планировать вход из коридора отделения в шлюз на входе из отделения, тамбур при наличии нескольких палат с раковиной; санитарный узел в каждой палате с раковиной; палата(ы), для пациентов и родственников вход с улицы.

Правила и методы обработки и смены ингаляторов, небулайзеров и дыхательных тренажеров (при индивидуальном использовании и в стационаре)

! Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск инфицирования.

Небулайзер и использованные принадлежности должны быть тщательно очищены после каждого применения. Дезинфекция должна проводиться не реже одного раза в день.

Подготовка к очистке

- Отсоедините трубку от небулайзера;
- Разберите небулайзер на составные части;
- При использовании мундштука с клапаном осторожно вытащить синий клапан выдоха из гнезда в наконечнике. Клапан должен оставаться присоединенным к мундштуку;

Уход за соединительной трубкой

- Подключить соединительную трубку к компрессору;
- Включить компрессор;
- Оставить компрессор в работающем состоянии до тех пор, пока конденсат, образовавшийся в трубке, не будет удален воздухом, проходящим через трубку;

- при загрязнении и изменении цвета пластмассы трубку-воздуховод следует заменить.

Очистка

- Поместить все детали небулайзера в теплую водопроводную воду с небольшим количеством жидкости для мытья посуды не менее чем на 5 мин;
- Тщательно промыть все детали в проточной воде;
- Для удаления лишней воды встряхнуть детали;

Дезинфекция

После очистки проводится дезинфекция составных частей небулайзера и использованных принадлежностей (кроме соединительных трубок). Эффективная дезинфекция возможна только если небулайзер был тщательно очищен.

При использовании маски с резиновыми лентами: резиновые ленты могут подвергаться только очистке (стирке), так как при действии высоких температур, используемых при дезинфекции, они могут быть повреждены.

Дезинфекция кипячением

- Поместить все детали в кипящую воду не менее чем на 5 минут. Используется чистая кастрюля и свежая вода с пониженным содержанием кальция.

Пластик может расплавиться, если он вступит в контакт с горячим дном кастрюли. Поэтому следует убедиться, что в кастрюле достаточно воды.

Дезинфекция с помощью стандартного термического дезинфектора для детских бутылочек (не для микроволновой печи)

Для эффективной дезинфекции используется дезинфектор с рабочим циклом не менее 6 минут. Во время дезинфекции, чтобы определить продолжительность процедуры дезинфекции и количество воды, необходимое для этого, необходимо следовать инструкции по эксплуатации дезинфектора, который используется.

Неполная дезинфекция способствует росту бактерий, и тем самым увеличивает риск инфицирования. Дезинфекция не завершена, если была прекращена до автоматического выключения дезинфектора, или минимальное время дезинфекции, указанное в инструкции по эксплуатации дезинфектора не истекло. Дезинфектор должен содержаться в чистоте, и его работоспособность следует регулярно контролировать.

Дезинфекция с помощью микроволнового дезинфектора

Микроволновые дезинфекторы обеспечивают эффективную дезинфекцию компонентов изделия в стандартной коммерческой микроволновой печи.

Составные части небулайзеров, содержащие металлические компоненты не являются устойчивыми к воздействию микроволн, и, следовательно, они не должны дезинфицироваться в микроволновой печи.

Поместить компоненты изделия в дезинфектор, оставив достаточное пространство между ними, чтобы пар мог надежно проникнуть ко всем поверхностям.

Условия дезинфекции в микроволновой печи:

| Мощность в ваттах | Время дезинфекции | Время охлаждения |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 850–950 | 4 мин. | 2 мин. |
| 600–850 | 6 мин. | 2 мин. |

Информация о количестве воды, необходимой для процесса дезинфекции, включена в инструкции по эксплуатации дезинфектора и микроволновой печи.

Компоненты изделия не должны подвергаться воздействию микроволнового излучения, если они не находятся в микроволновом дезинфекторе. Если компоненты изделия подвергаются нагреву в микроволновой печи без защиты дезинфектора, отдельные детали могут быть повреждены.

Нельзя для дезинфекции использовать функцию гриля, так как это тоже может привести к повреждению обрабатываемых частей небулайзера.

Дезинфекция не считается завершенной должным образом, если не соблюдено указанное минимальное время дезинфекции, а также требуемая выходная мощность микроволновой печи. Дезинфектор также должен быть чистым. Регулярно проверяйте работоспособность микроволнового дезинфектора. Для дезинфекции используется только вода, никогда не используются химические вещества.

Химическая очистка с дезинфекцией

Очистка и дезинфекция могут быть проведены в рамках одного цикла при помощи химических веществ. С этой целью используется средство дезинфицирующее, содержащее дидецилметилполиэтоксаммония пропионат 17.5%. Для обеспечения безопасности при обращении с химическими веществами следуйте инструкции по эксплуатации дезинфицирующего средства, в частности прилагаемой инструкции по технике безопасности.

Приготовьте 2% раствор средства дезинфицирующего, содержащего дидецилметилполиэтоксаммония пропионат 17.5% путем смешивания 10 мл концентрата с 500 мл водопроводной воды.

- Поместить все детали в приготовленный раствор и оставьте их там на 5 мин.

Если значительно превысить период применения, то пластмассовые детали могут иметь

запах дезинфицирующего средства.

- Тщательно вымыть все детали в проточной (свежевскипяченной или дистиллированной) воде (остатки дезинфицирующего средства могут вызывать аллергические реакции или раздражение слизистой оболочки).

-Утилизировать использованный раствор (разбавленный раствор можно вылить в канализацию).

Визуальный контроль

Требуется осмотреть все компоненты изделия после каждой чистки и дезинфекции. Замените неисправные, деформированные или сильно обесцвеченные части.

Влажная среда может способствовать росту бактерий. Поэтому следует удалить все части устройства из кастрюли или дезинфектора после окончания дезинфекции. Необходимо высушить все детали. Риск инфицирования снижается, когда детали полностью высушены.

Сушка и хранение

- Поместить все детали на сухую, чистую и впитывающую поверхность для просушки.
- Завернуть небулайзер в чистую салфетку без ворса (например, в чистое кухонное полотенце) и держите его в сухом, защищенном от пыли месте.

Не следует оставлять небулайзер для хранения в ванной комнате.

Стерилизация в условиях стационара

При нахождении пациента в стационаре небулайзер и принадлежности могут подвергаться автоклавированию каждые 3-4 дня. Метод стерилизации может быть применен для изделий, которые прошли очистку и дезинфекцию.

Подготовка и процедура автоклавирования

Упакуйте все отдельные детали в систему со стерильным барьером согласно DIN EN 11607 (например, в бумажно-пленочную упаковку).

Максимальная температура и время стерилизации: 121 °C, по меньшей мере, в течение 20 мин. или 132 °C / 134 °C, по меньшей мере в течение 3 мин.

Хранение

Стерильный небулайзер может храниться в бумажном пакете до 3 суток, в биксе – до 7 суток.

Не следует подвергать стерилизации взрослую и детскую мягкие маски без стабилизатора маски, так как это может привести к потере формы под воздействием высоких температур.

Содержание и очистка компрессора

- Очистку разрешается проводить только в том случае, если устройство выключено и сетевая вилка вынута из розетки.
- Существует опасность повреждения устройства из-за проникновения жидкостей.
- Запрещается распылять жидкость на компрессор или сетевой кабель.
- Для очистки наружной поверхности компрессора следует использовать чистую влажную (смоченную дезинфекционным средством) салфетку.

Замена фильтра

При стандартных условиях эксплуатации фильтр компрессора требуется заменять через каждые 200 часов работы, но не реже одного раза в год.

Следует регулярно проверять фильтр (после каждой 10-й процедуры). Если он загрязнен (имеет серый или коричневый оттенок) или засорен, его необходимо заменить. Если фильтр стал влажным, его также требуется заменить новым.

Очищать фильтр и использовать его повторно запрещается!

Хранить компрессор и принадлежности следует в сухом месте, защищенном от продолжительного действия прямых солнечных лучей. Не рекомендуется хранить компрессор на балконе, в автомобиле, в запыленных и влажных помещениях.

Сроки использования небулайзера и компрессора.

- Быстро изнашиваемые комплектующие, такие как небулайзер, мундштук или маска, трубка-воздуховод и фильтр к компрессору подлежат регулярной замене, не реже одного раза в год, а в случае сильного загрязнения, деформации или поломки - немедленно.
- При колонизации антибиотикорезистентной микробной флорой смену небулайзера рекомендуется производить после каждого курса ингаляционной антибактериальной терапии или 1 раз в 2-3 мес. В остальных случаях не реже 2 раз в год.
- Компрессор должен быть ежегодно протестирован специалистами технической поддержки.
- Ожидаемый средний срок службы компрессора ингаляционной системы определяется согласно эксплуатационной документации.

Дыхательные тренажеры используются и обрабатываются аналогично. Дыхательные тренажеры без возможности их дезинфекции не должны использоваться более 1 месяца.

Организация обучения и досуга пациентов с муковисцидозом

ДДУ, школы, и другие образовательные учреждения

- В одной школе могут учиться несколько пациентов с МВ, но они не должны обучаться в одном классе. Категория А
- Пациенты с МВ не должны находиться в одном помещении (столовая, физкультурный зал) одновременно. Категория В
- Если они находятся в одном помещении, должны держаться на расстоянии не менее 2 м друг от друга и соблюдать все меры профилактики. Категория В
- Учителя и медицинские работники должны быть информированы о правилах поведения детей в школе.

Школы для родителей и другие мероприятия, посвященные МВ

Организация школ для пациентов, совместного отдыха и мероприятий, проведение праздников для пациентов с МВ недопустимы! Школы проводятся для родителей, родственников и их попечителей. Для пациентов возможны школы в системе он-лайн, в виде вебинаров. Пациенты с МВ должны избегать прямого контакта. Необходимо разрабатывать образовательные программы по МВ, не требующие прямого контакта между пациентами: видеозаписи, видеоконференции, образовательные порталы в Интернете [110; 23].

Строительство, ремонт, садоводческие работы

Пациенты с МВ должны избегать мест, где проводятся строительство, ремонт и садоводческие работы, чтобы избежать контакта со спорами *Aspergillus spp.* Пациентам с МВ не следует работать на приусадебных участках с использованием компоста и пр.

Организация санаторно-курортного лечения

Организация спортивных лагерей, летних школ, совместного отдыха для пациентов с МВ недопустима!

При организации санаторно-курортного лечения требования предъявляются аналогично, как при госпитализации (см. Организация амбулаторной и стационарной помощи). При организации санаторно-курортного лечения в один заезд должны быть направлены пациенты с одноклонной микрофлорой. Следует размещать пациентов на отдельных этажах или в разных корпусах, не допускать их контакта при выполнении диагностических и лечебных процедур, в столовой и игровых комнатах.

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (коды по МКБ - 10: E84)

| № п/п | Критерии оценки качества | Оценка выполнения |
|-------|---|-------------------|
| 1 | Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный или прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный | Да/Нет |
| 2 | Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при отсутствии консультации ранее) | Да/Нет |
| 3 | Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 12 месяцев при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала и детям, получающим таргетную терапию (до 6 лет)) | Да/Нет |
| 4 | Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (не реже 1 раза в 3 месяца) | Да/Нет |
| 5 | Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (пациенту старше 5 лет, не реже 1 раза в 3 месяца) | Да/Нет |
| 6 | Выполнено назначение панкреатина (при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале менее 200 мкг/г кала или рецидивирующем панкреатите (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)) | Да/Нет |

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (коды по МКБ - 10: E84)

| № п/п | Критерии оценки качества | Оценка выполнения |
|-------|---|-------------------|
| 1. | Выполнен ежедневный осмотр врачом-пульмонологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара или ежедневный осмотр врачом-терапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара, или ежедневный осмотр врачом-педиатром с наблюдением и уходом среднего и | Да/Нет |

| | | |
|----|---|--------|
| | младшего медицинского персонала в отделении стационара, или ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара | |
| 2. | Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при отсутствии консультации ранее) | Да/Нет |
| 3. | Выполнено определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 12 месяцев при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы с панкреатической эластазой-1 более 200 мкг в г кала и детям, получающим таргетную терапию (до 6 лет)) | Да/Нет |
| 4. | Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (при отсутствии исследования в предшествующие 3 месяца) | Да/Нет |
| 5. | Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (пациентам старше 5 лет) | Да/Нет |
| 6. | Проведено лечение панкреатином (при снижении уровня панкреатической эластазы-1 в кале менее 200 мкг в г кала или рецидивирующем панкреатите (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)) | Да/Нет |
| 7. | Проведено лечение антибактериальными препаратами системного действия - не менее 2-х лекарственных препаратов (при обострении, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) | Да/Нет |

Список литературы

1. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 205 с. https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109(5): 893– 899. DOI: 10.1111/apa.15155
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front. Pharmacol. 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.]
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год./ Под редакцией С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, Л.П.Назаренко — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2023, 95Р. J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 680–689.
6. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Г.В. Алексеева, С.Ю. Семькин, Аветисян Л.Р., Н.Ю. Каширская, Н.В. Пивкина, Г.А. Данилина, А.Б. Батов, Г.П. Бусуек. Микробный

пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. ЖМЭИ 2010; № 1: с. 15-20

7. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cenocepacia* у больных муковисцидозом. ЖМЭИ 2012; № 4: с. 93-98

8. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr. Pulmonol* 1998; 25(5):304-8.; Liu L., Coenye T., Burns J.L., Whitby P.W., Stull T.L., LiPuma J.J. Ribosomal \DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylooxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40(4):1210-3.

9. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Тихомиров Е.Е., Прилипов А.Г., Русакова Е.В., Хачиян М.М., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Афанасьева М.В. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 2. С. 102-111 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111

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

11. Liu J.C. et al. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* 12 (2013) 187–193

12. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 2012; 7:e36077.

13. Eickmeier O., Hector A., Singh A., Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. *Current Fungal Infection Reports* •2014

14. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.:Фармтек, 2017. — 272 с.

15. Pinet M, Carrere J., Cimon B., et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Medical Mycology* June 2009, 47 (Special Issue), 387-397

16. Denning D.W., Cadranet J., Beigelman-Aubry C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68

17. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270–277

18. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetzis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielinski J, Pignatti PF, Ferec C.

Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(2): 86–102.

19. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627–635.

20. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 37: 760—764

21. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-17

22. Кондратьева Е.И., Шерман В. Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Черняк А. В., Капранов Н. И., Никонова В.С., Шабалова Л.А. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61:6; 77-81 DOI 10.21508/1027-4065-2016-6-77-81

23. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic Fibrosis– related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:443-448

24. Ciucă IM, Pop L, Tămaş L, et al. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:91-95

25. Klotter V, Gunchick C, Siemers E, et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PloS one.* 2017;12:e0178784

26. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;34-51.doi: 10.1002/ppul.21127

27. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001;Aug 56(8):649–55

28. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93. № 4. С. 38-43

29. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008; 153 (2): 4–14.

30. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 54-61.

31. Симанова Т. В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: автореф.... канд. мед.наук. М., 2009-28с.

32. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: автореф. дис... канд. мед.наук. М., 2012

33. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: автореф. дис. ...канд. мед.наук. М., 2005
34. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: автореф. дис....канд. мед.наук. Тула, 2009
35. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K., et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2005; 90(3): 1888-1896
36. Ашерова И.К., 2006, Капранов Н.И., Капустина Т.Ю. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом *Педиатрия.* 2008.-N 5.-С.36-41
37. A. R. Smyth, S.C. Bell, S. Bojcin, M. Bryon, A. Duff, P.A. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines *J Cyst Fibrosis.* 2014. v.13. S23–S42.
38. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 Suppl 3:S225–64
39. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999 116: 639–646
40. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.* 2000 Sep;16(3):464-71
41. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. Et al. ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report (year 2017) version 1.2019. Available at www.ecfs.eu/ecfs-patient-registry
42. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S50-S61
43. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Ramsey BW, et al. Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013;34:232-238.
44. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61:11-17
45. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol.* 2002;57:365-370, Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Rev Clin Med* 2018; Vol 5 (No 4) Published by: Mashhad University of Medical Sciences (<http://rcm.mums.ac.ir>) 149 Kianifar HR et al. *Dis Child.* 1995;72:281-284
46. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros.* 2008;7:215-221
47. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S100-7. Epub 2004 Dec 24
48. Brunt, M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. / M.E. Brunt // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 241-246
49. Moran A, Brunzell C, Cohen RC. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic

Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *DiabetesCare*. 2010;33(12):2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768

50. Gordon C M, Leonard M B, Zemel B S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*; 2014; vol. 17, № 2, 219-224

51. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001402

52. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Куцев С.И. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона. *Медицинский Совет*. 2017;(18):124-128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>

53. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. *Медицинская генетика*. 2013; 11: 24–29.

54. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 360 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-7737-3

55. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Feb;49(2):106-17

56. Mattar A. C. V. et al. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(5):528-533

57. Hug M.J., Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis *J Cyst Fibros* 2004 ; 3 (Suppl. 2) : 157-158.

58. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A., Tümmler B., and al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data *Thorax* 2010 ; 65 : 594-599

59. Sosnay P.R., White T.B, Farrell P.M., Ren C.L., Derichs N., Howenstine M.S., Nick J.A., De Boeck K. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr* 2017;181S:S52-7). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068>

60. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>, <http://seqdb.med-gen.ru>, <https://cftr2.org>

61. S. Richards, N. Aziz, S. Bale, D. Bick, S. Das, J. Gastier-Foster, W. W. Grody, M. Hegde, E. Lyon, E. Spector, K. Voelkerding, H.L. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Genetics in medicine. Volume 17.| Number 5. 2015. P.405-424. doi:10.1038/gim.2015.30., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318300298>

62. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):557-77

63. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

64. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Williams J, Ramsey BW. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis J Cyst Fibros. 2007 Apr;6(2):117-23
65. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jul;12(4):309-17
66. D'Souza HA, Baron EJ. BBL CHROMagar Staph aureus is superior to mannitol salt for detection of Staphylococcus aureus in complex mixed infections. Am J Clin Pathol 2005; 123: 806-808
67. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. - МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. - 192 с. <https://www.antibiotic.ru/files/334/осмап2024.pdf>
68. Страчунский Л.С (ред.) Методические рекомендации для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Haemophilus influenzae». КММАХ; 2000;2(2):93-109
69. Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K, et al. Improved cultural detection of Burkholderia cepacia from sputum in patients with cystic fibrosis. J Clin Pathol 2001;54:803-5
70. UK Standards for Microbiology Investigations Identification of *Pseudomonas* species and other Non Glucose Fermenters Bacteriology – Identification. ID 17. Issue no: 3. Issue date: 13.04.15. Page: 2-41
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf
71. Manual of clinical microbiology — 11th edition / editors in chief, James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller; volume editors, Karen C. Carroll [and 4 others]. – 2015 p.774
72. Gilligan, P. H., D. L. Kiska, and M. D. Appleman. 2006. Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C. c. 10-19
73. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, Marshall SA, Jones RN. 2001. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. Diagn Microbiol Infect Dis 39:257–260
74. Marley EF, Mohla C, Campos JM. 1995. Evaluation of E-Test for determination of antimicrobial MICs for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 33:3191–3193
75. Di Bonaventura G, Ricci E, Della Loggia N, Catamo G, Piccolomini R. 1998. Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with long-term bladder catheterization. J Clin Microbiol 36:824–826
76. Zebouh M, Thomas C, Honderlick P, Lemee L, Segonds C, Wallet F, Husson M-O. Direct antimicrobial susceptibility testing method for analysis of sputum collected from patients with cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2008; 7: 238-243
77. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. J Clin Microbiol 2005; 43: 4480-4485

78. Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 1:59–71
79. Hogardt M, Ulrich J, Riehn-Kopp H, Tummler B. EuroCare quality assessment of diagnostic microbiology of cystic fibrosis isolates. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3435-3438
80. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с.
81. https://eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/ EuropeanCommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам
82. <https://clsi.org/> Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов
83. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение А3), Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза
84. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РОФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с
85. Patterson TF Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub2016 Jun 29
86. A.J. Ullmann et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
87. Chabann MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg*. 2013; 27: 387-95
88. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008; 73: 1365-9
89. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. The 8 th edition https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (8.7 Pseudo-Bartter's syndrome <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/8.pdf>)
90. Stuart B. Mushlin, MD, Harry L. Greene, II MD Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach, 3 edition Elsevier Health Sciences, 2009;768p. https://books.google.ru/books?id=kDBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
91. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, HolmesWalker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2014;19:185–92. <https://doi.org/10.1111/resp.12227>

92. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>
93. Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:799–811. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.119064679>, 80
94. Boudreau V, Reynaud Q, Rabasa-Lhoret R. What is the Real Usefulness of Glycated Hemoglobin Levels for Diabetes Screening in Patients With Cystic Fibrosis? *Can J Diabetes*. 2019 Feb;43(1):1-2
95. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, Engelhardt JF, Ode KL. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):974-980
96. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. Et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):0000–0000 jcem.endojournals.org
97. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-112
98. Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Штаут М.И., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Адян Т.А., Каширская Н.Ю., Поляков А.В., Черных В.Б. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формой муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т.19. №2. С.41-49. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39
99. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Штаут М.И., Адян Т.А., Поляков А.В., Черных В.Б. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом // *Генетика*. 2019 б. Т.55. №12. С1481–6. doi: 10.1134/S0016675819120105. (SCOPUS, WoS)
100. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017. Т.18. №4. С.69–76. doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76
101. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2018. Male infertility - Limited update 2018. 46 pp. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>
102. Leifke E., Friemert M., Heilmann M., Puvogel N., Smaczny C., vonzur Muhlen A., Brabant G. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:551–557. doi: 10.1530/eje.0.1480551
103. Blackman S. M., Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatric Clinics of North America* 2016; 63(4): 699–708. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.009
104. Yoon J.C., Casella J.L., Litvin M., Dobs A.S. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct; 18 Suppl 2: S105-S110. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.007

105. Baatallah N, Bitam S, Martin N, Servel N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat.* 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547
106. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, Zhang VW, Wang GL, Wang J, Wong LJ. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. *Genet Med.* 2012 Oct;14(10):877-82. doi: 10.1038/gim.2012.58. Epub 2012 May 17. PMID: 22595940
107. Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, Redman JB, Sun W, Strom CM . Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. *J Mol Diagn* 2009;11:253–256
108. RRechitsky S, Strom C, Verlinsky O, Amet T, Ivakhnenko V, Kukharensko V, Kuliev A, Verlinsky Y. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. *J Assist Reprod Genet.* 1998 May;15(5):253-7. doi: 10.1023/a:1022532108472. PMID: 9604756; PMCID: PMC3454764
109. Hantash FM, Redman JB, Goos D, Kammesheidt A, McGinniss MJ, Sun W, Strom CM. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Mol Diagn.* 2007 Sep;9(4):556-60. doi: 10.2353/jmoldx.2007.060141. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690208; PMCID: PMC1975096
110. Hantash FM, Redman JB, Starn K, Anderson B, Buller A, McGinniss MJ, Quan F, Peng M, Sun W, Strom CM. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. *Hum Genet.* 2006 Mar;119(1-2):126-36. doi: 10.1007/s00439-005-0082-0. Epub 2005 Dec 17. Erratum in: *Hum Genet.* 2006 Apr;119(3):352. PMID: 16362824
111. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013;1(e27112) DOI: 10.4161/rdis.27112
112. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. Su J., Vries R.R.G., Beekman J.M., Clevers H. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J Vis Exp.* 2017;120 :55159. DOI: 10.3791/55159
113. Dekkers J.F. Berkers G., Kruisselbrink E., Vonk A., de Jonge H.R., Janssens H.M., Bronsveld I., van de Graaf E.A., Nieuwenhuis E.E.S., Houwen R.H.J., Vleggaar F.P., Escher J.C., de Rijke Y.B., Majoor C.J., Heijerman H.G.M., de Winter-de Groot K.M., Clevers H., van der Ent C.K., Beekman J.M. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016; 8(344):344ra384. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278
114. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S., Silva I.A.L., Statia M., Kruisselbrink E., Suen S.W.F., Dekkers J.F., Vleggaar F.P., Houwen R.H.J., Mullenders J., Boj S.F., Vries R., Amaral M.D., de Boeck K., van der Ent C.K., Beekman J.M. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. *STAR Protoc.* 2020 Jun 19; 1(1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.10001
115. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 19;13:2405-2412
116. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Marck-van der Wilt REP, Dijkema JS, Vanderschuren MM, Houwen RHJ, Heijerman

- HGM, van de Graaf EA, Elias SG, Majoor CJ, Koppelman GH, Roukema J, Bakker M, Janssens HM, van der Meer R, Vries RGJ, Clevers HC, de Jonge HR, Beekman JM, van der Ent CK. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep.* 2019 Feb 12;26(7):1701-1708.e3
117. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 2;8(8):CD010966
 118. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Зодьбинова А.Э., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Каширская Н.Ю., Мелконян Г.Г., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; N 2.:С.60-69
 119. Magdalena Kołodziej, Michael J. de Veer, Marian Cholewa, Gary F. Egan, and Bruce R. Thompson Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respir Res.* 2017; 18: 96 Published online 2017 May 17. doi: 10.1186/s12931-017-0578-x
 120. Leutz-Shmidt P, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Biederer J, Kauczor HU, Puderbach MU, Mall MA, Wielputz MO, Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. *Radiologe.* 2019 Dec.59 (Suppl 1): 10-20
 121. Carter J M, Johnson BT, Patel A, Palacios E, Rodriguez KH. Lund-Mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? *The Ochsner Journal.* 2014; 14: 184-7
 122. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *JBrasPneumol* 2015; 41(1): 65-76
 123. Детская хирургия.Национальное руководство.под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф.- ГЭОТАР - Медиа.- 2009.- стр. 328-331
 124. De Backer AI, De Schepper AM, Deprettere A, Van Reempts P, Vaneerdeweg W. Radiographic manifestations of intestinal obstruction in the newborn. *JBR-BTR.* 1999 Aug;82(4):159-66
 125. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S16–23
 126. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. *CysticFibrosisTrust*: Bromley; 2007.
 127. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации, 2-е издание, дополненное. Москва, 2015 г
 128. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W1, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkinson T; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults *Thorax.* 2015 Jun;70 Suppl 1:i1-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865
 129. Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and , on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Home Oxygen Therapy for Children.

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1; 199(3): e5–e23

130. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, Roeb E, Sadler MD, Friedrich-Rust M, Karlas T, Kitson MT, deBruyn JCC. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. J Can Assoc Gastroenterol. 2019 May;2(2):71-80

131. Jungwirth A., Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol. 2012 Aug;62(2):324-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048

132. Snežana Živanović, Ljiljana Šaranac, Gordana Kostić The case of pseudo-Bartter's syndrome: an atypical presentation of cystic fibrosis Facta universitatis Series: Medicine and Biology Vol.15, No 1, 2008, pp. 33 - 36 UC 616-056.7-053.2

133. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital 2023, 9-th edition available on www.rbht.nhs.uk/childrencf

134. Franco LP, Moreira Camargos PA, Maria Gonçalves Becker HM, Eustáquio Santos RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis Guimarães Braz J Otorhinolaryngol.2009; 75(6):806-13

135. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белавина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции и собственный опыт 2018;26(4):17-25

136. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. Immunol Allergy Clin North Am. 2020 May;40(2):371-383

137. Mohamad R. Chaaban, M.D., Alexandra Kejner, M.D., Steven M. Rowe, M.D., and Bradford A. Woodworth, M.D. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review.Am J Rhinol Allergy. 2013 Sep-Oct; 27(5): 387–39538-42

138. Hug MJ, Derichs N, Bronsveld I, Clancy JP. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. Methods Mol Biol. 2011;741:87-107. DOI: 10.1007/978-1-61779-117-8_7

139. Dominique D, Zommer-van Ommen, Eyleen de Poel, Evelin Krusselbrink, Hugo Oppelar, Annelote M Vonk, Hettie M Janssens, Cornelis K vander Ent, Marne C Hagemeijer, Jeffrey M Beekman Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Chanel Activity. 2018 May;17(3):316-324

140. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J. Pediatr. Surg. 2012; 47: 72—81

141. Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002

142. Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Servidoni MF, Lomazi EA. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J). 2020 Nov-Dec;96(6):732-740

143. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Jan 2;78(1):38-43
144. Alattar Z, Thornley C, Behbahaninia M, Sisley A. Proximal small bowel obstruction in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Surg Case Rep*. 2019 Sep 13;5(1):143
145. Abicht T, Jones C, Coyan G, Stites S, Moncure M. A technique for the surgical treatment of distal intestinal obstructive syndrome by hand-assisted laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 Jun;22(3):e142-3
146. Luciana M.N. Martins a, Paulo A.M. Camargos, Helena M.G. Becker, Celso G. Becker, Roberto E.S. Guimaraes. Hearing loss in cystic fibrosis//*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2010 – 74: 469–473; 3.
147. Care of children with cystic fibrosis. ENT complications. Royal Brompton and Harefield, 2017. <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/>;
148. Kathryn L Kreicher , Michael J Bauschard , Clarice S Clemmens, Concetta Maria Riva, Ted A Meyer 5 Audiometric Assessment of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis *J Cyst Fibros* 2018 May;17(3):383-390
149. Хирургические болезни недоношенных детей. Национальное руководство: под ред. Козлова Ю. АК., Новожилова В.А., Разумовский А.Ю.: ГЭОТАР- Медиа.- 2019.- стр. 329-393
150. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 6;9:CD001127
151. Casale M, Vella P, Moffa A, Oliveto G, Sabatino L, Grimaldi V, Ferrara P, Salvinelli F. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Jun;85:22-6.
152. Wark P, McDonald VM Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Sep 27;9:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
153. Van Ginderdeuren, Filip & Vanlaethem, S. & Eyns, Hanneke & De Schutter, Iris & Wachter, Elke & Malfroot, Anne. (2011). 244* Influence of inhaled hypertonic saline (NACI 6%) before or during autogenic drainage on sputum weight, oxygen saturation, heart frequency and dyspnoea in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis - J Cyst Fibros*. 10. 10.1016/S1569-1993(11)60259-2
154. Dwyer TJ, Elkins MR, Dentice R, Forbes S, Cooper P, Jaffe A, Bishop J, Middleton PG, Wark P, Bye PTP; SALT-CF Study Group. Saline at lower tonicity in cystic fibrosis (SALT-CF) trial comparing 0.9% versus 3% versus 6% nebulised saline. *Eur Respir J*. 2023 Jul 7;62(1):2100960. doi: 10.1183/13993003.00960-2021. PMID: 37343977
155. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 28;2(2):CD008816. doi: 10.1002/14651858
156. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegelndal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, Hüsing J, Koerner-Rettberg C, Nährlich L, Dittrich AM, Kopp MV, Mall MA. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 15;199(10):1238-1248

157. Terlizzi V, Masi E, Francalanci M, Taccetti G, Innocenti D. Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice. *Ital J Pediatr.* 2021 Aug 6;47(1):168
158. Donaldson SH, Danielle Samulski T, LaFave C, Zeman K, Wu J, Trimble A, Ceppe A, Bennett WD, Davis SD. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: Effect on mucociliary clearance and clinical outcomes. *J Cyst Fibros.* 2020 Nov;19(6):942-948
159. Murphy MP, Caraher E. Current and Emerging Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis or Mitigation of Its Symptoms. *Drugs R D.* 2016 Mar;16(1):1-17
160. Canberra Hospital and Health Services Clinical Guideline «Cystic Fibrosis: Management and Care of the Patient (Infants, Children and Adolescents)», available from: https://www.canberrahealthservices.act.gov.au/_data/assets/word_doc/0006/1981266/Cystic-Fibrosis-Management-and-Care-of-the-Patient.docx
161. Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, Hentschel J, Koitschev C, Koitschev A, Riethmüller J, Prenzel F, Sommerburg O, Wiedemann B, Staab D, Gleiber W, Fischer R, Beck JF, Arnold C; Cooperators. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros.* 2016 Nov;15(6):e57-e66
162. Nevitt Sj, Thornton J, Murray Cs, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 9;2:CD008649
163. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол** (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*, том 29, №4, 2019, стр.436-442
164. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmüller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Jun;31(6):431-5
165. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата / Е. И. Кондратьева, В. В. Шадрина, Е. Г. Фурман [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 218-226. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226
166. ECFSPR Annual Report 2021, Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al, 2023 Susannah Ahern, Farhad Salimi, Marisa Caruso, Rasa Ruseckaite, Peter Wark, Andre Schultz and Jo Armstrong on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2021. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, August 2022, Report No 23 2021 Patient Registry Annual Data Report CF FOUNDATION
167. Elborn J.S., Blasi F., Burgel P.-R., Peckham D. Role of inhaled antibiotics in the era of highly effective CFTR modulators. *European Respiratory Review* Mar 2023, 32 (167) 220154; DOI: 10.1183/16000617.0154-2022
168. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1992 May;13(1):34-7

169. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD012102
170. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003428
171. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 ;65 (4) : 286-291.
172. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10) :853-859.
173. M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(1):29-34.
174. P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180: 802–808.
175. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA0, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Nov;54 Suppl 3:S27-S45
176. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. in: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2009, Consensus document on antibiotic treatment for cystic fibrosis. Published: May 2009
177. Solis, A., Brown, D., Hughes, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Ped Pulmonology*. 2003; 36: 189–95
178. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, Chin MJ, Marshall BC Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jun;50(6):552-9. doi: 10.1002/ppul.23132. Epub 2015 Jan 5
179. Mark T Jennings, Michael P Boyle, David Weaver, Karen A Callahan, and Elliott C Dasenbrook Eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 223. doi: 10.1186/1745-6215-15-223
180. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 25;18(1):20. doi: 10.1186/s12890-018-0588-6
181. Maiz, L., Canton, R., Mir, N. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Ped Pulmonology*. 1998; 26: 287–9
182. Weathers, L., Riggs, D., Santeiro, M. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [letter]. *Ped Infect Dis J*. 1990; 9
183. Jennings MJ, Boyle MP, Bucur C, Konstan MW, Dasenbrook EC. Pharmacokinetics and safety of inhaled vancomycin in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:320
184. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 1985; 1: 238–43

185. De Groot R, Hack BD, Weber A, et al. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 73–8
186. De Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 13: 228–53
187. Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, et al. Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest.* 1987; 92: 844–8
188. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, et al. Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 142–5
189. Государственный Реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
190. Mitchell JP. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):1054-5
191. Physiotherapy for People with Cystic Fibrosis: from Infant to Adult. 7th edition 2019
https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF_Blue%20Booklet_7th%20edition%202019.pdf.
192. L. Loader, O. Sewell, S. Gammie Survey of home infusion care in England. *Am. J. Health Syst. Pharm;* 2000;57(8):763-766
193. Poole S. M. Intravenous push medications in the home / S. M. Poole, A. Nowobilski-Vasilios, F. Free // *J. Intraven. Nurs.* – 1999. – Vol. 22, № 4. – P. 209-215
194. Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. «Пульмонология» 2001г., № 3, стр. 27-31
195. Блистинова З.А. Клиническое значение стационарозамещающих технологий при лечении реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом. Автореферат дисс. ...канд.мед.наук 2002 – 26с.
196. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте Кондакова Юлия Александровна, Воронкова Анна Юрьевна, Зырянов Сергей Кенсаринович, Бондарева Ирина Борисовна // *Сибирское медицинское обозрение.* 2019. №2 (116). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakokinetika-antibakterialnyh-preparatov-pri-mukovistsidoze-v-detskom-vozraste> (дата обращения: 04.01.2022).
197. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксициллина у детей, больных муковисцидозом. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Зырянов С.К., Бондарева И.Б., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л., Одинаева Н.Д., Дронов И.А. *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 179-188.
198. ePS6.03 Age features of pharmacotherapy with amoxicillin preparations in children with cystic fibrosis June 2019 *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 18:S53-S54 DOI:10.1016/S1569-1993(19)30289-9
199. The pharmacokinetic of the main oral antibiotics in children with cystic fibrosis/ Yulia Kondakova, Elena Kondratyeva, Sergey Zyryanov, Irina Bondareva, Victoria Sherman, Yuliya Melyanovskaya/ *European Respiratory Journal* 2019 54: PA4519; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4519

200. Boyle MP. Persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication protocol (PMEP). Clinicaltrials.Gov. NLM identifier: NCT01594827. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2012 [accessed 2014 Jan 20]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01594827>
201. James F. Chmiel, Timothy R. Aksamit, Sanjay H. Chotirmall, Elliott C. Dasenbrook, J. Stuart Elborn, John J. LiPuma, Sarath C. Ranganathan, Valerie J. Waters, and Felix A. Ratjen Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections Ann Am Thorac Soc. 2014 Sep; 11(7): 1120–1129,
202. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros. 2012 Dec;11(6):461-79
203. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, Pruccoli G, Scolfaro C, Bignamini E. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of Available Data. Front Pediatr. 2020 May 5;8:173
204. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftolozane-tazobactam_Rationale_1.0_20200515_v1.pdf
205. R. Morton, S. Doe, W. Banya, N. J. Simmond. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study/ Jorنال Cystic Fibrosis Vol 16 Suppl 1 (2017) S 55.
206. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. J Cyst Fibros. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54
207. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 30;3:CD001021
208. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018 [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30087](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30087)
209. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 18;4:CD009876
210. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 13;6:CD013079
211. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. J Cyst Fibros. 2008 Sep;7(5):409-11
212. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1206–12
213. Etherington C, Peckham DG, Conway SP, et al. *Burkholderia cepacia* complex infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? J. Cyst. Fibrosis. 2003; 2: 220–1
214. Grimwood K, Kidd TJ, Tweed M. Successful treatment of cepacia syndrome. J Cyst Fibros. 2009;8 (4): 291-293. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.002
215. Красовский С.А., Бутюгина И.Н., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Грачева О.Ю. Совместное внутривенное применение двух бета-лактамов антибиотиков в составе комплексной

антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2017. Сборник трудов: 89.

216. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeloid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):99-110

217. Colin E. Swenson and Ruxana T. Sadikot *Achromobacter* Respiratory Infections *Annals ATS* Volume 12 Number 2| February 2015 P252-258

218. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, Chiron R, Marchandin H. Impact of High Diversity of *Achromobacter* Populations within Cystic Fibrosis Sputum Samples on Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol*. 2016 Dec 28;55(1):206-215

219. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, Høiby N, Jensen-Fangel S, Olesen HV, Skov M, Lemming LE, Pressler T, Johansen HK, Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Dec;12(6):638-43

220. B. D. Edwards, J. Greysson-Wong, R. Somayaji, B. Waddell, F. J. Whelan, D. G. Storey, H. R. Rabin, M. G. Surette, and M. D. Parkins, Betty A. Forbes Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study *J Clin Microbiol*. 2017 Jul; 55(7): 2074–2085

221. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24. Clinical and Laboratory

222. Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, Michael R Loebinger, Heather Milburn, Mark Nightingale, Peter Ormerod, Delane Shingadia, David Smith, Nuala Whitehead, Robert Wilson, R Andres Floto British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) *Thorax* Nov 2017, 72 (Suppl 2) ii1-ii64; DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927

223. R.A. Floto, K.N. Olivier, L. Saiman, C.L. Daley, J-L. Herrmann, J.A. Nick, P. G. Noone, D.Bilton, P.Corris, R.L. Gibson, S.E. Hempstead, K.Koetz, K.A. Sabadosa, I.Sermet-Gaudelus, A.R.Smyth, J. van Ingen, R. J. Wallace, K. L. Winthrop, B. C. Marshall, C.S. Haworth. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis December 2015 *Thorax* 71(Suppl 1):i1-i22 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360

224. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32с. Редактор перевода Н.Ю.Каширская. ISBN 978-5-9906416-6-2

225. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с.

226. Bange FC, Böttger EC. Improved decontamination method for recovering mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 и 21:546–8

227. Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:917–25
228. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1559–63
229. Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, et al. Lack of antimicrobial bactericidal activity in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3828–36
230. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 и 175:367–416
231. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004;38:1538–44
232. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 и 174:928–34
233. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008 и 63:627–34
234. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;594–8., 21
235. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:983–9
236. Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ Jr. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus—negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–2
237. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria.I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–34
238. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014 ;11:36–44
239. Schwiesow JN, Iseman MD, Peloquin CA. Concomitant use of voriconazole and rifabutin in a patient with multiple infections. *Pharmacotherapy* 2008;28:1076–80
240. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007;23:545–52
241. *Field SK, Cowie RL. Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. Chest* 2003;124:1482–6

242. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Сулова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., С.М. Игнатъева, Степаненко Т.С., Орлов А.В., Красовский С.А., Клишко Н.Н. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. Журнал инфектологии – 2018, Т 10, № 2
243. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr*. 2010;2010:376287. doi: 10.1155/2010/376287
244. Hayes D, Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1145–8
245. Elphick HE, Southern KW Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 8; 11: CD002204
246. Francis NZ, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep 2;9(9):CD002204
247. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens*. 2020 Aug 31;9(9):716
248. Ibrahim Ahmed Janahi, Abdul Rehman, and Amal Rashid Al-Naimi Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82, Jitendra Sisodia; Tushar Bajaj Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329/>
249. https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/otvet-farmakologov.pdf
250. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/fibrosing-colonopathy>: Thomas F. Burks, Глава 10.08.3.2.3 Pancreatic enzyme preparations
251. Somaraju, U.R. and Solis-Moya, A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD008227
252. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 1315-25
253. Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme re-placement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut* 1990;31:1324-1328
254. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S70-S78
255. A. Wilson, K. Altman, T. Schindler, S. J. Schwarzenberg. Updates in Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the Highly Effective Modulator Era. *Clin Chest Med* 43 (2022) 727–742 <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.06.012>
256. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview / *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(1):S3
257. Calvo-Lerma J, Martinez-Jimenez CP, Lázaro Ramos J-P, et al. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an mHealth tool (MyCyFAPP). *BMJ Open* 2017;7:e014931. doi:10.1136/bmjopen-2016-014931

258. J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017 Jul;16(4):510-518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
259. J. Calvo-Lerma, V. Fornés-Ferrer, A. Heredia, A. Andrés J. In Vitro Digestion of Lipids in Real Foods: Influence of Lipid Organization Within the Food Matrix and Interactions with Nonlipid Components / *J Food Sci*. 2018 Oct;83(10):2629-2637
260. Кондратьева Е. И., Орлов А. В., Максимычева Т. Ю., Никитина М. И., Пашкевич А. А. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // *Педиатрия*. 2018. № 97 (6). С. 116–124
261. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П. Анализ разных подходов к назначению ферментов при хронической панкреатической недостаточности // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2017»*. 2017. № 1. С. 84
262. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ // *Тезисы. 24-й конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. 2017. С. 84
263. Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ / *Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область)*. С. 40–42
264. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первый опыт расчета дозы панкреатина на фактическое содержание жира в пище с использованием программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии». // *Тезисы. XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (27–28 апреля 2017 г., г. Сергиев Посад, Московская область)*. С. 42–44
265. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34:292-295. doi: 10.2337/dc10-1604
266. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):174-8. doi: 10.1016/j.jcf.2008.12.001
267. van der Feen, C., van der Doef, H.P., van der Ent, C.K., and Houwen, R.H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016; 15: 834–838<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>
268. Cheng K, Ashby D, Smyth RL, Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)
269. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 11;9:CD000222

270. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>
271. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>
272. E. Zhekaite, E. Kondratyeva, N. Ilenkova, V. Chikunov, L. Klimov, S. Dolbnya, A. Voronkova, V. Sherman, Y. Melyanovskaya, N. Dzhumaeva. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *Journal of Cystic Fibrosis* 20S1 (2021) S34.
273. Жекайте Е.К. изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики: автореф. дис... канд. мед.наук. М., 2020
274. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская, Е.А. Рославцева, Ю.В. Горинова, С.А. Красовский, Л.Р. Селимзянова Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом //Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – №. 5
275. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 14;(3):CD002010
276. Ward LM., Konjil VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int.*, 2016 Jul;27(7):2147-2179. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9
277. R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia G Scadding Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006394
278. W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists *Rhinol Suppl*. 2012 Mar (23): 17298
279. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 22;(6):CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4
280. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2019 Jan;155(1):202-214. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.025. Epub 2018 Aug 2
281. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Jul;17(4):220-5. doi: 10.1097/MCP.0b013e328345e1f8
282. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):624-641. doi: 10.1148/rg.2018170122
283. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A., Rosenblatt, R.L., Quittell, L., Marshall, B.C. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 298–306

284. Flume, P.A., Yankaskas, J.R., Ebeling, M., Hulsey, T., and Clark, L.L. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128: 729–738<https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
285. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):540-77
286. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Consensus conference. *Chest*. 1999 Aug;116(2):521-34. DOI: 10.1378/chest.116.2.521
287. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, Faro A, Albright J, Benden C, Blair S, Dellon EP, Gochenour D, Michelson P, Moshiree B, Neuringer I, Riedy C, Schindler T, Singer LG, Young D, Vignola L, Zukosky J, Simon RH. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020 Feb 27. pii: S1569-1993(20)30064-3. doi:0.1016/j.jcf.2020.02.015. [Epub ahead of print]
288. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediatr. Surg*. 2012; 47: 72—81
289. Shinohara T., Tsuda M., Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediatr. Int.* 2007; 49: 641—4
290. Parikh NS, Ahlawat R. Meconium Ileus. [Updated 2020 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/>
291. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2
292. Abigail L. Schauble, PharmD, Elizabeth K. Bisaccia, PharmD, Grace Lee, MD, and Samya Z. Nasr, MD N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019 Sep-Oct; 24(5): 390–397
293. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8:CD012798
294. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4
295. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547
296. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR / J. L. Taylor-Cousar, M. Jain, T. Lynn [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012 // *Journal of cystic fibrosis*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 228–235

297. Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 2021 Jul 3;13(7):e16144
298. Tezacaftor // PubChem : [website]. – URL: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov \(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor) (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
299. FDA Approves Expansion of Modulators for People With Certain Rare Mutations // Cystic Fibrosis Foundation : [website]. – URL: <https://www.cff.org/news/2020-12/fda-approves-expansion-modulators-people-certain-rare-mutations> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
300. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023 Mar 15;10(3):554
301. Элексафактор + Тезакафтор + Ивакафтор // Medum.ru : [сайт]. – URL: <https://medum.ru/ehleksafaktor-tezakaftor-ivakaftor> (дата обращения: 28.03.2022). – Текст : электронный.
302. Trikafta Side Effects. *Drugs.com* : [website]. – URL: <https://www.drugs.com/sfx/trikafta-side-effects.html> (date of access: 03.10.2021). – Text : electronic.
303. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis / K. W. Southern, S. Patel, I. P. Sinha, S. J. Nevitt. – DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2 // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – Vol. 8, № 8. – CD010966.
304. Sondo, E.; Cresta, F.; Pastorino, C.; Tomati, V.; Capurro, V.; Pesce, E.; Lena, M.; Iacomino, M.; Baffico, A.M.; Coviello, D.; et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3175. <https://doi.org/10.3390/ijms23063175>
305. Everage NJ, Bai Y, Loop B, Volkova N, Liu N, Enger C. Diagnosed cataracts in patients with cystic fibrosis in a United States administrative database. *Ophthalmic Genet*. 2017 Dec;38(6):527-532
306. Systemic Drugs and Ocular Toxicity: A Review By Sawyer Vaclaw, BS, and Tammy L. Yanovitch <https://www.reviewofophthalmology.com/article/systemic-drugs-and-ocular-toxicity-a-review>
307. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:11:1305-1311, Taylor-Cousar JL. CFTR modulators: Impact on fertility, pregnancy, and lactation in women with cystic fibrosis. *J Clin Med* 2020;9:2706
308. Burgel P. R. et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – T. 201. – №. 2. – C. 188-197
309. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chronic*

Dis. 2021 Jul 7;2021:6708865. doi: 10.1155/2021/6708865. PMID: 34307644; PMCID: PMC8282398

310. Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, Olson JM, Dean V, Wylam ME, Demirel N. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros*. 2023 May;22(3):427-430
311. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 23;10(1):23. doi: 10.3390/jcm10010023. Erratum in: *J Clin Med*. 2022 Jan 10;11(2).)
312. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 21;14:1158207. doi: 10.3389/fphar.2023.1158207
313. Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, Olson JM, Dean V, Wylam ME, Demirel N. Suicide, attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros*. 2023 Feb 7:S1569-1993(23)00023-1
314. Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan-Dec;16:17534666221144211
315. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, Barben J, Bevan A, Brokaar E, Collins S, Connett GJ, Daniels TWV, Davies J, Declercq D, Gartner S, Gramegna A, Hamilton N, Hauser J, Kashirskaia N, Kessler L, Lowdon J, Makukh H, Martin C, Morrison L, Nazareth D, Noordhoek J, O'Neill C, Owen E, Oxley H, Raraigh KS, Raynal C, Robinson K, Roehmel J, Schwarz C, Sermet I, Shteinberg M, Sinha I, Takawira C, van Mourik P, Verkleij M, Waller MD, Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023 Jan;22(1):17-30
316. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):26-34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488. Epub 2015 Oct 9
317. Garcia G, Snell C, Sawicki G, Simons LE. Mental health screening of medically-admitted patients with cystic fibrosis. *Psychosomatics*. 2018 Mar - Apr;59(2):158-168. doi: 10.1016/j.psym.2017.08.010. Epub 2017 Aug 30
318. McKinzie CJ, Goralski JL, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Prieur MB. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Jul;16(4):525-527. doi: 10.1016/j.jcf.2017.05.008. Epub 2017 Jun 8.
319. Talwalkar JS, Koff JL, Hochang BL, Britto CJ, Mulenos AM, Georgiopoulos AM. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: Implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics*. 2017 Jul - Aug;58(4):343-354. doi: 10.1016/j.psym.2017.04.001. Epub 2017 Apr 5
320. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 4;7:CD001915

321. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, Black P, Brown P, Cairns A, Davis SD, Graff GR, Kerby GS, Orenstein D, Buckingham R, Ramsey BW; OPTIMIZE Study Group Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov 1;198(9):1177-1187
322. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, Somayaji R, Heltshe SL. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):430-437
323. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD002203
324. Alexander L Pukhalsky, Galina V Shmarina, Nikolai I Kapranov, Svetlana N Kokarovtseva, Daria Pukhalskaya, and Natalia J Kashirskaja Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm.* 2004 Apr; 13(2): 111–117
325. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. *Ped Pulmunol.* 2002; Suppl 24: 164. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* 2007; 151: 249-54.
326. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. *Ped. Pulmunol.* 2004; Suppl. 27: 322.
327. Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet.* 2006; 368: 1745-7.].
328. Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2001; 3: 46-50.].
329. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 9;9:CD001505
330. Методические рекомендации по организации и выполнению нормативов испытаний (тестов) Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне» (ГТО) для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья к государственным требованиям Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне» (ГТО), утвержденным приказом Минспорта России от 12 февраля 2019г. «90 (утв. Минспортом России 30.04.2019). Стр.79
331. Федеральный закон от 04.12.2007 №329 – ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации»
332. Письмо Минобразования от 31.10.2003, №13 – 51 – 263/13 «Об оценивании и аттестации учащихся, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе для занятий физической культурой»
333. Хрущев С.В. Физкультура в режиме продленного дня школы М.: ФиС.-1986.-112с

334. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учеб. Пособие//Мед.-профилактик. дело"/С.В. Хрущев, О.И. Симонова. - Москва: ACADEMIA, 2006.- 303. ISBN 5-7695-2428-6
335. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, Gartner S, Garzón G, Girón R, de Gracia J, Lago J, Lama R, Martínez MT, Moreno A, Oliveira C, Pérez Frías J, Solé A, Salcedo A. [Cystic fibrosis: consensus on the treatment of pneumothorax and massive hemoptysis and on the indications for lung transplantation]. [Article in Spanish] Arch Bronconeumol. 2000 Jul-Aug;36(7):411-6. DOI: 10.1016/s0300-2896(15)30141-1
336. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] – М., 2013. – доступно: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom
337. A. Wilson, K. Altman, T. Schindler, S. J. Schwarzenberg. Updates in Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the Highly Effective Modulator Era. Clin Chest Med 43 (2022) 727–742 <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.06.012>
338. Roslavytseva E, Simonova O, Lokhmatov M, Gordeeva I Lactase activity in small intestinal biopsies in children with CF (continued) J Cystic Fibrosis 2018 Vol 17 Suppl 3 (June 2018) P. 108
339. Руководство по клиническому питанию под редакцией В.М. Луфта, изд. 3-е переработанное, Арт-Экспресс СПб: 2016г.,409с
340. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>)
341. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. – С. 70-71
342. M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, Harry G.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibrosis. 2002 (1): 51–75.
343. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Шубина Ю.Ф., Будзинский Р.М. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг. Вопросы питания, 2020, № 2, с 56-60
344. Sommerburg O, Hämmerling S, Schneider SP, Okun J, Langhans C-D, Leutz-Schmidt P, Wielpütz MO, Siems W, Gräber SY, Mall MA, et al. CFTR Modulator Therapy with Lumacaftor/Ivacaftor Alters Plasma Concentrations of Lipid-Soluble Vitamins A and E in Patients with Cystic Fibrosis. Antioxidants. 2021; 10(3):483. <https://doi.org/10.3390/antiox10030483>
345. Schembri, L., Warraich, S., Bentley, S., Carr, S. B., & Balfour-Lynn, I. M. (2023). Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, S1569-1993(23)00125-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.04.019>
346. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Портнов Н. М., Ильенкова Н. А., Пырьева Е. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» // Вопросы детской диетологии. 2016. Т. 14, № 6. С. 5–12

347. Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13, № 5. С. 24–32
348. Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н., Одинаева Н. Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 4. С. 67–73
349. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients/ D.L. Hamilos // In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanez, eds. The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph). – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – С. 48–66 doi: 10.1183/2312508X.10009616
350. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995; 121: 566-72
351. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. Laryngoscope. 2007; 117: 475-9
352. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(10):814-22
353. Boczar M, Sawicka E, Zybert K., Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. Dev Period Med. 2015 Jan-Mar;19(1):32-40
354. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. / R. Yusen, L. Edwards, A. Dipchand [et al.]. - Текст : электронный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Vol. 35. – № 11. – P. 1170-1184.
355. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В, Штаут М.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Черных В.Б. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // Альманах клинической медицины. 2019а. Т.47. №1. С.26-37. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-001
356. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32. Epub 2007 Nov 19
357. Pastro LDM, Lemos M, Fernandes FLA et al. Longitudinal study of lung function in pregnant women: Influence of parity and smoking. Clinics (Sao Paulo). 2017 Oct; 72(10):595-599
358. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. Chest. 2000 Jul;118(1):85-9
359. Cheng EY, Goss CH, McKone EF. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. J Cyst Fibros. 2006 May; 5(2):85-91
360. Balmpouzis Z, Faure van Rossum A, Baud D, Panchaud A, Mitropoulou G, Mazza Stalder J, Koutsokera A. Successful pregnancy in a cystic fibrosis patient with a severe impairment of lung function receiving Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. Respir Med Case Rep. 2022 Nov 8;40:101776

361. Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis-Past, Present, and Future. J Clin Med. 2023 Feb 12;12(4):1468
362. Esther C.R., Jr., Shteinberg M. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. J. Cyst. Fibros. 2022;21:1074–1076
363. Odegaard I, Straydersen B, Hallberg K, et al. Prevalence and outcome of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81(8):693–7
364. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Downer VS, Fliege J, Hazle LA, Jain M, Marshall BC, O'Malley C, Pattee SR, Potter-Bynoe G, Reid S, Robinson KA, Sabadosa KA, Schmidt HJ, Tullis E, Webber J, Weber DJ. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Aug;35 Suppl 1:S1-S67. Epub 2014 Jul 1.PMID: 25025126 <https://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/676882.pdf?refreqid=excelsior%3Ad2f3103ceec1d05c5a38a3b37dbf6f05>
365. Malfroot A., Adam G., Ciofu O., Döring G. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients //Journal of Cystic Fibrosis. – 2005; 4(2):77-87
366. Методические указания 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», части 9.6.5. Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких. – Москва, 2002, – 44 с.
367. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание) Выпуск XVII. Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова В.В.. М.: ООО Видокс, 2016: 745-768
368. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2015. 2(25): 1-19
369. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под редакцией М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, 2-е изд. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.
370. Ежлова Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации / Е.Б. Ежлова и др. // Вакцинация. – 2011; 2:36-47
371. Pneumococcal// GreenBook. – 2013; 25 (5): 295 – 314
372. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R., Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR – 2015; 64 (34): 944 – 947
373. Burgess L., Southern K. W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 5;(8):CD008865
374. Костинов М.П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей / Под редакцией М.П. Костинова. – М.: Арт студия «Созвездие», 2013. – 112 с,
375. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2004;6 (19):24–27

376. Ong E. L., Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis //BMJ: British Medical Journal. – 1991;303 (7):6557-6802
377. Gross P. A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years //Vaccine. – 1996; 14(13):1280-1284
378. Poonam Dharmaraj, Rosalind L Smyth Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 6;2014(3):CD001753
379. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae типа b. Методические рекомендации 3.3.1.0001 – 10//, М.: - 2010, с. 10
380. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper, weekly epidemiological record // WHO – 2013, 39 (88): 413 – 428
381. Cerquetti M., Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable Haemophilus influenzae //Human vaccines & immunotherapeutics. – 2016. – С. 1-5
382. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги Международного совещания Экспертного Совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E) // Вопросы современной педиатрии, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12, // Вопросы современной педиатрии, 2010. – Том 9. – №3. – С. 5–12
383. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей (изд. 2-е, дополненное). Методические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, Н.И. Брико, М.П. Костинов, И.С. Королёва, Г.В. Белошицкий // М.: –Педиатр. – 2019. – 36 с.
384. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции / клинические рекомендации // А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, В.В. Кудрявцев, А.В. Горелов, А.Т. Подколзин, М.П. Костинов. – М.: 2017. – 24 с.
385. Баранов А. А. и др. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // М. – 2016. – 16 С.
386. Информационное письмо: О рекомендуемых сроках проведения иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей из групп риска [электронный ресурс] <http://niidi.ru/news/informatsionnoe-pis-mo-o-rekomenduemykh-srokakh-provedeniya-immunoprofilaktiki-respiratorno-sintsital-noy-virusnoy-infe/>, дата доступа 13.03.2023
387. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-for-use-of-palivizumab-prophylaxis-to-prevent-hospitalization/>, дата доступа 3.03.2023]
388. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. Pharmacotherapy. 2017 Jun;37(6):755-769
389. Athanazio RA. Is cystic fibrosis a risk factor for COVID-19 infection or related complications? J Bras Pneumol. 2023 Jan 13;48(6):e20220445

390. Fuchs T, Appelt D, Ellemunter H. Is There a Difference in Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination between Liver and Lung Transplant Patients with Cystic Fibrosis? *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 14;11(3):657
391. Bedossa, P., Poynard, T., and The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24: 289–293
392. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Эксп. клин. гастроэнтерол*. 2008;2: 40–9
393. C. Lemaître, S. Dominique, E. Billoud, M. Eliezer, H. Montialoux, M. Quillard, G. Riachi, E. Koning, H. Morisse-Pradier, G. Savoye, C. Savoye-Collet, and O. Gorla Relevance of 3D Cholangiography and Transient Elastography to Assess Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease? *Can Respir J*. 2016; 2016: 4592702
394. Christine K. Lee, Paul D. Mitchell, Roshan Raza, Sarah Harney, Shanna M. Wiggins, and Maureen M. Jonas Validation of Transient Elastography Cut-points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience *J Pediatr*. 2018 Jul; 198: 84–89.e2
395. Habib A., Bond W. M., Heuman D. M. Long-term management of cirrhosis: appropriate supportive care is both critical and difficult // *Postgrad. Med.* — 2001. — Vol. 109, № 3. — P. 101—113
396. Клинические рекомендации. Остеопороз. под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с
397. Капранов Н. И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации // *Педиатрия*. – 2014. – № 4. – С. 6-11
398. Saiman L, Waters V, LiPuma JJ, Hoffman LR, Alby K, Zhang SX, Yau YC, Downey DG, Sermet-Gaudelus I, Bouchara J-P, Kidd TJ, Bell SC, Brown AW. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Updated guidance for processing respiratory tract samples from people with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Sep 12;37(3):e0021521. doi: 10.1128/cmr.00215-21. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39158301; PMCID: PMC11391703
399. Kashirskaya, N. Y., et al. "Carrier frequency of cystic fibrosis mutations in the Russian population." *Russian Journal of Genetics*, 2005
400. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002 Jun;19(6):575-606. doi: 10.1002/humu.10041. PMID: 12007216
401. Wang, X., et al. "Characterization of genetic mutations in cystic fibrosis patients from the Ashkenazi Jewish population." *Journal of Medical Genetics*, 2000
402. Chakraborty, S., et al. CFTR mutation frequency among Asians and its implications in cystic fibrosis diagnosis: A review." *Genetics in Medicine* Volume 24, Issue 10, October 2022, Pages 2180-2186
403. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic

- D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008 May;7(3):179-96. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.009. PMID: 18456578; PMCID: PMC2810954
404. Shah VS, Ernst S, Tang XX, et al. 2016. Relationships among CFTR expression, HCO₃⁻ secretion, and host defense may inform gene- and cell-based cystic fibrosis therapies. *PNAS* 113:5382–87
 405. Castellani C, Quinzii C, Altieri S, et al. 2001. A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in CFTR mutation heterozygotes. *Genet. Testing* 5:249–54
 406. Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, et al. 2019. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *PNAS* 117:1621–27
 407. Farrell PM, Kosciak RE. 1996. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 97:524–28
 408. Papp Z 1976. Protein level in the meconium of a homozygotic and a heterozygotic infant with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 88:151
 409. Chandra R, Madhavankutty K, Way R. 1975. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with cystic fibrosis and their parents and siblings. *BMJ* 1:714–16
 410. Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dechecchi MC, Zanolla L, Assael BM, Zacchello F. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A.* 2005 Jun 1;135(2):142-4. doi: 10.1002/ajmg.a.30470. PMID: 15832355.
 411. Bishop M. D. Freedman S. D. Zielenski J. Ahmed N. Dupuis A. Martin S. et al. 2005 The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Human Genetics*, 118 3-4, (December 2005), 372-381 , 0340-6717
 412. Ooi C. Y. Gonska T. Durie P. R. Freedman S. D. 2010 Genetic Testing in Pancreatitis. *Gastroenterology*, 138 7 (June 2010), 2202-2206, 0016-5085
 413. Fedder J, Jørgensen MW, Engvad B. Prevalence of CBAVD in azoospermic men carrying pathogenic CFTR mutations - Evaluated in a cohort of 639 non-vasectomized azoospermic men. *Andrology.* 2021 Mar;9(2):588-598. doi: 10.1111/andr.12925. Epub 2020 Nov 7
 414. Wu C.C., Hsieh-Li H.M., Lin Y.M. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene screening and clinical correlation in Taiwanese males with congenital bilateral absence of the vas deferens // *Hum. Reprod.* 2004. V. 19(2). P. 250–253
 415. Sharma N., Acharya N., Singh S.K. et al. Heterogenous spectrum of CFTR gene mutations in Indian patients with congenital absence of vas deferens // *Hum. Reprod.* 2009. V. 24(5). P. 1229–1236. <https://doi.org/10.1093/humrep/den500>
 416. Anzai C., Morokawa N., Okada H. et al. CFTR gene mutations in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens // *J. Cyst. Fibros.* 2003. P. 141–148. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00144-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00144-3)
 417. Li H., Wen Q., Zhao L. et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens // *J. Cyst. Fibros.* 2012. V. 11(4). P. 316– 323. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.01.005>

418. Chen H., Ruan Y.C., Xu W.M. et al. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility //Hum. Reprod. Update. 2012. V. 18. P. 703–713.<https://doi.org/10.1093/humupd/dms027>
419. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-Т-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. Генетика 2010;46(6):844–52
420. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. Annu Rev Med. 2022 Jan 27;73:563-574. doi:10.1146/annurev-med-042120-020148. PMID: 35084992; PMCID: PMC8884701
421. Raju SV, Jackson PL, Courville CA, et al. 2013. Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 188:1321–30
422. Southern, K.W.; Barben, J.; Gartner, S.; Munck, A.; Castellani, C.; Mayell, S.J.; Davies, J.C.; Winters, V.; Murphy, J.; Salinas, D.; et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. J. Cyst. Fibros. 2019, 18, 778–780
423. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). Пульмонология. 2021;31(2):135-146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>
424. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, Declercq D, Hatziaorou E, Hulst J, Kalnins D, Katsagoni CN, Mainz JG, Ribes-Koninckx C, Smith C, Smith T, Van Biervliet S, Chourdakis M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clin Nutr. 2024 Feb;43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38169175
425. Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом / Н. Ю. Каширская, О. И. Симонова, И. Соколов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 8(228). – С. 163-180. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180. – EDN HEDTLS
426. Витамин D: от простого к сложному: монография / Н.Д. Азизова, Н.Р. Алиева, Д.И. Ахмедова, А.Ю. Воронкова, С.В. Долбня, [и др.]; под ред. Е.И. Кондратьевой, Е.В. Лошковой: Издво ПРЕССТАЙМ ПЛЮС, 2024.–431с. DOI:10.61726/6445.2025.59.52.001 URL:<https://search.rads-doi.org/project/10547/index>
427. Kondratyeva, E.; Bulatenko, N.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Zhekaite, E.; Sherman, V.; Voronkova, A.; Asherova, I.; Polyakov, A.; Adyan, T.; et al. Personalized Selection of a CFTR Modulator for a Patient with a Complex Allele [L467F;F508del]. Curr. Issues Mol. Biol. 2022, 44, 5126–5138.
428. Krasnova, M.; Efremova, A.; Mokrousova, D.; Bukharova, T.; Kashirskaya, N.; Kutsev, S.; Kondratyeva, E.; Goldshtein, D. Advances in the Study of Common and Rare CFTR Complex Alleles Using Intestinal Organoids. J. Pers. Med. 2024, 14, 129. <https://doi.org/10.3390/jpm14020129>

429. Middleton PG, Simmonds NJ. Cystic fibrosis modulator therapy can reverse cystic bronchiectasis. *Respirol Case Rep.* 2023 Jun 12;11(7):e01172. doi: 10.1002/rcr2.1172. PMID: 37323158; PMCID: PMC10261305
430. Mok LC, Garcia-Uceda A, Cooper MN, Kemner-Van De Corput M, De Bruijne M, Feyaerts N, Rosenow T, De Boeck K, Stick S and Tiddens HAWM (2023), The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 14:1147348. doi: 10.3389/fphar.2023.1147348
431. Поляков ДП, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Рамазанова ПИ. Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений). *Медицинский Совет.* 2023;(19):78-87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-399>
432. Wucherpennig L, Triphan SMF, Wege S, Kauczor HU, Heussel CP, Schmitt N, Wuennemann F, Mayer VL, Sommerburg O, Mall MA, Eichinger M, Wielpütz MO. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022 Nov;21(6):1053-1060. doi: 10.1016/j.jcf.2022.03.011. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35400600
433. Stone RG, Short C, Davies JC, McNally P. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros.* 2024 Mar;23(2):208-213. doi: 10.1016/j.jcf.2023.08.009. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37690973
434. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993 Dec;31(4):183-4. PMID: 8140385
435. Wucherpennig L, Becker JKZ, Wuennemann F, Eichinger M, Seitz A, Baumann I, Stahl M, Graeber SY, Zhao S, Chung J, Schenk JP, Alrajab A, Kauczor HU, Mall MA, Sommerburg O, Wielpütz MO. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor improves chronic rhinosinusitis detected by magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis on long-term therapy with lumacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2024 Mar;23(2):234-241. doi: 10.1016/j.jcf.2024.01.004. Epub 2024 Jan 13. PMID: 38218661
436. Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022 Sep;21(5):792-799. doi: 10.1016/j.jcf.2022.03.002. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35300931; PMCID: PMC9470769
437. Kavalieratos D., Georgiopoulos A.M., Dhingra L., Basile M.J., Rabinowitz E., Hempstead S.E., Faro A., Dellon E.P. Models of Palliative Care Delivery for Individuals with Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Informed Consensus Guidelines. *Journal of palliative medicine* 2021 Jan; Volume 24, Number 1, p. 18-30. DOI: 10.1089/jpm.2020.0311
438. Аксёнова М.С., Бочарова Е.Н., Аббасова С.Г. И др. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза. *Биомедицина.* 2023;19(1):47–60. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-47-60>
439. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического

исследования III фазы. Пульмонология. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706

440. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Чернявская А.С. Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19. Медицинский совет. 2022;16(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>
441. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдулганиева Д.И., Семькин С.Ю., Власова А.В. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. Пульмонология. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217
442. ECFSPR Annual Report 2022, Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J et al, 2024; Schlüter DK, et al. Thorax 2022;77:136–142. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-216849
443. Terlizzi, V., Castellani, C., Taccetti, G. et al. Dornase alfa in Cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. Ital J Pediatr 48, 141 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01331-5>
444. Flume PA, Clancy JP, Retsch-Bogart GZ, Tullis DE, Bresnik M, Derchak PA, Lewis SA, Ramsey BW. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic pseudomonal infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2016 Nov;15(6):809-815. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.001. Epub 2016 May 24. PMID: 27233377
445. Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Kicinski M, Nawrot TS, Lorent N, Van Bleyenbergh P, De Boeck K, Dupont LJ. Continuous alternating inhaled antibiotic therapy in CF: A single center retrospective analysis. J Cyst Fibros. 2016 Nov;15(6):802-808. doi: 10.1016/j.jcf.2016.09.002. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27720321
446. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 4, 15 August 2020, Pages e1–e36, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa>
447. Опыт персонализированного подхода к лечению микобактериоза легких у пациентов с муковисцидозом / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Е. И. Кондратьева, Е. Д. Николаева // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, № 3. — С. 141-146. DOI 10.20953/1817-7646-2022-3-141-146
448. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: Состояние проблемы / Практическая пульмонология. 2016. № 3. С. 37-43
449. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров Туберкулёз и болезни лёгких (Tuberculosis and lung diseases) том 94. - 2016. - № 9 С. 30-38
450. L. Máiz, R. Girón, C. Oliveira, M. Vendrell, R. Nieto, M. A. Martínez-García Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study /BMC Infect Dis. 2016; 16(1): 437. doi: 10.1186/s12879-016-1774-x

451. Timothy J Ford, Robyn A Silcock, Steven M Holland Overview of nontuberculous mycobacterial disease in children J Paediatr Child Health. 2021 Jan;57(1):15-18. doi: 10.1111/jpc.15257. Epub 2021 Jan 6. Carro, M.L. Herranz E.B., R.N.Royo Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias / Med. Clin. (Barc). – 2018. – Vol. 150(5). – P. 191 – 197
452. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / Вестник ЦНИИТ. – 2018. – №2. – С. 5-20. DOI: 10.7868/S2587667818020012
453. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е. Микобактериозы органов дыхания в мегаполисе: лечение и его эффективность, наблюдение больных / Вестник ЦНИИТ. – 2021. – №1. – С. 38-49. DOI: 10.7868/S2587667821010052. Dominic A. Hughes, Idan Bokobza, Siobhán B. Carr Eradication success for non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / Eur Resp J 2021 57: 2003636; DOI: 10.1183/13993003.03636-2020
454. Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Андреевская С.Н. [и др.] Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при кистозном фиброзе (муковисцидозе) / Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8(163). – С. 65-68. – DOI 10.25694/URMJ.2018.05.54
455. Mimi Lu, Vishal Saddi, Philip N. Britton, Hiran Selvadurai, Paul D. Robinson, Chetan Pandit, Ben J. Marais, Dominic A. Fitzgerald Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / Paediatric Respiratory Reviews Vol. 29, February 2019, P. 42-52
456. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2024
457. Welte T, Dinkel J, Maurer F, Richter E, Rohde G, Schwarz C, Taube C, Diel R. Versorgung von Patienten/innen mit einer durch nichttuberkulöse Mykobakterien verursachten Lungenerkrankung in Deutschland – ein transsektorales patientenorientiertes Versorgungskonzept [Patients with lung disease caused by non-tuberculous mycobacteria in Germany: a trans-sectoral patient-oriented care concept]. Pneumologie. 2022 Aug;76(8):534-546. German. doi: 10.1055/a-1855-0858. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35878604; PMCID: PMC9365527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365527>
458. Griffith, D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D.E.Griffith, T.Aksamit, B.A. Brown-Elliott, A.Catanzaro, C.Daley, F.Gordin, S.M. Holland, R.Horsburgh, G.Huitt, M.F.Iademarco, M.Iseman, K.Olivier, S.Ruoss, C.Fordham von Reyn, R.J.Jr.Wallace, K.Winthrop // J. Resp. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175 (4). – P. 367–416
459. Ryan PJ, Stableforth DE, Reynolds J, Muhdi KM. Treatment of pulmonary aspergilloma in cystic fibrosis by percutaneous instillation of amphotericin B via indwelling catheter. Thorax. 1995 Jul;50(7):809-10. doi: 10.1136/thx.50.7.809. PMID: 7570423; PMCID: PMC474661
460. Lang M, Lang AL, Chauhan N, Gill A. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. Respir Med. 2020 Apr;164:105903. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105903. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32217289
461. K.S. Lee, H.T. Kim, Y.H. Kim, K.O. Choe, Treatment of hemoptysis in patients with cavitary aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B, Am. J. Roentgenol. 161 (4) (1993) 727–731
462. J. Giron, C. Poey, P. Fajadet, et al., CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases, Eur. J. Radiol. 28 (3)n(1998) 235–242

463. J.N. Kravitz, M.W. Berry, S.I. Schabel, M.A. Judson, A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma, *Chest* 143 (5) (2013) 1414–1421
464. Yamada H, Kohno S, Koga H, Maesaki S, Kaku M. Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals. Relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest*. 1993 May;103(5):1421-5. doi: 10.1378/chest.103.5.1421. PMID: 8486021
465. Omecene NE, Wilcox N, Cox AL, Ham P, Ong R, Barber AT, Zimmerman KM. A review of proton pump inhibitor use in cystic fibrosis and considerations for deprescribing. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Dec;59(12):3148-3158. doi: 10.1002/ppul.27229. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39193889
466. Zazzeron L, Alicandro G, Daccò V, Lanfranchi C, Bulfamante A, Sciarabba CS, Corti F, Colombo C. Effects of prolonged proton pump inhibitor treatment on nutritional status and respiratory infection risk in cystic fibrosis: A matched cohort study. *Dig Liver Dis*. 2023 Mar;55(3):360-365. doi: 10.1016/j.dld.2022.09.005. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36253246
467. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA, Ooi CY, Alghisi F, Kashirskaya N, Kondratyeva E, Corti F, Padoan R, Asherova I, Evans H, de Monestrol I, Strandvik B, Lindblad A; CF UDCA study group. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar;21(2):220-226. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.014. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33814323
468. Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic Fibrosis following liver transplantation: A systematic review Ilaria Testa Giuseppe Indolfi Rossa Brugha Henkjan J Verkade Vito Terlizzi DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.006>
469. Renske van der Meer Erik B Wilms Margot N Eggermont Matthijs van Luin Richard C J M van Rossen Harry G M Heijerman Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver or kidney transplanted people with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug-drug interaction study *Cystic fibrosis Journal* January 29, 2024 S1569-1993(24)00007-9/abstract DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.01.008>
470. Kapnadak SG, Ramos KJ. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use after solid organ transplant. *Curr Opin Pulm Med*. 2024 Nov 1;30(6):660-666. doi: 10.1097/MCP.0000000000001110. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39082904; PMCID: PMC11611685
471. Ramos KJ, Guimbellot JS, Valapour M, Bartlett LE, Wai TH, Goss CH, Pilewski JM, Faro A, Diamond JM; CFLTC Study Group. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep;21(5):745-752. doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.009. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35474016; PMCID: PMC9509406
472. Terlizzi V., Centrone C., Ferrari B., Castellani C., Gunawardena T.N.A., Taccetti G., Laselva O. Modulator Therapy in Cystic Fibrosis Patients with Cis Variants in F508del Complex Allele: A Short-Term Observational Case Series. *J. Pers. Med*. 2022;12:1421. doi: 10.3390/jpm12091421
473. Lord L. et al. Depression and anxiety prevalence in people with cystic fibrosis and their caregivers: a systematic review and meta-analysis //Social psychiatry and psychiatric epidemiology. – 2023. – T. 58. – №. 2. – C. 287-298.
474. Dominguez-Muñoz JE, Vujasinovic M, de la Iglesia D, Cahen D, Capurso G, Gubergrits N, Hegyi P, Hungin P, Ockenga J, Paiella S, Perkhofer L, Rebours V, Rosendahl J, Salvia R, Scheers I, Szentesi A, Bonovas S, Piovani D, Löhr JM; European PEI Multidisciplinary Group. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European*

Gastroenterol J. 2025 Feb;13(1):125-172. doi: 10.1002/ueg2.12674. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39639485; PMCID: PMC11866322

475. Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, Cutting GR, Cebotaru L, West NE, Jennings MT, Dezube R, Whitcomb DC, Lechtzin N, Merlo CA, Singh VK. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. *Pancreatol.* 2019 Dec;19(8):1023-1026. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.014. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31611131
476. Terlizzi V, Amato F, Castellani C, Ferrari B, Galletta LJV, Castaldo G, Taccetti G. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Apr;9(4):e1656. doi: 10.1002/mgg3.1656. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33713579; PMCID: PMC8123755
477. Ramsey ML, Gokun Y, Sobotka LA, Wellner MR, Porter K, Kirkby SE, Li SS, Papachristou GI, Krishna SG, Stanich PP, Hart PA, Conwell DL, Lara LF. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Use Is Associated With Reduced Pancreatitis Hospitalizations in Patients With Cystic Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2021 Dec 1;116(12):2446-2454. doi: 10.14309/ajg.0000000000001527. PMID: 34665155; PMCID: PMC8900539.
478. Johns, J.D., Rowe, S.M. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. *BMC Gastroenterol* 19, 123 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1044-7>
479. Petrocheilou A, Kaditis AG, Loukou I. Pancreatitis in A Patient with Cystic Fibrosis Taking Ivacaftor. *Children (Basel).* 2020 Jan 12;7(1):6. doi: 10.3390/children7010006. PMID: 31940891; PMCID: PMC7022767
480. Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, Siracusa CM, Goralski JL, Hadjiliadis D, Srinivasan S, Stokes DC. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar;66(3):451-454. doi: 10.1097/MPG.0000000000001788. PMID: 29045347.
481. Kuek SL, Massie RJH. Non-pulmonary CFTR-related symptom improvement with ivacaftor in p.Phe508del/p.Arg117His (7T) cystic fibrosis. *Respirol Case Rep.* 2022 Dec 21;11(1):e01079. doi: 10.1002/rcr2.1079. PMID: 36569635; PMCID: PMC9772395
482. [5]Munce D, Lim M, Akong K. Persistent recovery of pancreatic function in patients with cystic fibrosis after ivacaftor. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Dec;55(12):3381-3383. doi: 10.1002/ppul.25065. Epub 2020 Oct 22. PMID: 32910556
483. Fuchs T, Appelt D, Niedermayr K, Ellemunter H. REAL-world clinical effectiveness of ivacaftor therapy in the first 24 months in two infants with cystic fibrosis and different gating mutations-A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Feb 10;10(2):e05364. doi: 10.1002/ccr3.5364. PMID: 35154718; PMCID: PMC8829656
484. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC; ARRIVAL study group. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):545-553. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30202-9. Epub 2018 Jun 7. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):e35. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019 Apr;7(4):e15. PMID: 29886024; PMCID: PMC6626762.

485. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M; KIWI Study Group. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):107-15. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7. Epub 2016 Jan 21. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2016 Dec;4(12):e57. PMID: 26803277; PMCID: PMC6734927
486. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Chilvers M, Higgins M, Tian S, Cooke J, Davies JC; KLIMB study group. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):838-843. doi: 10.1016/j.jcf.2019.03.009. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31053538; PMCID: PMC6821553
487. Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JI. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. *J Pediatr*. 2018 Oct;201:229-237.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.018. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30029855
488. Smith H, Rayment JH. Sustained recovery of exocrine pancreatic function in a teenager with cystic fibrosis treated with ivacaftor. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2493-2494. doi: 10.1002/ppul.24952. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678518.
489. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Sep;35:99-102. doi: 10.1016/j.prrv.2020.04.003. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32386958
490. Munce D, Lim M, Akong K. Persistent recovery of pancreatic function in patients with cystic fibrosis after ivacaftor. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3381-3383. doi: 10.1002/ppul.25065. Epub 2020 Oct 22. PMID: 32910556
491. Kam CW, Patel T, McBennett K, Sankararaman S, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lipid and fat-soluble vitamin levels and association with body mass index. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(3):734-742. doi:10.1002/ppul.26823
492. Wisniewski BL, Aylward SC, Jordan CO, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e217-e220. doi:10.1016/j.jcf.2022.01.010
493. Sepúlveda C., Marlin A., Yoshida T., Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. // *J Pain Symptom Manage*. 2002; V.24 P. 91–96. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00440-2.].
494. Pastrana T., Jünger S., Ostgathe C., Elsner F, Radbruch L. A matter of definition – key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. // *Palliat Med* 2008 V. 22 P. 222–232. doi: 10.1177/0269216308089803.
495. Fraser L.K., Miller M., Hain R., Norman P., Aldridge J., McKinney P.A., Parslow R.C. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England // *Pediatrics*. – 2012, v 129, №4. – P. e923-e929. Supplemental Table 1. doi: 10.1542/peds.2011-2846
496. Полевиченко Е.В. Паллиативная медицинская помощь детям с муковисцидозом. Глава 14. Муковисцидоз. Ред. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021, 680 с.

497. Орлова Н. Л., Куприянова А. И., Смирнова Л. В., Мозжухина Л. И., Каширская Н. Ю. Региональный опыт оказания паллиативной медицинской помощи детям с муковисцидозом. Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2024; 2(23): 31-40. УДК 616-08-039.75:616-053.2
498. Dellon EP, Allada G, Allgood SJ, Georgiopoulos AM, Goggin JL, Hadjiliadis D, Lowman JD, Madge S, Middour-Oxler B, Muirhead C, Noel M, Wilson P, Se H, Faro A, Kavalieratos D; Committee on Pain in CF. Addressing pain in people living with cystic fibrosis: Cystic fibrosis foundation evidence-informed guidelines. J Cyst Fibros. 2024 Dec 6:S1569-1993(24)01847-2. doi: 10.1016/j.jcf.2024.11.012
499. Deng S, Cong B, Edgoose M, De Wit F, Nair H, Li Y. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in children under 5 years: An updated systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2024 Sep;146:107125. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107125. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38945430
500. Кондратьева Е.И., Фатхуллина И.Р., Ижевская В.Л., Глотов А.С., Черных В.Б., Полетаева О.О., Шерман В.Д., Шадрин В.В., Киян Т.А. Препредиктивная диагностика муковисцидоза: результаты анкетирования врачей и родителей пациентов. Медицинская генетика. 2024;23(7):33-41. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.07.33-41>
501. Adam Rothman , Charles Peng , Maria Berdella , Patricia Walker Direct Bronchoscopic Instillation of Dornase Alfa for Treatment of Cystic Fibrosis-Related Atelectasis American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;193:A3610
502. Жекайте Е.К., Мельяновская Ю.Л., Балинова Н.В., Лошкова Е.В., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений. Пульмонология. 2025; 35 (2): 177–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188
503. Weitzel J, Welsner M, Taube C, Ballmann M, Sutharsan S. Case Series: Hyperbilirubinemia under elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the presence of Gilbert's syndrome. BMC Pulm Med. 2024 Jul 1;24(1):307. doi: 10.1186/s12890-024-03114-6. PMID: 38956524; PMCID: PMC11218103.].
504. Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И. Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов.
505. Roth, K.; Novak, K.J. Retrospective review of proton pump inhibitor use in cystic fibrosis patients initiating lumacaftor-ivacaftor (Orkambi) treatment. In Proceedings of the 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Indianapolis, IN, USA, 2–4 November 2017; p. 624
506. O'Grady KF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. Respiriology. 2019 Feb;24(2):107-114. doi: 10.1111/resp.13446. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30477047
507. Moore JE, Rendall JC, Millar BC. Does Bordetella pertussis vaccine offer any cross-protection against Bordetella bronchiseptica? Implications for pet owners with cystic fibrosis. J Clin Pharm Ther. 2021 Oct;46(5):1194-1198. doi: 10.1111/jcpt.13350. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470435
508. Sellers Z.M., Assis D.N., Paranjape S.M., et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations // Hepatology. – 2024. – Vol. 79, №3. – P. 1220–1238

509. Freeman A.J., Sellers Z.M., Mazariegos G., et al. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis–Associated Liver Disease // *Liver Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, №4. – P. 640–657
510. Aburahma K., Salman J., Engel B., et al. Liver-first strategy for a combined lung and liver transplant in patients with cystic fibrosis // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 60, №4. – P. 822–830
511. Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, Kelly A, Saiman L, Mallory G, Ling SC, Narkewicz MR, Leung DH. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019 Apr;25(4):640-657. doi: 10.1002/lt.25421. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30697907
512. Huang W, Smith AT, Korotun M, Iacono A, Wang J. Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis. *Life (Basel)*. 2023 Jul 21;13(7):1600. doi: 10.3390/life13071600. PMID: 37511977; PMCID: PMC10381966
513. Stanford Children’s Hospital. Guide to Amoxicillin-Clavulanate (Augmentin®) Dosing. Stanford Children’s Antimicrobial Stewardship Program. URL: <https://www.stanfordchildrens.org/content/dam/sch/content-public/pdf/antimicrobial-stewardship-program/augmentin-dosing-guide.pdf>
514. Royal Brompton Hospital & Harefield NHS Trust. Oral Antibiotics – Treatment Doses (Cystic Fibrosis Guidelines). URL: <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/Oral%20antibiotics%20E2%80%93%20treatment%20doses.pdf>
515. De Wachter E, Davies JC, Simmonds NJ, Castellani C, de Winter-de Groot KM, Munck A, Proesmans M, Southern KW, Barben J. Letter to the editor: Risk of false newborn screening after intra-uterine exposure to ETI. *J Cyst Fibros*. 2024 Jan;23(1):176-177. doi: 10.1016/j.jcf.2023.07.003. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37495469
516. P. Reix, C, Audousset, E. Girodon, I. Sermet Gaudelus, S, Gautier Preliminary proposals for the follow-up of infants born to mothers with cystic fibrosis treated with CFTR modulators during the first two years of life *Archives de Pédiatrie* V 32(5), Jul 2025 :344-350
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2025.03.005>
517. Miller MJ, Foroozan R. Papilledema and hypervitaminosis A after elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol*. 2022 Feb;57(1):e6-e10. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2021.04.018>
518. Nuytten A. et al. Pulmonary hemorrhage in a neonate born to a woman with cystic fibrosis treated with targeted cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor during pregnancy // *Thérapie*. – 2022. – T. 77. – №. 6. – C. 743-745
519. Lowry S., Mogayzel P. J., Oshima K., Karnsakul W., Drug-induced liver injury from elxacaftor/ivacaftor/tezacaftor, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 21, Issue 2, 2022, Pages e99-e101, ISSN 1569-1993, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.001>
520. Bergeron S., Audousset C., Gautier S. P056 Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and breastfeeding: 3 cases of liver enzymes abnormalities in breastfeed children // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2024. – T. 23. – C. S83-S84.].

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Состав рабочей группы:

Авдеев С. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор НМИЦ по профилю «пульмонология», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, г. Москва

Аветисян Л. Р. — д.м.н., заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии

Амелина Е.Л. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. Член координационного совета экспертов по регистру и диагностике Европейского общества муковисцидоза (ECFS).

Баранов А. А. - академик РАН, профессор, д.м.н., почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Баранова И.А. - д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ Минздрава России им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Басова А.Я. — к.м.н., заместитель директора по науке ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)

Белевский А.С. - д.м.н., проф., Президент МОО «Российское Респираторное Общество» главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Безменов П.В. — к.м.н., Главный внештатный детский специалист психиатр ДЗМ, Директор ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г. Е. Сухаревой ДЗМ»

Благовидов Д.А. – к.м.н., врач педиатр, аллерголог/иммунолог, младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова; ассистент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Богомолова Т. С. – к.б.н., заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Борзова Ю. В. – к.м.н., заведующая микологической клиникой, доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

Бухарова Т.Б. - к.б.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; директор Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Васильева Н. В. – д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Зав. кафедрой медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Васина Е.В. - инструктор-методист ЛФК отделения реабилитации ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»

Вишнева Е.А. - д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)

Воронин С.В., к.м.н., главный врач ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе

Воронкова А.Ю. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, врач отделения муковисцидоза, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области

Гембицкая Т.Е. - д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России.

Гольдштейн Д.В. - д.б.н., профессор, заведующий Лабораторией генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

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

Ефремова А.С. - к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Жекайте Е.К. — к.м.н., ведущий научный сотрудник НКО муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»

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

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

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

Каширская Н.Ю. - д.м.н, проф., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико- генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», профессор кафедры педиатрии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; член Координационных советов экспертов Европейского общества по муковисцидозу (ECFS) по неонатальному скринингу, стандартам терапии, а также международной группы CF Global; Президент Общероссийской Общественной Организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»

Ковалев В.Н. - заведующий отделением муковисцидозом ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»

Козлов Р.С. - член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, Президент МАКМАХ

Кондратенко О.В., д.м.н, доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике Научно-образовательного профессионального

центра Генетических и лабораторных технологий, врач медицинский микробиолог КДЛ Клиник, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России **Кондратьева Е.И.** - д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, заместитель директора по научной работе и руководитель центра муковисцидоза «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», эксперт комитета по диагностике, неонатальному скринингу и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Костинов М.П. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

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

Красовский С.А. - и. о. зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза и доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», к.м.н., врач-пульмонолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С.Юдина» ДЗМ.

Крылова Н.А. - научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Куцев С.И. - академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России, г. Москва

Ларионова Е.Е. – к.б.н., с.н.с. отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Лошкова Е.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет", ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова»

Лямин А.В., д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра Генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, врач медицинский микробиолог КДЛ Клиник, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

Максимычева Т.Ю. – старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Мартынихин И.А. – к.м.н., врач-психиатр, психотерапевт, главный врач медико-психологического центра «Решение», доцент кафедры психиатрии и наркологии 1СПбГМУ им. академика И.П.Павлова

Мельяновская Ю.Л. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Мержоева З.М., врач-пульмонолог, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующая отделением пульмонологии УКБ 4.

Монахов А.Р. – к.м.н., заведующий хирургическим отделением №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова»

Намазова-Баранова Л.С. - академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Овсянкина Е.С. – д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Заслуженный врач РФ

Одинаева Н.Д. - профессор, д.м.н., директор ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», главный педиатр Московской области

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

Панова Л.В. – д.м.н., в.н.с. детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Пашкевич А.А. – врач-пульмонолог, педиатр. СПб ГБУЗ "Детская городская больница Святой Ольги"

Пашков И. В. – к.м.н., зав 3 хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова»
Полевиченко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России

Поликарпова С.В. – к.м.н., заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «ГКБ№15 им.О.М.Филатова ДЗМ»

Поляков А.В. - чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, главный научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, советник.

Поляков Д.П. – к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА, России, доцент кафедры оториноларингологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (Пироговский Университет)

Поляков С.Д. – профессор, доктор медицинских наук, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, врач по спортивной медицине

Репина С.А. – к.м.н., врач-генетик, консультативное отделение ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

Свистушкин В.М. – профессор, д.м.н., директор клиники Клиники Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России, врач высшей категории

Смирнова Т.Г. – к.м.н. руководитель отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)

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

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

Синьков Э.В. – к.м.н., доцент кафедры Болезней уха, горла и носа, врач высшей категории. Кафедра Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Солдатов Д. Г., к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова (Пироговский Университет), ученый секретарь научно-практического журнала «Пульмонология».

Сперанская А. А. - д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

Ставицкая Н.В. - д.м.н., директор ФГБУ "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Минздрава России

Степаненко Т. А. - к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением №2, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Тарабрин Е.А.– заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, главный внештатный специалист - торакальный хирург Департамента здравоохранения города Москвы, главный торакальный хирург МЗ РФ ПО ЦФО, главный научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, доктор медицинских наук

Устинова Н.В. - д.м.н., врач-психиатр, организатор здравоохранения, заведующий отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В. Петровского», ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ». **Федосеенко М.В.**, к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

Фурман Е.Г. - член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. академика Е. А. Вагнера

Цирульникова О. М. – д.м.н., профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова

Черкашина И.В. д.м.н., ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», заведующая отделением медицинской реабилитации

Черменский А.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России

Чернуха М. Ю. - д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Черных В.Б. – д.м.н., г.н.с., заведующий лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова»

Шадрина В.В. - к.м.н., заведующий отделом наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Шерман В.Д. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза и доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, член рабочей группы экспертов по неонатальному скринингу Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Шумкова Г.Л. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

Щагина О.А. – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики, заведующая кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Щапов Н. Ф., к.м.н., ведущий врач-детский хирург детской службы торакоабдоминальной хирургии и экстренной хирургической помощи Ильинской больницы, врач-детский хирург Детской областной клинической больницы г.Тверь

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи-генетики
- Врачи аллергологи-иммунологи
- Врачи-гастроэнтерологи
- Врачи-эндокринологи
- Врачи-диетологи
- Врачи-оториноларингологи
- Врачи – сурдологи - оториноларингологи
- Врачи по лечебной физкультуре (или врачи по медицинской реабилитации, или врачи–физиотерапевты, или специалисты с высшим (немедицинским) образованием (инструкторы–методисты по лечебной физкультуре, или специалисты со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструкторы по лечебной физкультуре, медицинские сестры по массажу, медицинские сестры по физиотерапии)).
- Врачи функциональной диагностики
- Врачи –акушеры-гинекологи
- Врачи – урологи
- Врачи - детские урологи-андрологи
- Врачи – кардиологи
- Врачи – детские кардиологи
- Врачи по паллиативной медицинской помощи
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Таблица 37. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1. | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2. | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3. | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 38. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица 39. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|-----|--|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

| | |
|---|--|
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)) |
|---|--|

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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

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

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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

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

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21.04.2022 № 274н

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

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 208н, Минтруда России №243н от 14.04.2025 «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. .
4. Приказ Минздрава России № 398н от 9 июля 2025 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых пациенту при оказании паллиативной медицинской помощи для использования на дому».
5. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

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

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
4. ГОСТ Р 52600 -2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 05.12.2006 № 288);
5. Приказ МЗ РФ от 19 января 1995г. № 8 О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений.
6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"
9. МР 4.2.0114-16 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. МР МЗ РСФСР от 19.12.1991. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии
10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы

- клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
 13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года);
 14. Приказ Минздрава России от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
 15. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
 16. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата _____ по _____ торговому _____ наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
 17. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2024 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11.12.2023 №3551-р (в редакции от 23.01.2025)

Примеры диагнозов:

–Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз – E84.0) [генотип F508del/F508del], лёгочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Хроническая инфекция Ps.aeruginosa. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Отставание в физическом развитии. БЭН 2ст. с 2022г получает ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор

– Кистозный фиброз (муковисцидоз – E84.8) [генотип: 2143delT/ F508del], легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая инфекция *Staphylococcus aureus*, хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter ruhlandii* (первичный высев). Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлая степень. Дуоденит. Бульбит. Недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс. Антральный гастрит. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR - по данным фиброзластометрии печени). Нарушение толерантности к глюкозе.

Приложение А3.1. Классификация аспергиллеза

Выделяют пять стадий *Аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА)**:

- острая стадия,
- ремиссия,
- обострение,
- ГКС-зависимая
- фиброз.

*у пациентов с муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии выделить не удается [14,38].

- *Хронический аспергиллез легких (ХАЛ)*

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

- нодулярный аспергиллез,
- одиночная аспергиллома,
- хронический кавернозный аспергиллез,
- хронический фиброзирующий аспергиллез,
- подострый инвазивный аспергиллез/

** у пациентов с муковисцидозом ХАЛ протекает преимущественно как нодулярный аспергиллез, одиночная аспергиллома или хронический кавернозный аспергиллез [16,17].

- Аспергиллезный трахеобронхит

Приложение А3.2. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с муковисцидозом

Таблица 40

| Вид обследования | При первичном обращении | Плановый визит (каждые 3 мес.) | Каждые 6 месяцев | Ежегодно | Каждые 2 года | По показаниям |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| Жалобы, анамнез | + | + | | | | |
| Антропометрические исследования с оценкой по процентильным рядам и динамикой | + | + | | | | |
| Клинический осмотр | + | + | | | | |
| Спирометрия ¹ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) | + | + | | | | |
| Спирометрия с пробой с бронхолитиком ¹ (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) | + | | | | | + |
| Бодиплетизмография ¹ | + | | | + | | + |
| Пульсоксиметрия | + | + | | | | |
| Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) | + | + | | | | + |
| Биохимический анализ крови ¹ (анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня глюкозы в крови) | + | | + | | | + |
| Ориентировочное исследование гемостаза (коагулограмма) | + | +(по показаниям) | + | | | + |
| Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), суточное мониторирование гликемии ¹ (проведение глюкозотолерантного теста, исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования) | + | | | + | | + |
| Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой | + | + | | | | + |

| | | | | | | |
|--|---|--|---|--|---|--|
| медицинских услуг услуг см. комментарий в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика») | | | | | | |
| Копрология (копрологическое исследование) | + | | | + | | + |
| Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале ² | + | | | + (при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы) | | + |
| Электрокардиография (ЭКГ) | + | | | + | | + |
| Эхокардиография (ЭХО- КГ) | + | | | + | | |
| УЗИ органов брюшной полости, доплерография (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование печени, ультразвуковое исследование гепатобиллиарной зоны) | + | | | + | | |
| Эластометрия печени | + | | | | | + |
| Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких) | + | | | + | | + |
| КТ органов грудной полости (с 5 лет или по показаниям) | | | | | + | + |
| Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки | | | | | | + |
| КТ ОНП (с 5 лет) (компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани) ¹ | + | | | + | | + (через 1 год после начала таргетной терапии) |
| Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух ¹ | | | | | | + |
| Остеоденситометрия ¹ (рентгеноденситометрия) | | | ± | ± | ± | + |
| Абдоминальная рентгенография (Обзорная рентгенография органов брюшной полости) | | | | | | + |
| Оценка дефицита витамин А (определение концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови ⁴) | | | | | | + (2 раза в год на фоне таргетной терапии) |
| Оценка дефицита витамин D – (исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови) | | | | + | | |
| Оценка дефицита витамин Е: (определение уровней α-токоферола ³ и холестерина в | | | | | | + |

| | | | | | | |
|---|--|---|----------------|--|--|---|
| сыворотке крови, а также их соотношения) | | | | | | |
| Оценка дефицита витамина К: (определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме) | | | | | | + (обязательно-перед оперативным вмешательством, при кровотечениях) |
| Оценка дефицита витамина К (определение уровня витамина К в сыворотке крови ³) | | | | | | + |
| Витамин В12 (определение уровня витамина В12(цианокобаламин) в крови) | | | | | | + (всем пациентам с МВ с синдромом короткой кишки) |
| Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога | | | + ⁴ | | | |
| Эндоскопия носоглотки (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) | | | | | | + |
| Тональная пороговая аудиометрия (регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест) ¹ | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога | | + | | | | |
| Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога | | | | | | + |
| Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов | | + | | | | |
| Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога | | | + | | | |
| Фиброэзофагогастродуоденоскопия (эзофагогастродуоденоскопия) | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-трансплантолога | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога (кардиолога детского) | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-уролога (уролога-андролога детского) | | | | | | + |
| Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога | | | | | | + |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|--|
| Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению | | + | | | | |
| Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год | | | | + | | |
| Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в национальный регистр | | | | + | | |

Примечания:

¹ В отдельных возрастных группах с учетом возраста [2]

² Для пациентов с нормальным уровнем эластазы, т.е. сохранной функцией поджелудочной железы (МКБ 10 – E.84.0).

³ Отсутствует в утвержденной Номенклатуре медицинских услуг (Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н).

⁴ При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

Приложение А3.3. Рентгеноденситометрия у пациентов с МВ

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (Рентгеноденситометрия) (DXA) является «золотым стандартом» количественного определения костной массы (минеральной плотности кости или МПК).

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T-и Z-критериев.

T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [127,396].

У детей, подростков, взрослых (мужчин младше 50 лет и женщин в пременопаузе) для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста). T-критерий никогда не используется (А).

В случае, когда содержание костных минералов или МПК по Z-критерию соответствует уровню $\leq -2 SD$, следует применять термин «низкое содержание минерала в кости или низкая МПК для данного хронологического возраста» [50,127,396].

Приложение А3.4. Данные о природной резистентности ведущих микроорганизмов при МВ

[67]

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

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

P.aeruginosa природно устойчива к ампициллину, амоксициллин/клавулановой кислоте, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, эртапенему**, хлорамфениколу**, канамицину**, неомицину, триметоприму, тетрациклину, тигециклину**.

Achromobacter xylosoxydans природно устойчив к ампициллину**, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, эртапенему**.

V.серасiа complex природно устойчива к ампициллину**, амоксициллин/клавулановой кислоте**, ампициллин/сульбактаму**, тикарциллину, пиперациллину, тикарциллин/клавулановой кислоте, пиперациллин/тазобактаму, цефазолину**, цефалексину**, цефалотину, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, азтреонаму, эртапенему**, ципрофлоксацину**, хлорамфениколу**, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину**, полимиксину В/колистину.

Stenotrophomonas maltophilia природно устойчива к ампициллину**, амоксициллин/клавулановой кислоте**, ампициллин/сульбактаму**, тикарциллину, пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму, цефазолину**, цефалексину**, цефалотин, цефадроксилу, цефотаксиму**, цефтриаксону**, азтреонаму, эртапенему**, имипенему, меропенему**, аминогликозидам, триметоприму, фосфомицину**, тетрациклину. Но может быть чувствительна к триметоприм/сульфаметоксазолу**.

Haemophilus influenzae природно устойчива к гликопептидам, линкозамидам, даптомицину**, линезолиду**, фузидовой кислоте, стрептограминам.

Приложение А3.5. Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор

Таблица 41

| | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------|----------------------------|---------------|---------------|
| <i>3141del9</i> | <i>E822K</i> | <i>G1069R</i> | <i>L967S</i> | <i>R117L</i> | <i>S912L</i> |
| <i>546insCTA</i> | <i>F191V</i> | <i>G1244E</i> | <i>L997F</i> | <i>R117P</i> | <i>S945L</i> |
| <i>A46D</i> | <i>F311del</i> | <i>G1249R</i> | <i>L1077P</i> | <i>R170H</i> | <i>S977F</i> |
| <i>A120T</i> | <i>F311L</i> | <i>G1349D</i> | <i>L1324P</i> | <i>R258G</i> | <i>S1159F</i> |
| <i>A234D</i> | <i>F508C</i> | <i>H139R</i> | <i>L1335P</i> | <i>R334L</i> | <i>S1159P</i> |
| <i>A349V</i> | <i>F508C;S1251N</i> † | <i>H199Y</i> | <i>L1480P</i> | <i>R334Q</i> | <i>S1251N</i> |
| <i>A455E</i> | <i>F508del</i> | <i>H939R</i> | <i>M152V</i> | <i>R347H</i> | <i>S1255P</i> |
| <i>A554E</i> | <i>F575Y</i> | <i>H1054D</i> | <i>M265R</i> | <i>R347L</i> | <i>T338I</i> |
| <i>A1006E</i> | <i>F1016S</i> | <i>H1085P</i> | <i>M952I</i> | <i>R347P</i> | <i>T1036N</i> |
| <i>A1067T</i> | <i>F1052V</i> | <i>H1085R</i> | <i>M952T</i> | <i>R352Q</i> | <i>T1053I</i> |
| <i>D110E</i> | <i>F1074L</i> | <i>H1375P</i> | <i>M1101K</i> | <i>R352W</i> | <i>V201M</i> |
| <i>D110H</i> | <i>F1099L</i> | <i>I148T</i> | <i>P5L</i> | <i>R553Q</i> | <i>V232D</i> |
| <i>D192G</i> | <i>G27R</i> | <i>I175V</i> | <i>P67L</i> | <i>R668C</i> | <i>V456A</i> |
| <i>D443Y</i> | <i>G85E</i> | <i>I336K</i> | <i>P205S</i> | <i>R751L</i> | <i>V456F</i> |
| <i>D443Y;G576A;R668C</i> † | <i>G126D</i> | <i>I502T</i> | <i>P574H</i> | <i>R792G</i> | <i>V562I</i> |
| <i>D579G</i> | <i>G178E</i> | <i>I601F</i> | <i>Q98R</i> | <i>R933G</i> | <i>V754M</i> |
| <i>D614G</i> | <i>G178R</i> | <i>I618T</i> | <i>Q237E</i> | <i>R1066H</i> | <i>V1153E</i> |
| <i>D836Y</i> | <i>G194R</i> | <i>I807M</i> | <i>Q237H</i> | <i>R1070Q</i> | <i>V1240G</i> |
| <i>D924N</i> | <i>G194V</i> | <i>I980K</i> | <i>Q359R</i> | <i>R1070W</i> | <i>V1293G</i> |
| <i>D979V</i> | <i>G314E</i> | <i>I1027T</i> | <i>Q1291R</i> | <i>R1162L</i> | <i>W361R</i> |
| <i>D1152H</i> | <i>G463V</i> | <i>I1139V</i> | <i>R31L</i> | <i>R1283M</i> | <i>W1098C</i> |
| <i>D1270N</i> | <i>G480C</i> | <i>I1269N</i> | <i>R74Q</i> | <i>R1283S</i> | <i>W1282R</i> |
| <i>E56K</i> | <i>G551D</i> | <i>I1366N</i> | <i>R74W</i> | <i>S13F</i> | <i>Y109N</i> |
| <i>E60K</i> | <i>G551S</i> | <i>K1060T</i> | <i>R74W;D1270N</i> † | <i>S341P</i> | <i>Y161D</i> |
| <i>E92K</i> | <i>G576A</i> | <i>L15P</i> | <i>R74W;V201M</i> † | <i>S364P</i> | <i>Y161S</i> |
| <i>E116K</i> | <i>G576A;R668C</i> † | <i>L165S</i> | <i>R74W;V201M;D1270N</i> † | <i>S492F</i> | <i>Y563N</i> |

| | | | | | |
|---|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| <i>E193K</i> | <i>G622D</i> | <i>L206W</i> | <i>R75Q</i> | <i>S549N</i> | <i>Y1014C</i> |
| <i>E403D</i> | <i>G628R</i> | <i>L320V</i> | <i>R117C</i> | <i>S549R</i> | <i>Y1032C</i> |
| <i>E474K</i> | <i>G970D</i> | <i>L346P</i> | <i>R117G</i> | <i>S589N</i> | |
| <i>E588V</i> | <i>G1061R</i> | <i>L453S</i> | <i>R117H</i> | <i>S737F</i> | |
| <p>* F508del является чувствительной мутацией CFTR на основании клинических данных, а также данных, полученных в условиях in vitro</p> <p>† Сложные/комбинированные мутации, когда один аллель гена CFTR имеет несколько мутаций; они могут присутствовать независимо от мутаций в другом аллеле.</p> | | | | | |

Приложение А3.6. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии и при смене препарата в рамках единого МНН

Таблица 42

| Этап оказания медицинской помощи | На амбулаторном этапе | На госпитальном этапе | ТМК федеральные центры* |
|--|---|---|---|
| Условия оказания медицинской помощи на разных этапах | Участковый врач-терапевт или врач-педиатр или врач общей практики (семейный врач), пульмонолог | При неэффективности терапии на амбулаторном этапе | При некупирующемся НР на госпитальном этапе |
| НР | | | |
| Лихорадка | Жаропонижающая терапия | Госпитализация в специализированную медицинскую организацию по месту жительства – обследование для выявления возможных причин лихорадки При продолжающейся НР – временная отмена препарата | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Увеличение количества мокроты/усиление кашля | 1. Усилить кинезитерапию 2. Бронхолитическая терапия 3. Снижение кратности применения гипертонического раствора натрия хлорида** вплоть до временной отмены | Госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, консультации кинезитерапевта При продолжающейся НР – временная отмена | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |

| | | | |
|------------------------------|---|---|---|
| Одышка/боль в грудной клетке | 1. Бронхолитическая терапия 2. Жаропонижающая терапия | Госпитализация для исключения пневмоторакса, других причин одышки - лучевые методы диагностики При продолжающемся НР – временная отмена | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Бронхиальная обструкция | Согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» | Госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния При продолжающейся НР – временная отмена | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Сыпь кореподобная обильная | Антигистаминные препараты системного действия | При тяжелой обильной нарастающей сливной зудящей некупирующейся сыпи – госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния При продолжающемся НР – временная отмена препарата | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Боли в животе | 1. Спазмолитическая терапия 2. При сохраняющихся болях – вызов скорой медицинской помощи | Госпитализация для исключения возможных причин болей в животе (панкреатит, желчнокаменная болезнь, СДИО, аппендицит), прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга При продолжающейся НР при исключении других причин болей в животе – временная отмена | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Диарея стойкая | 1. Диоктаэдрический смектит** или другие сорбенты 2. Назначение или | Госпитализация для исключения возможных причин диареи | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | увеличение дозы эзомепразола** 3. При сохраняющейся диарее – вызов скорой медицинской помощи | При продолжающейся НР – временная отмена | центре |
| Запор (более 3 дней) | 1. Лактулоза** 2. Снижение дозы панкреатина** 3. Контроль определения активности панкреатической эластазы-1 в кале | Госпитализация для исключения возможных причин задержки стула, прием (осмотр) консультация врача-хирурга/врача-детского хирурга, исключить СДИО с кишечной непроходимостью | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |
| Повышение АЛТ, АСТ более 5 верхних границ нормы (ВГН) | Временная отмена препарата (14 дней) | При значительном повышении АЛТ, АСТ, общего билирубина ухудшении общего состояния и самочувствия - госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, инфузионной терапии, исключения других возможных причин повышения трансаминаз | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре или госпитализация после ТМК в федеральный центр |
| Повышение общего билирубина более 3 ВГН | Временная отмена препарата (14 дней) с контролем через 7 и 14 дней после отмены, исключение возможных причин повышения общего билирубина | При значительном повышении общего билирубина, появлении желтухи, зуда, ухудшении общего состояния и самочувствия - госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, инфузионной терапии, исключения других возможных причин повышения | По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре |

| | | | |
|--|--|------------|--|
| | | билирубина | |
|--|--|------------|--|

*ТМК в федеральных центрах Телемедицинская система дистанционных консультаций
федерального и регионального уровней tmk.minzdrav.gov.ru

Приложение А3.7. Патогенные варианты в генотипе пациента, не внесенные в инструкцию к препаратам, но имеются данные по результатам исследования эффективности на кишечных органоидах или в клинических наблюдениях и исследованиях.

Таблица 43

| Патогенный вариант | Препарат | Возраст | Примечания |
|--|--|---------|--------------------------------------|
| E92K ¹ c.274G>A p.Glu92Lys | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| L138ins ² c.411_412insCTA p.Leu138dup | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| [E217G, G509D] ³ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| c.1584+18672A>G (c.1585-9412A>G) ⁴ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| R334W [#] c.1000C>T p.(Arg334Trp) ⁵ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| 2789+5G>A ⁶ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| T1036N | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| 3849+10kbC>T | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| V392G | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| [R153I;E217G] ⁷ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| 3272-16T>A ⁸ | ивакафтор+лумакафтор** | С 2 лет | |
| | | | |
| | | | |
| [E217G, G509D] ⁹ | ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | С 2 лет | |
| 3272-16T>A ⁸ c.3140 -16T>A No protein name | ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | С 2 лет | Кроме генотипов: 3272-16T>A\ 1 класс |
| G1047S c.3139G>A p.(Gly1047Ser) | ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | С 2 лет | |
| G461E ¹⁰ c.1382G>A p.(Gly461Glu) | ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | С 2 лет | |
| R334W [#] c.1000C>T p.(Arg334Trp) ¹¹ | ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор | С 2 лет | |

¹ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Efremova, A.; Skoblov, M.; Bukharova, T.; Sherman, V.; Voronkova, A.; Zhekaite, E.; Krasovskiy, S.; Amelina, E.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Starinova, M.; Krasnova, M.; Vasilyev, A.; Makhnach, O.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Gokdemir, Y.; Karadag, B.;

Goldshtein, D. Clinical and Functional Characteristics of the E92K *CFTR* Gene Variant in the Russian and Turkish Population of People with Cystic Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6351. <https://doi.org/10.3390/ijms24076351>

² Мельяновская Ю. Л., Красовский С. А., Ефремова А. С., Булатенко Н. В., Макарова М. А. Течение заболевания с оценкой функции хлорного канала и подбор таргетной терапии in vitro у взрослого пациента с муковисцидозом с генотипом 2184insA/L138ins. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):170-174. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15041>

³ Kondratyeva E, Melyanovskaya Y, Efremova A, Krasnova M, Mokrousova D, Bulatenko N, Petrova N, Polyakov A, Adyan T, Kovalskaia V, Bukharova T, Marakhonov A, Zinchenko R, Zhekaite E, Buhonin A, Goldshtein D. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the *CFTR* Channel. *Genes* (Basel). 2023 Aug 28;14(9):1705. doi: 10.3390/genes14091705

⁴ Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И. Описание редких аллелей гена *CFTR* при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология*. 2021;31(2):178-188. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188>

⁵ Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала *CFTR* и индивидуального подбора эффективных *CFTR*-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология*. 2021;31(2):167-177. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177>

⁶ Краснова М.Г., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Мокроусова Д.О., Бухарова Т.Б., Булатенко Н.В., Кондратьева Е.И., Гольдштейн Д.В. Оценка действия *CFTR*-модуляторов при наличии в генотипе пациентов с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A. *Пульмонология*. 2024;34(6):857-868. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868>

⁷ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Krasnova, M.; Mokrousova, D.; Bulatenko, N.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Kovalskaia, V.; et al. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the *CFTR* Channel. *Genes* **2023**, *14*, 1705. <https://doi.org/10.3390/genes14091705>

⁸ Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; et al. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* **2021**, *12*, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

⁹ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Krasnova, M.; Mokrousova, D.; Bulatenko, N.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Kovalskaia, V.; et al. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the *CFTR* Channel. *Genes* **2023**, *14*, 1705. <https://doi.org/10.3390/genes14091705>

¹⁰ Efremova A, Kashirskaya N, Krasovskiy S, Melyanovskaya Y, Krasnova M, Mokrousova D, Bulatenko N, Kondratyeva E, Makhnach O, Bukharova T, Zinchenko R, Kutsev S, Goldshtein D. Comprehensive Assessment of *CFTR* Modulators' Therapeutic Efficiency for N1303K Variant. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 27;25(5):2770. doi: 10.3390/ijms25052770. PMID: 38474016; PMCID: PMC10931982.

¹¹ Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Amelina, E.; Shadrina, V.; Zhekaite, E.; Zodbina, A.; Chernyak, A.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Goldshtein, D. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* **2021**, *12*, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

- Клинические преимущества показали наблюдения в отношении пациентов с прогрессированием легочных изменений и не одобренные для терапии ЕТІ и не указанные в инструкции по применению, в том числе для пациентов R334W, 2789+5G>A:

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217660s000lbl.pdf

- <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators/print>

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf

- <https://trialfinder.cysticfibrosis.ca/studies/evaluation-of-efficacy-and-safety-of-elexacaftor-t>

.....

Приложение А3.8. Смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с муковисцидозом

Таблица 44

| Группа | Характеристика смеси | Применение, предназначение |
|-------------------------|--|--|
| Для детей 1 года жизни | Молочные смеси для искусственного/смешанного вскармливания недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни. Содержание белка 1,9 – 2,2 г/100 мл, 20% СЦТ в составе жирового компонента смеси. Энергетическая ценность смеси 77 – 100 ккал/100 мл смеси | Молочные смеси для детей 1-го года жизни, с недостаточностью питания (гипотрофией) |
| Для детей 1 года жизни | Смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка (казеина, сывороточного белка), с включением 50-60% СЦТ в составе жирового компонента, безлактозные Альфаре гастро**** | Смеси для детей с МВ для энтерального питания после операции (резекция кишечника на фоне мекониевого илеуса), а также при аллергии к белкам коровьего молока |
| Для детей старше 1 года | Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные молочные смеси Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными вкусовыми добавками Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь**** НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма**** Специализированный пищевой продукт детского диетического лечебного питания "ПедиаШур Здравейка" со вкусом ванили, жидкая, 200 мл**** Специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания (энтеральное питание) "Фребини Энергия напитков с пищевыми волокнами" со вкусом ванили для детей, жидкая, 200 | Энтеральное дополнительное питание (пероральное и зондовое использование) |

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| | мл**** | |
| Для детей старше 1 года | <p>Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка; с содержанием СЦТ 50-60% жирового компонента.</p> <p>Специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания, полноценная сбалансированная смесь на основе гидролизованного белка молочной сыворотки "Пептамен Юниор с ароматом ванили"</p> <p>Специализированный продукт для диетического лечебного питания "Нутриэн Элементаль" с нейтральным вкусом или со вкусом ванили для энтерального питания (зондового и перорального использования)</p> | Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, после операций на органах ЖКТ (резекция кишечника на фоне СДИО), с аллергией к белкам коровьего молока (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 3 лет и взрослых | <p>Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 – 2 ккал/мл) калорийные смеси. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными вкусовыми добавками</p> <p>Нутриэн Стандарт (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (сухая смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Стандарт с пищевыми волокнами (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)****</p> <p>Нутриэн Энергия (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели) ****</p> <p>Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь****</p> <p>НутриниДринк с пищевыми волокнами, со вкусом ванили, жидкая форма****</p> | Энтеральное , дополнительное питание (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 3 лет | <p>Изо- (1 ккал/мл) и гипер(1,5 ккал/мл) калорийные смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка; с содержанием СЦТ 50-60% жирового компонента</p> <p>Пептамен Юниор 1.5, жидкая, 200 мл****</p> | Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет, после операций на органах ЖКТ (резекция кишечника на фоне СДИО), с аллергией к белкам коровьего молока (пероральное и зондовое использование) |

| | | |
|--|--|---|
| Для детей старше 10 лет и взрослых | Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания "Пептамен" с ароматом ванили, сухая смесь**** | Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 10 лет, после операций на органах ЖКТ (резекция кишечника на фоне СДИО), с аллергией к белкам коровьего молока (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 1 года и взрослых с МВ-ассоциированным диабетом | Изо- и гиперкалорийные молочные смеси с низким гликемическим индексом, для питания пациентов с сахарным диабетом Нутриэн Диабет (жидкая стерилизованная смесь, с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, банан, ванили, карамели)**** | Для дополнительного энтерального питания (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 12 лет и взрослых | Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для энтерального питания "Нутризон Диазон НЕ НР" со вкусом ванили при муковисцидоз - ассоциированном сахарном диабете**** | Для дополнительного энтерального питания (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 3 лет и взрослых | Продукт специализированный стерилизованный для диетического лечебного питания "Нутриэн Пульмо" с нейтральным вкусом, или со вкусом клубники, или ванили, или банана, или карамели) **** | Для дополнительного энтерального питания при Дыхательной недостаточности (пероральное и зондовое использование) |
| Для детей старше 3 лет и взрослых | Специализированный продукт для лечебного питания (энтеральное питание) "Фрезубин Протеин" **** | Как дополнительный источник белка |

****Включены в Распоряжение Правительства РФ от 11 декабря 2023 г. N 3551-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (в редакции от 23.01.2025)

Приложение А3.9. Показания к госпитализации (стационарному лечению) детей и взрослых с муковисцидозом

[397].

1. Тяжелое обострение бронхолегочного процесса с признаками дыхательной недостаточности.
2. Легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся.
3. Пневмоторакс.
4. Кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка.
5. Признаки кишечной непроходимости
6. Синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов.
7. Необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому.

8. Необходимость планового оперативного вмешательства.
9. Установка венозных портов, гастростомы.
10. Необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомия, радикальная гайморотомия, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.).
11. Острый панкреатит и обострение хронического.
12. Трансплантация легких, печени.
13. Терминальная фаза муковисцидоза.
14. Другие, не связанные с муковисцидозом жизнеугрожающие состояния.

Приложение А3.10. Принципы наблюдения за младенцами от пациенток с МВ, получавшими в течение беременности патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.)**

Риск ложноотрицательного результата теста на муковисцидоз у младенцев при неонатальном скрининге.

Патогенетическая (таргетная) терапия (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.) во время беременности может помочь предотвратить или замедлить прогрессирование повреждения поджелудочной железы у плодов с МВ, в таких случаях показатели иммунореактивного трипсиногена могут иметь ложноотрицательные результаты [515]. Показано генотипирование (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови и/или Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза) и/или проведение потовой пробы новорожденному, если не проводилось исследование амниотической жидкости /ворсин хориона (амниоцентез/биопсия хориона, плаценты) во время беременности.

Анализ гена *CFTR* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR* (муковисцидоз) в крови) у новорожденного

Детям, рожденным от матерей, получавших во время беременности патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.), необходимо проходить тестирование в следующих ситуациях:

- Если пренатальный диагноз не был установлен, но известно, что отец является носителем варианта *CFTR*, риск развития у ребенка МВ составляет 50% и анализ гена *CFTR* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови и/или Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза) должен быть проведен с учетом известных вариантов гена *CFTR* родителей.
- Если статус носителя муковисцидоза у отца неизвестен, ребенку следует провести полный анализ гена *CFTR* (Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене CFTR (муковисцидоз) в крови и/или Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза).

Наблюдение за новорожденными.

Младенцы от матерей, получавших патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.), нуждаются в особом наблюдении

Проводятся определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови) при рождении, затем через месяц, через три и двенадцать месяцев после рождения, если мать кормит грудью. Также необходимо провести прием (осмотр, консультацию) врача-офтальмолога первичную в течение первых двух месяцев после родов в связи с небольшим риском развития катаракты (риск развития катаракты при применении препаратов, содержащих ивакафтор, основан на данных, полученных на животных моделях).

Лабораторные исследования

Проводятся исследование Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови как можно раньше во время пребывания ребенка в родильном отделении (рис. 1). Результаты этих тестов помогут принять обоснованные решения в отношении грудного вскармливания. Кроме того, анализ на витамин А следует проводить из-за риска развития внутричерепной гипертензии на фоне гипервитаминоза А у детей с МВ, родившихся от матерей, получающих патогенетическую (таргетную) терапию [517]. Измерение уровня протромбина также может иметь важное значение для оценки риска кровотечения [518].

Повышение уровня АСТ или АЛТ и гипербилирубинемия, являются хорошо известными нежелательными реакциями патогенетической (таргетной) терапии МВ и требуют специфического мониторинга [519]. У некоторых новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, могут наблюдаться изменения функции печени, если их матери в период кормления получают таргетную терапию. В некоторых случаях, сокращение грудного вскармливания с применением частичного грудного вскармливания или перевод на полное искусственное вскармливание было связано с улучшением показателей функциональных проб печени [520]. Однако важно отметить, что часто повышенный уровень печеночных ферментов и гипербилирубинемия могут возникать у новорожденных и из-за других факторов, например, таких как инфекции.

Офтальмологическое обследование

Офтальмологическое обследование, проводимое при помощи щелевой лампы (биомикроскопия глаза) врачом-офтальмологом, имеющим опыт работы с маленькими детьми, позволяет провести тщательный анализ структур глаза, в том числе хрусталика. Это

обследование проводится после расширения зрачков. Из-за сложностей, связанных с этой процедурой, она, как правило, не подходит для младенцев младше 3 месяцев. Кроме того, все кристаллические помутнения, о которых сообщается на сегодняшний день, имеют размер примерно в один миллиметр, что делает их легко «пропущенными» без тщательного изучения.

Проведение грудного вскармливания

Грудное вскармливание будет возможно в подавляющем большинстве случаев, учитывая низкий уровень поступления компонентов патогенетической (таргетной) терапии в грудное молоко. *Матерей, желающих кормить грудью, следует поощрять и поддерживать в их решении.*

Тем не менее, две ситуации могут потребовать пересмотра грудного вскармливания:

1. наличие нарушений функции печени: если АЛТ/АСТ в 2-5 раз превышает нормальный уровень, может потребоваться сокращение грудного вскармливания; если АЛТ/АСТ превышает нормальный уровень в 5 раз, может потребоваться полное прекращение грудного вскармливания;
2. обнаружение катаракты при первичном офтальмологическом осмотре (прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога) ребенка.

Если грудное вскармливание было прекращено, оно может быть возобновлено после улучшения показателей печеночных проб и/или офтальмологических показателей.

Необходимость организации наблюдения детей в возрасте от 2 до 10 лет

После первых двух лет жизни необходимо постоянное наблюдение за детьми, рожденными от матерей, находящихся под воздействием патогенетической (таргетной) терапии в течение беременности, учитывая неопределенность, связанную с потенциальными долгосрочными эффектами.

Детям показан мониторинг нервно-психического развития (прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторные). Кроме того, если у этих детей наблюдаются рецидивирующие респираторные симптомы, следует провести прием (осмотр, консультации) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача)/врача-пульмонолога, врача-оториноларинголога первичный и повторные с целью комплексного клинического, функционального и рентгенологического обследования для выявления любой патологии дыхательных путей (услуги – в зависимости клинических проявлений).

Таблица 45 Предлагаемый алгоритм наблюдения за детьми от матерей, получавших/получающих патогенетическую (таргетную) терапию [516].

| | 1-я неделя жизни | В случае кормления грудью | 3 месяца жизни | 12 месяцев жизни | 24 месяца жизни |
|---|------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| Оценка продолжительности воздействия патогенетической (таргетной) терапии (ивакафтор+лумакафтор**, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.) (беременность, кормление грудью), оценка других патологических факторов | х | х | | х | х |
| Прием (осмотр, консультация) врача- педиатра/врача- неонатолога/врача общей практики (семейного врача)/врача-пульмонолога первичный и повторные: Измерение массы тела, измерение роста, измерение окружности головы, визуальное исследование в дерматологии (иктеричность), Аускультация при заболеваниях легких и бронхов (все сроки); Проведение оценки параметров физического развития в динамике (кривая роста), сроков формирования ключевых навыков (начало ходьбы, первые слова), качества сна и эпизодов гипертермических судорог(в 12 и 24 мес. жизни) | х | х | | х | х |
| Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный/повторные | х | х | | х | х |
| Прием (осмотр, консультация) врача- офтальмолога первичный (с оценкой хрусталика (макроскопически): | х | | | | |

| | | | | | |
|--|---|----------------|----------------|----------------|---|
| офтальмоскопия, Исследование сред глаза в проходящем свете) | | | | | |
| Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ) в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови | x | x ¹ | | | |
| Определение концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови) (при возможности) Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме) | x | | | | |
| Поиск вариантов гена <i>CFTR</i> , если генетический статус отца или плода были неизвестны (Молекулярно- генетическое исследование мутаций в гене <i>CFTR</i> (муковисцидоз) в крови и/или Комплекс исследований для диагностики муковисцидоза). | x | | | | |
| Прием (осмотр, консультация) врача- офтальмолога первичный/повторные Биомикроскопия глаза (осмотр в щелевой лампе) с расширением зрачка (оценка хрусталика)) | | | x ² | x ³ | x ² или x ³ |

x¹: см. Алгоритм Б2: оценка между 15 и 30 днями после начала грудного вскармливания, при нормальных показателях (уровень АЛТ и/или АСТ <2 ВГН и уровень общего билирубина ниже 95-го перцентиля) мониторинг не проводится,

в остальных случаях: исключить другие причины поражения печени, прекратить кормление грудью при повышенном уровне АЛТ и/или АСТ > 5 ВГН, или сократить объем грудного молока на 75%. Контроль «печеночных проб» (Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови) до нормализации показателей.

х²: биомикроскопия глаза (осмотр в щелевой лампе) с расширением зрачка (оценка хрусталика)) выполняемая врачом-офтальмологом - как можно раньше в 3 месяца (особенно при грудном вскармливании) и ежегодный мониторинг при отклонениях от нормы (х³).

Приложение А3.11. Расшифровка примечаний

...^{**} – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р.(в редакции от 23.01.2025))

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

**** - продукт питания, включен в Распоряжение Правительства РФ от 11 декабря 2023 г. № 3551-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (в редакции от 23.01.2025)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции у мужчин с МВ



Алгоритм обследования и тактика решения вопроса репродукции, который зависит от трех составляющих: результатов генетического обследования, результатов спермиологического исследования и статуса фертильности супруги.

Приложение Б2. Алгоритм принятия решения о грудном вскармливании у младенцев от пациенток с МВ, получавших в течение беременности и получающих патогенетическую (таргетную) терапию (ивакафтор+лумакафтор, ивакафтор+тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и т.п.)**

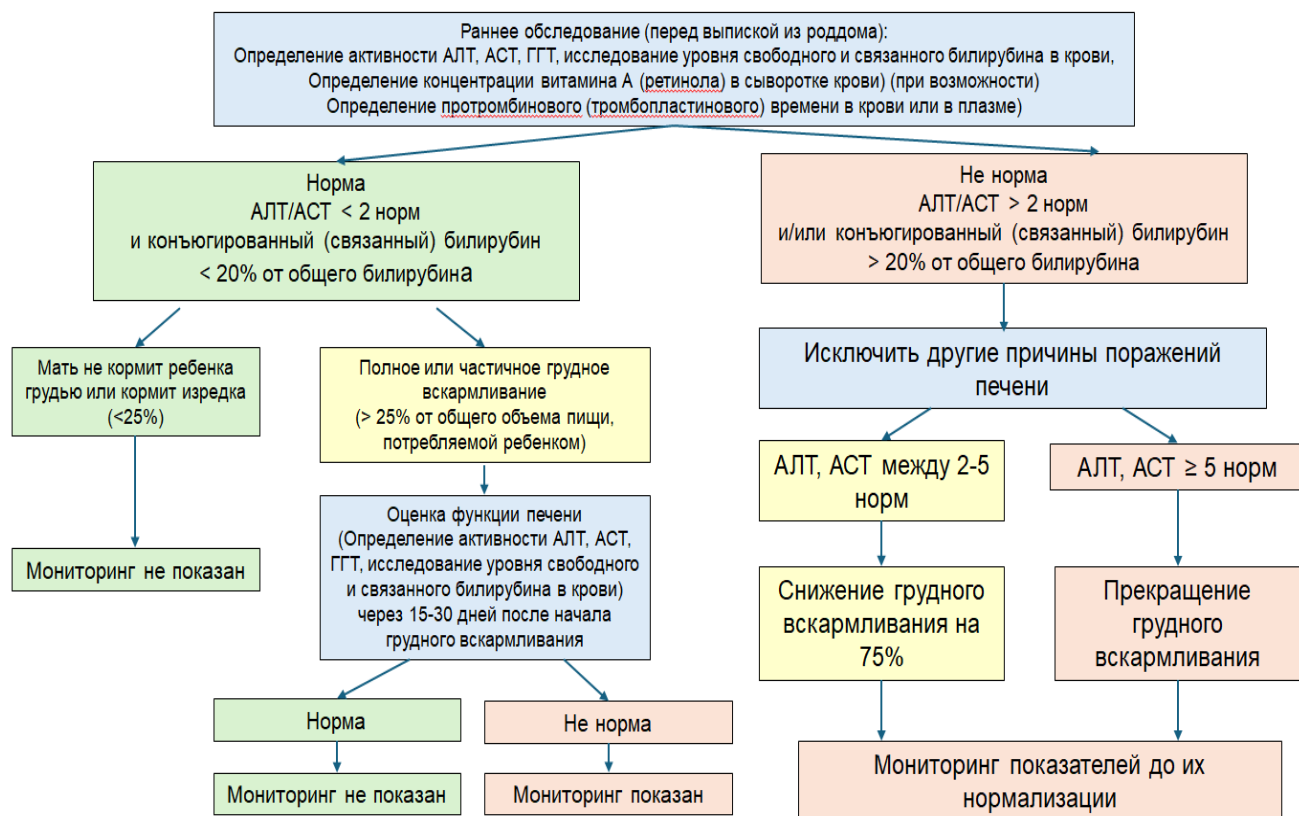


Рис 1. Алгоритм принятия решения о грудном вскармливании [516].

Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

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

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

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

Общественные места

При посещении мест массового скопления людей пациентам с муковисцидозом необходимо соблюдать стандартные меры профилактики инфекций, прежде всего включающие в себя:

- Гигиену рук.

Обрабатывать руки антибактериальным гелем или спиртовыми салфетками перед принятием пищи, после посещения туалета, после контакта с животными или игры на детской площадке

(работе на огороде и т.д.)

- Ношение лицевой маски.

Особенно в таких высокорисковых по вирусной нагрузке местах, как метро, аэропорт, вокзал, на детских праздниках, культурно-массовых мероприятиях в закрытых помещениях. При организации мероприятий на воздухе ношение лицевой маски не обязательно.

- После возвращения из мест массового скопления людей вымыть руки, умыться, промыть назальным душем нос, сменить одежду.

Пациенты МВ в одной семье

- Не использовать общие предметы (зубные щетки, посуда, дыхательное и кинезитерапевтическое оборудование).
- Проводить кинезитерапию в разных комнатах и в разное время, не использовать дыхательные тренажеры друг друга.
- Пациенты с МВ, не живущие в одной семье, должны соблюдать меры предосторожности: не здороваться за руку, избегать тесных контактов, держаться друг от друга на расстоянии не менее 2 м.

Обработка небулайзера (очистка, дезинфекция) после каждого использования.

5.10. Профилактика водного пути инфицирования

- Водопроводная вода. Может содержать атипичные микобактерии, синегнойную палочку, грибы. Вода, очищенная с помощью фильтров, не пропускающих частицы $>0,2$ мкм, безопасна, но тем не менее использовать ее как питьевую можно только после кипячения. Для разведения ингаляционных растворов использовать стерильную воду. Стерильная вода может со временем контаминироваться, как быстро это происходит, неизвестно.
- Аспираторы, небулайзеры (возможна передача инфекции от оборудования пациенту). Для аэрозольной терапии используются только стерильные растворы, применять их следует с соблюдением асептики. После каждого использования необходимо проводить дезобработку и стерилизацию оборудования.
- Душевые кабины в бассейне, аквапарки, бассейны малого объема (в том числе детские бассейны при отелях), бани/сауны могут стать источником инфекции.
- Водоемы со стоячей или загрязненной водой, родники (небольшие озера и водохранилища, особенно с большим количеством диких птиц и др.) могут стать источником инфекции.

Профилактика водного пути инфицирования

- Полоскать рот и употреблять в пищу только кипяченую или бутилированную воду.
- Использовать для ингаляционной терапии только стерильные растворы.
- Смывать воду в унитазе только при закрытой крышке.
- Обрабатывать небулайзер после каждого использования.
- Менять фильтры и небулайзер 1 раз в 6 месяцев и при проведении эрадикационной терапии инфекций.
- Дезинфицировать назальный душ после каждого использования.
- У детей раннего возраста для анализа микробной флоры проводить глубокий мазок из зева или получать мокроту, используя индивидуальный аспиратор.
- Не мыться в душевой кабине до и после посещения общественного бассейна.
- Избегать купания в мелких бассейнах, аквапарках, загрязненных водоемах.
- Не употреблять воду из источников и родников.

5.11. Пищевой путь инфицирования. Профилактика пищевого пути инфицирования

Пищевой путь инфицирования

1. Недостаточно промытые овощи/фрукты/ягоды
2. Некачественная термическая обработка продуктов
3. Использование в пищу несвежих овощей/фруктов/ягод
4. Грибы *Aspergillus* spp. могут содержаться в кукурузе, орехах, семенах и зерне

Профилактика пищевого пути инфицирования

- Использовать для обработки овощей, ягод и фруктов специальные дезинфицирующие средства.
- Адекватная термическая обработка мясных и морепродуктов.
- Не использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты.

5.12. Воздушно – капельный и контактный пути заражения. Профилактика

Воздушно –капельный и контактный пути заражения.

1. Воздушно-капельный путь передачи инфекции — это заражение через воздух, в который попадают и распространяются на расстояние около 2 м при разговоре, кашле и чихании пациентов мельчайшие брызги и капли слюны и носовой слизи, содержащие возбудителей болезней — капельная инфекция (основные возбудители хронического микробно – воспалительного процесса дыхательного тракта (*Bcc*, *MRSA*, мультирезистентная *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, НТМБ), а также грипп, ангина, дифтерия, коклюш, корь, скарлатина, туберкулез). При высыхании этих брызг и капель возбудители болезни долго сохраняются в пыли— пылевая инфекция. Заражение происходит при вдыхании возбудителей болезней.
2. Контактный путь через поверхности, также может быть причиной инфицирования.
3. *Aspergillus spp.* обитают в почве и на растительных остатках. В связи с этим они постоянно присутствуют в воздухе внешней среды и внутри помещений. Поскольку *Aspergillus spp.* распространены повсеместно, полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно, тем не менее следует стремиться максимально снизить риск инфицирования.
4. Респираторные вирусы являются важными патогенами для пациентов с МВ. Вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа, вирус парагриппа, аденовирус и риновирусы, имеют относительно короткие периоды инкубации (менее 1 недели), а передача происходит в основном посредством прямого контакта с инфицированными людьми или косвенного контакта, касаясь инфицированных предметов. Капельная передача инфекционных респираторных секретов происходит с вирусом гриппа и аденовирусами. Дети с МВ не более восприимчивы к инфекциям вирусных респираторных путей, чем их здоровые сверстники. Однако респираторные вирусные заболевания могут у них протекать тяжелее и способствовать развитию бактериальной инфекции.

Профилактика.

- Не подходить к другим пациентам с МВ ближе, чем на 2 м.
- Использовать лицевые маски.
- Использовать лицевую маску во время повышенной заболеваемости и посещения общественных учреждений, а также при посещении лечебных учреждений.
- Обрабатывать поверхности после пациентов.
- Обработка рук.
- Пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных

плесенью.

- Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п.
- В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов МВ в другое помещение.
- Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.
- В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках, не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр.
- В связи с тем, что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта пациентов с МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Приложение Г1. Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis) – Мета-анализ гистологических данных при вирусных гепатитах

Источник: [391 (в модификации 392, 393,394)].

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени фиброза печени

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Таблица 46. Значения эластичности печени при различных стадиях фиброза (транзиентная фиброэластометрия) (Эластометрия печени)

| Стадия фиброза | Значения эластичности (кПа) |
|-------------------------|---------------------------------|
| F0 (отсутствие фиброза) | <5,8 |
| F1 (легкий фиброз) | 5,8-7,2 |
| F2 (умеренный фиброз) | 7,2-9,5 |
| F3 (выраженный фиброз) | 9,5-12,5 |
| F4 (цирроз) | ≥12,5 |

Приложение Г2. Шкала оценки тяжести и степени компенсации цирроза

Чайлд-Пью (the Child–Pugh score)

Источник: [47], валидация шкалы в РФ не проводилась.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени компенсации цирроза печени

Оценочный инструмент: шкала

Содержание:

Таблица 47

| Баллы Признаки | 1 | 2 | 3 |
|--|-------------|------------------------|--------------|
| Энцефалопатия | Нет | минимальные проявления | кома |
| Асцит | Отсутствует | контролируется | рефрактерный |
| Билирубин (мкмоль/л) | <34 | 34-35 | >51 |
| Альбумин (г/л) | >35 | 28-35 | <28 |
| Протромбиновое время ¹ (сек.) | <4 | 4-6 | >6 |

¹ – Значения протромбинового времени 4-6 сек. соответствует приблизительно 50% и 40% от нормы соответственно

Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам.

Ключ:

Сумма баллов 5—6 соответствует классу А, при сумме 7-9 — класс В, а при общей сумме в 10 -15 баллов выставляется класс С.

Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов класса А составляет 15—20 лет, послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве - 10 %.

Класс В является показанием для рассмотрения вопроса о пересадке печени; при этом послеоперационная летальность при полостном хирургическом вмешательстве достигает 30 %.

У больных класса С ожидаемая продолжительность жизни достигает 1-3 года, а послеоперационная летальность при полостном вмешательстве - 82 %.

На основании критериев Чайлд-Пью предложено оценивать необходимость в трансплантации печени: высокая необходимость у пациентов, относящихся к классу С, умеренная - у пациентов класса В и низкая - у пациентов класса А [395]

Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени

[<https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>].

Таблица 45

| Класс по Чайлд-Пью | Баллы | Годичная выживаемость, % | Двухлетняя выживаемость, % |
|--------------------|-------|--------------------------|----------------------------|
| A | 5–6 | 100 | 85 |
| B | 7–9 | 81 | 57 |
| C | 10–15 | 45 | 35 |

Приложение Г3. Шкала оценки хронического риносинусита по данным КТ ОНП

Источник: [Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183-4. PMID: 8140385, Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep;117(3 Pt 2):S35-40. doi: 10.1016/S0194-59989770005-6. PMID: 9334786], валидация шкалы в РФ не проводилась.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка степени снижения пневматизации околоносовых пазух по результатам КТ ОНП

Оценочный инструмент: шкала

Содержание:

| Околоносовые пазухи | Справа | Слева |
|--|-------------|-------------|
| Верхнечелюстная пазуха | 0-1-2 | 0-1-2 |
| Передние клетки решетчатого лабиринта | 0-1-2 | 0-1-2 |
| Задние клетки решетчатого лабиринта | 0-1-2 | 0-1-2 |
| Клиновидная пазуха | 0-1-2 | 0-1-2 |
| Лобная пазуха | 0-1-2 | 0-1-2 |
| Остиомеатальный комплекс | 0-2 | 0-2 |
| Всего баллов для каждой стороны | 0-12 | 0-12 |

Ключ:

Для околоносовых пазух:

0 баллов – норма

1 балл - частичное затемнение

2 балла – тотальное затемнение

Для остиомеатального комплекса:

0 баллов – проходим

2 балла – блокирован

Минимальное значение=0, Максимальное значение=24

Приложение Г4. Опросник по состоянию здоровья-9 (PHQ-9)

Источник: <https://www.phqscreeners.com/select-screener>, Погосова Н. В., Довженко Т. В., Бабин А. Г., Курсаков А. А., Выгодин В. А. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 18–24, Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001 Sep;16(9):606-13

Тип: шкала

Назначение: оценка уровня депрессии (скрининг)

Оценочный инструмент: опросник

Содержание:

ОПРОСНИК ПО СОСТОЯНИЮ ЗДОРОВЬЯ-9 (PHQ-9)

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы?

(Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ)

| | Ни разу | Несколько дней | Более недели | Почти каждый день |
|---|---------|----------------|--------------|-------------------|
| 1. Вам не хотелось ничего делать | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Вам было трудно заснуть, у Вас был прерывистый сон, или Вы слишком много спали | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Вы были утомлены, или у Вас было мало сил | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. У Вас был плохой аппетит, или Вы переедали | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником (неудачницей), или были в себе разочарованы, или считали, что подвели свою семью | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Вам было трудно сосредоточиться (например, на чтении газеты или на просмотре телепередач) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Вы двигались или говорили настолько медленно, что окружающие это замечали? Или, наоборот, Вы были настолько суетливы или взбудоражены, что двигались гораздо больше обычного | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-нибудь вред | 0 | 1 | 2 | 3 |

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Если Вы положительно ответили на какие-нибудь пункты, то оцените, насколько трудно Вам было работать, заниматься домашними делами или общаться с людьми из-за этих проблем?

| | | | |
|--|--|--|--|
| Совсем не трудно <input type="checkbox"/> | Немного трудно <input type="checkbox"/> | Очень трудно <input type="checkbox"/> | Чрезвычайно трудно <input type="checkbox"/> |
|--|--|--|--|

Разработано докторами Робертом Л. Шпицем (Robert L. Spitzer), Джанет Б.У. Уилльямс (Janet B.W. Williams), Куртом Кронке (Kurt Kroenke) и их коллегами в рамках образовательного гранта компании Pfizer Inc. Воспроизведение, перевод, показ и распространение разрешены.

Ключ:

Интерпретация результатов (по общей сумме баллов):

1-4 Отсутствие или минимальный уровень депрессии

5-9 Легкая депрессия

10-14 Умеренная депрессия

15—19 Тяжелая депрессия

20-27 Крайне тяжелая депрессия, необходима срочная консультация психиатра

<https://www.phqscreeners.com/select-screener>

Приложение Г5. Шкала уровня тревоги GAD-7

Источник: [Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, Herzberg PY.

Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. Med Care. 2008 Mar;46(3):266-74,

Тип: шкала

Назначение: оценка уровня тревоги (скрининг)

Оценочный инструмент: опросник

Содержание:

| GAD-7 | | | | |
|---|---------|----------------|--------------|-------------------|
| Как часто Вас за последние 14 дней беспокоили следующие проблемы? (Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ) | Ни разу | Несколько дней | Более недели | Почти каждый день |
| 1. Вы нервничали, тревожились или испытывали сильный стресс | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Вы были неспособны успокоиться или контролировать свое волнение | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Вы слишком сильно волновались по различным поводам | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Вам было трудно расслабиться | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Вы были настолько суетливы, что Вам было тяжело усидеть на месте | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Вы легко злились или раздражались | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Вы испытывали страх, словно должно произойти нечто ужасное | 0 | 1 | 2 | 3 |

Ключ:

Интерпретация данных:

0-4 балла. Минимальный уровень тревоги

5-9 баллов. Умеренный уровень тревоги

10-14 баллов. Средний уровень тревоги.

15-21 балл. Высокий уровень тревоги

<https://www.phqscreeners.com/select-screener>